

Винахід стосується нових заміщених 1-фенілпіразол-3-карбоксамідів, які мають високу спорідненість до рецепторів нейротензину людини. Винахід стосується також способу одержання цих сполук і фармацевтичних композицій, які їх містять у якості активних компонентів.

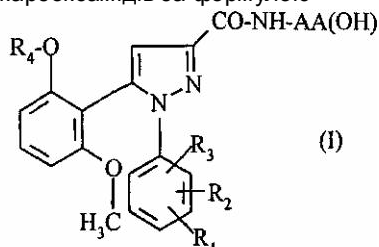
Вперше синтетичні непептидні вироби медичного спрямування, спроможні зв'язуватися з рецепторами нейротензину, були описані в ЕР 0477049. Це були аміді піразол-3-карбонової кислоти, у різних ступенях заміщені амінокислотами, які при дозах менше ніж 1мкмоль заміщують йодований нейротензин з його рецептора на оболонках мозку морської свинки. Пошуки у цьому ряді привели до розробки сполуки 2-[(1-(7-хлор-4-хіноліл)-5-(2,6-диметоксифеніл)піразол-3-іл)карбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти (SR 48692), наділеної потужною і селективною нейротензин-антагоністичною активністю (D. Gully et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 65-69).

Характерною особливістю для ряду виробів, описаних в ЕР 0477049, є наявність у положенні 1 піразолевого циклу, зокрема, заміщеної або незаміщеної фенільної, нафтильної або 4-хінолільної групи. Більш конкретно, SR 48692 має 7-хлор-4-хінолільну групу у положенні 1 піразолу. Описані у даному документі продукти, які мають групу 1-нафтилу або 4-хлор-1-нафтилу у положенні 1 піразолевого циклу, володіють вкрай підвищеною спорідненістю до рецептора нейротензину морської свинки, оскільки їхній  $IC_{50}$  є порядку 1-10нМ, тоді як їхня спорідненість до рецептора людини є нижчою, оскільки їхній  $IC_{50}$  становить від 10 до 100нМ.

Було знайдено, що при заміщенні фенільної групи в 1-фенілпіразол-3-кабоксамідних сполуках певними іншими групами зростає спорідненість до рецепторів нейротензину і, зокрема, до рецепторів нейротензину людини.

Крім того, сполуки за винаходом демонструють *in vitro* більш широкий спектр активності, ніж сполуки, описані в ЕР 0477049, як антагоністи рецепторів нейротензину.

Таким чином, даний винахід стосується згідно з одним з його аспектів, нових заміщених 1-фенілпіразол-3-карбоксамідів за формулою



де:

- R<sub>1</sub> означає групу, вибрану з:

-T-CN;

-C(NH<sub>2</sub>)=NOH;

-C(=NOH)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

-T-C(NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)=NR<sub>14</sub>;

-C(NH<sub>2</sub>)=NO(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

-T-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;

-T-CONR<sub>7</sub>R<sub>C</sub>;

-Y-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

-OR<sub>d</sub>;

-T-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, за умови, що R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> не є одночасно воднем, коли Т означає прямий зв'язок;

-T-N(R<sub>7</sub>)COR<sub>e</sub>;

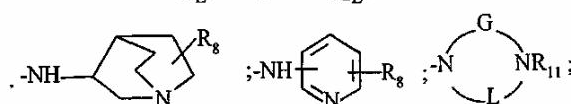
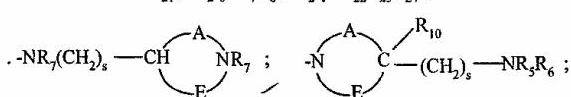
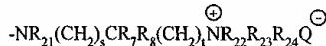
-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;

-T-N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>';

-T-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>;

-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> означає групу, вибрану з:

-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;



-NR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CN; -NR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)=NR<sub>14</sub>;

-NR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONH<sub>2</sub>; -NR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

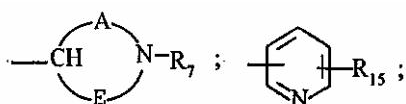
-NR<sub>21</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

-R<sub>C</sub> означає групу, вибрану з:

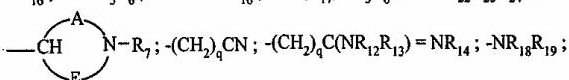
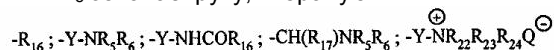
-X-OR<sub>7</sub>; -CHR<sub>20</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

-R<sub>d</sub> означає групу, вибрану з:

-X-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -Y-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -Y-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -Y-SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;



- R<sub>e</sub> означає групу, вибрану з:



- R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, галоген, нітро, трифторметил, групу -OR<sub>4</sub>, групу -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, 1-піроліл, ціано, карбамоїл;

- або R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> разом утворюють триметиленову, тетраметиленову або пентаметиленову групу;

- R<sub>4</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, бензил;

- R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, бензил, або R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину, заміщеного R<sub>9</sub> у положенні 4, азіридину, азетидину і пергідроазепіну;

- R'<sub>5</sub> і R'<sub>6</sub> кожний незалежно означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або краще R'<sub>5</sub> і R'<sub>6</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну або піперазину, заміщеного або заміщеного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом у положенні 4;

- R'<sub>7</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; феніл, незаміщений або однократно чи багаторазово заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом; групу -X-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

- R<sub>7</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або бензил;

- R<sub>8</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідрокси, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкан;

- R<sub>9</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, групу -X-OH або групу -X-NR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл;

- R<sub>10</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, карбамоїл, ціано;

- R<sub>11</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, групу -X-OH, групу -X-NR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>;

- R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> кожний незалежно означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

- R<sub>14</sub> означає водень, R<sub>14</sub>, крім того, може являти собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, коли R<sub>12</sub> означає водень і R<sub>13</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

- або R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> разом являють собою групу Z;

- R<sub>15</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

- R<sub>16</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, феніл, 2-піперидил, 3-піперидил, 4-піперидил;

- R<sub>17</sub> означає (C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, феніл, бензил, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

- R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; R<sub>18</sub>, крім того, може являти собою групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

- або R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину, заміщеного R<sub>9</sub> у положенні 4;

- R<sub>20</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, гідроксифенілметил, краще 4-гідроксифенілметил, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, меркапто(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, групу -CH<sub>2</sub>-Im, де Im означає імідазол-4-іл;

- R<sub>21</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, аліл або бензил;

- R<sub>22</sub> і R<sub>23</sub> кожний незалежно означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або краще R<sub>22</sub> і R<sub>23</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну або пергідроазепіну;

- R<sub>24</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, аліл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

- Q<sup>θ</sup> означає аніон;

- R<sub>25</sub> означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

- R<sub>26</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл;

- R<sub>27</sub> означає водень; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл; групу -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OH; групу -SO<sub>2</sub>R'<sub>7</sub>;

- R<sub>28</sub> означає групу -X-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

- s = від 0 до 3;

- 1 = від 0 до 3, за умови, що (s+t) в тій самій групі є вище або дорівнює 1;

- r = від 2 до 5;

- q = від 1 до 5;

- T означає прямий зв'язок або (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;

- X означає (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;

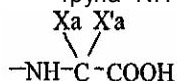
- Y означає (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;

- Z означає (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен;

- двовалентні радикали A і E разом з атомом вуглецю і атомом азоту, з якими вони зв'язані, утворюють насичений гетероцикл, що містить від 4 до 7 членів, і, крім того, може бути заміщений одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами;

- двовалентні радикали G і L разом з атомами азоту, з якими вони зв'язані, утворюють піперазинове або імідазолідинове або імідазолідинове кільця, які можуть бути необов'язково заміщені на атомах вуглецю одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами;

- група -NH-AA(OH) означає амінокислотний залишок:



де  $X_a$  є водень і  $X'_a$  є водень,  $(C_1-C_5)$  алкіл або неароматичний  $C_3-C_{15}$  карбоциклічний радикал, або краще  $X_a$  і  $X'_a$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють неароматичний  $C_3-C_{15}$  карбоцикл;

їхні солі, їхні солі четвертинного амонію, утворені з ациклічних або циклічних третинних амінів, і їхні сольвати.

Якщо сполука за винаходом містить один або кілька асиметричних атомів вуглецю, то кожний з оптичних ізомерів, як і рацемічна форма, становлять частину винаходу.

Якщо сполука за винаходом має кілька таутомерних форм, то кожна з них становить частину винаходу. Особливо це стосується тих випадків, коли заміщуючий  $R_1$  містить заміщену амідину групу -  $C(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ .

Якщо група  $-NH(AA)OH$  являє собою залишок циклоаліфатичної амінокислоти, то амінін або амінометиліві групи можуть знаходитися в ендо- або екзо-положенні відносно циклічної системи; у двох останніх випадках сполуки за формулою (I) становлять частину винаходу;

Згідно з винаходом, під алкілом або алкіленом мають на увазі лінійний бо розгалужений алкіл або алкілен, який кваліфікується за кількістю атомів вуглецю, які він містить. Під галогеном мають на увазі атом хлору, бром, фтору або йоду.

Неароматичні карбоциклічні радикали з 3-15 атомами вуглецю включають у себе насичені або ненасичені, конденсовані або місткові моно- або поліциклічні радикали, можливо терпени. Ці радикали можуть бути моно- або полізаміщені  $(C_1-C_4)$  алкілом.

Моноциклічні радикали включають у себе циклоалкіли, наприклад, циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклододецил.

Якщо у згаданому вище амінокислотному залишку  $X_a$  і  $X'_a$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють неароматичний карбоцикл з 3-15 атомами вуглецю, то цей карбоцикл є таким, як визначено вище для відповідних радикалів.

Серед поліциклічних неароматичних карбоциклів кращими є адамантан, біцикло[3.3.1]нонан і норборнан. Радикалом, відповідним адамантану, може бути 1-адамантил, коли  $X_a$  є воднем, або 2-адамантиліден, коли  $X_a$  і  $X'_a$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють карбоцикл.

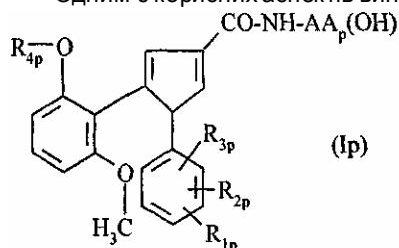
Серед моноциклічних неароматичних карбоциклів особлива перевага віддається цикlopентану і циклогексану.

Солями сполук за винаходом можуть бути внутрішні солі або солі з лужними металами, краще з натрієм або калієм, і з лужноземельними металами, краще кальцієм, і з органічними основами, такими як діетиламін, трометамін, меглумін (N-метил-D-глюкамін), лізин, аргінін, пістидин, холін або діетаноламін, або з оптично чистими органічними основами, такими як  $\alpha$ -метилбензиламін.

Згідно з винаходом, солі сполук за формулою (I) включають у себе також такі солі з неорганічними або органічними кислотами, які дозволяють відповідне відділення або кристалізацію сполук за формулою (I), такими як пікринова кислота, шавлева кислота або оптичноактивна кислота, наприклад, мигдальна кислота або камфосульфокислота, і краще з такими, які утворюють фармацевтично прийнятні солі, такі як гідрохлорид, ацетат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, малеат, фумарат, 2-нафталінсульфонат, ізетіонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, тартрат, цитрат і едісيلات.

Четвертинні солі амонію з ациклічними або циклічними третинними амінами утворюються шляхом заміщення аміну  $(C_1-C_4)$  алкілом, бензилом, алілом, гідроксі  $(C_1-C_4)$  алкілом або  $(C_1-C_4)$  алкоксі  $(C_1-C_4)$  алкіленом, де у якості аніону за краще вважається фармацевтично прийнятний аніон.

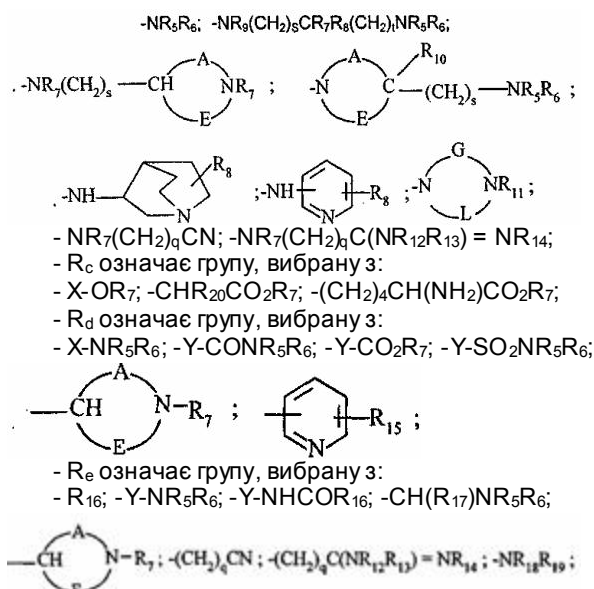
Одним з корисних аспектів винаходу є те, що він стосується сполук за формулою (Ip)



де:

-  $R_{1p}$  означає групу, вибрану з:

- T-CN;
- $C(NH_2) = NOH$ ;
- $C(=NOH)NH(CH_2)_rNR_5R_6$ ;
- T- $C(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ ;
- $C(NH_2)=NO(CH_2)_rNR_5R_6$ ;
- T-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;
- T-CONR<sub>7</sub>R<sub>c</sub>;
- Y-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;
- OR<sub>d</sub>;
- T-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, за умови, що  $R_5$  і  $R_6$  не є одночасно воднем, коли T означає прямий зв'язок;
- T-N(R<sub>7</sub>)COR<sub>e</sub>;
- SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;
- T-N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R'<sub>7</sub>;
- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> означає групу, вибрану з:



- R<sub>2P</sub> і R<sub>3P</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, галоген, нітро, трифторметил, групу -OR<sub>4</sub>, групу -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, 1-піроліл, ціано, карбамоїл;
- або R<sub>2P</sub> і R<sub>3P</sub> разом утворюють триметиленову, тетраметиленову або пентаметиленову групу;
- R<sub>4P</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил;
- R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину, заміщеного R<sub>9</sub> у положенні 4;
- R<sub>7</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
- R<sub>7</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або бензил;
- R<sub>8</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідрокси, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкан;
- R<sub>9</sub> означає водень, метил, групу -X-OH або групу -X-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- R<sub>10</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, карбамоїл, ціано;
- R<sub>11</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, групу -X-OH, групу -X-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> кожний незалежно означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
- R<sub>14</sub> означає водень, R<sub>14</sub>, крім того, може являти собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, коли R<sub>12</sub> означає водень, і R<sub>13</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
- або R<sub>13</sub> і R<sub>14</sub> разом являють собою групу Z;
- R<sub>15</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- R<sub>16</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, феніл, 2-піперидил, 3-піперидил, 4-піперидил;
- R<sub>17</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, феніл, бензил, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
- R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; R<sub>18</sub>, крім того, може являти собою групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- або R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою гетероцикл, вибраний з: піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину, заміщеного R<sub>9</sub> у положенні 4;

R<sub>20</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, бензил, гідроксифенілметил, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, меркапто(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, групу -CH<sub>2</sub>-Im, де Im означає 4-імідазоліл;

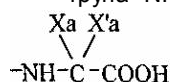
- s = від 0 до 3;
- t = від 0 до 3, за умови, що (s+t) є вище або дорівнює 1;
- r = від 2 до 5;
- q = від 1 до 5;

- T означає прямий зв'язок або (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;
- X означає (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;
- Y означає (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен;
- Z означає (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен;

- двовалентні радикали A і E разом з атомом вуглецю і атомом азоту, з якими вони зв'язані, утворюють насичений гетероцикл, який містить від 5 до 7 членів і, крім того, може бути заміщений одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами;

- двовалентні радикали G і L разом з атомами азоту, з якими вони зв'язані, утворюють піперазинове, або імідазолідинове, або імідазолінове кільця, які можуть бути необов'язково заміщені на атомах вуглецю одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами;

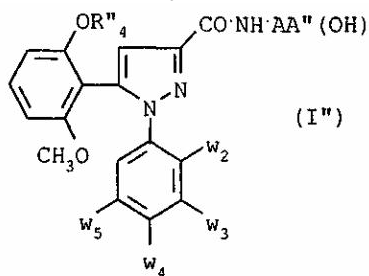
- група -NH-AA<sub>p</sub>(OH) означає амінокислотний залишок:



де X<sub>a</sub> означає водень, і X'<sub>a</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл або неароматичний C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>карбоциклічний радикал; або краще X<sub>a</sub> і X'<sub>a</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють неароматичний C<sub>3</sub>-

C<sub>15</sub>карбоцикл, та їхні солі.

Кращі сполуки за винаходом відповідають формулі



де:

- R''<sub>4</sub> означає водень, метил або циклопропілметил;
- AA''(OH) означає групу 2-карбокси-2-адамантил, групу α-карбоксициклогексилметил або групу 9-карбоксибіцикло[3.3.1]нонан-9-іл;
- серед замісників w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub>, w<sub>4</sub> і w<sub>5</sub> принаймні один є воднем і принаймні один інший не є воднем, таким

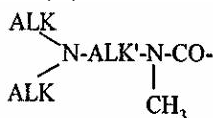
чином, що:

або

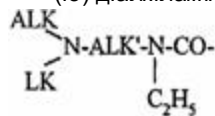
- (i). w<sub>5</sub> є водень;
- . w<sub>3</sub> є водень або метил;
- . w<sub>2</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, хлор або трифторметил, або w<sub>2</sub> і w<sub>3</sub> разом утворюють 1,4-бутиленову групу;
- . w<sub>4</sub> вибирають з наступних груп:
- (i1) діалкіламіноалкіламінокарбоніл



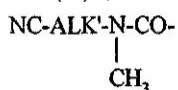
(i2) діалкіламіноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



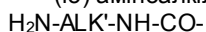
(i3) діалкіламіноалкіл(N-етил)амінокарбоніл



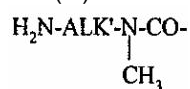
(i4) ціаноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



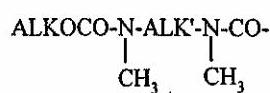
(i5) аміноалкіламінокарбоніл



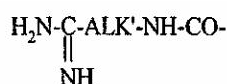
(i6) аміноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



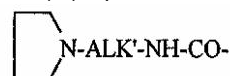
(i7) (N'-метил)-(N'-алкоксикарбонт)аміноалкіл(N-метил)карбоніл



(i8) амідіноалкіламінокарбоніл



(i9) піролідіноалкіламінокарбоніл



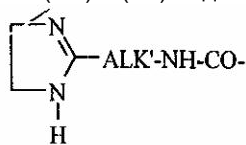
(i10) морфоліноалкіламінокарбоніл



(i11) алктаміноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



(i12) 2-(1H)-імідазолінілалкіламінокарбоніл



(i13) біс(діалкіламіноалкіл)амінокарбоніл



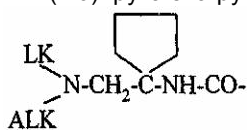
(i14) амінокарбонілакіл(N-метил)амінокарбоніл



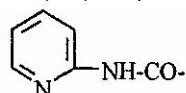
(i15) карбоксіалкіл(N-метил)амінокарбоніл



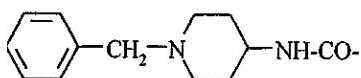
(i16) група зі структурою



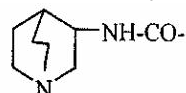
(i17) 2-піридиламінокарбоніл



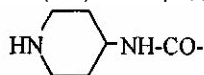
(i18) 1-бензил-4-піперидиламінокарбоніл



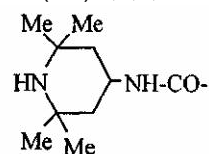
(i19) 3-хінуклідініламінокарбоніл



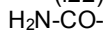
(i20) 4-піперидиламінокарбоніл



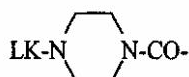
(i21) 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиламінокарбоніл



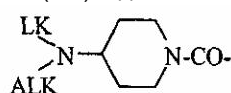
(i22) амінокарбоніл



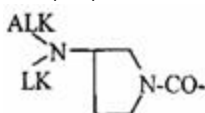
(i23) 4-алкілпіперазинокарбоніл



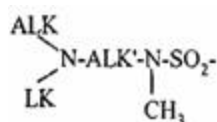
(i24) 4-діалкіламінопіперидинокарбоніл



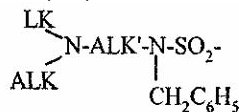
(i25) 3-діалкіламінопіролідинокарбоніл



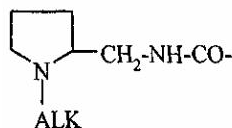
(i26) діалкіламіноалкіл(N-метил)аміносультфоніл



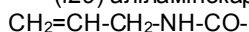
(i27) діалкіламіноалкіл(N-бензил)аміносульфоніл



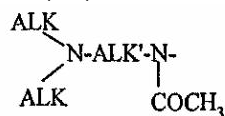
(i28) 1-алкіл-2-піролідинілметиламінокарбоніл



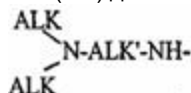
(i29) аліламінокарбоніл



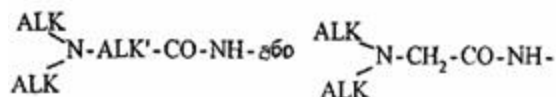
(i30) діалкіламіноалкіл(N-ацетил)аміно



(i31) діалкіламіноалкіламіно

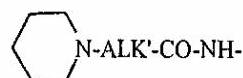


(i32) діалкіламіноалкілкарбоксамідо

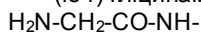


або w<sub>4</sub> вибирають з наступних груп:

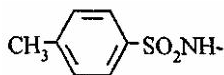
(i33) піперидиноалкілкарбоксамідо



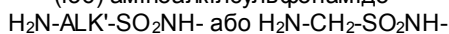
(i34) гліцинамідо



(i35) тозиламід



(i36) аміноалкілсульфонамідо



(i37) сіль триалкіламонійалкіл(N-метил)амінокарбонілу



де ALK означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл і ALK' означає (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен;

або

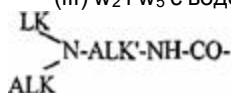
(ii) w<sub>2</sub> і w<sub>5</sub> є водень;

w<sub>3</sub> є хлор;

w<sub>4</sub> є ціано або амінокарбоніл;

або

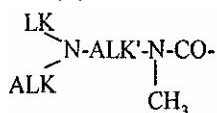
(iii) w<sub>2</sub> і w<sub>5</sub> є водень, w<sub>3</sub> є ізопропіл і w<sub>4</sub> є діалкіламіноалкіламінокарбоніл



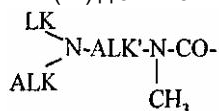
ALK і ALK' є такі, як визначено вище;

або

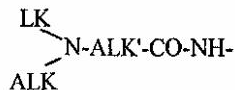
(iv) w<sub>2</sub> і w<sub>5</sub> є водень, w<sub>3</sub> є діалкіламіноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



і  $w_4$  є хлор;  
 ALK і ALK' є такі, як визначено вище;  
 або  
 (v)  $w_3$  і  $w_4$  є водень;  
 $w_2$  є хлор, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;  
 $w_5$  є  
 (v1) діалкіламіноалкіл(N-метил)амінокарбоніл



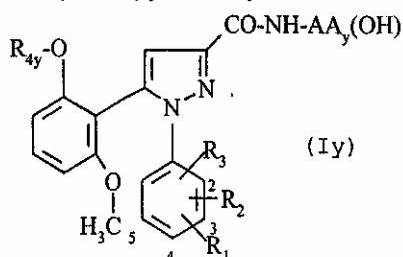
(v2) діалкіламіноалкілкарбоніламіно



ALK і ALK' є такі, як визначено вище;

їхні внутрішні солі і їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні солі четвертинного амонію і їхні сольвати.

Краща група сполук за винаходом складається зі сполук, визначених формулою



(Iy)

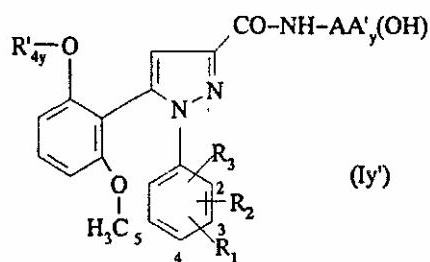
де:

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  є такі, як визначено вище для формули (I);
- $R_{4y}$  означає водень, групу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, аліл або циклопропілметил; і
- група -NH-AA<sub>y</sub>(OH) означає залишок, що вибирається з залишків 2-аміноадамтан-2-карбонової кислоти, або (S)- $\alpha$ -аміноциклогексаноцтової кислоти, або 9-амінобіцикло[3.3.1]нонан-9-карбонової кислоти, або залишку 2-амінонорборнан-2-карбонової кислоти, їхніх солей, їхніх солей четвертинного амонію, утворених з ациклічних або циклічних третинних амінів, та їхніх сольватів.

Серед сполук за формулою (Iy) перевага віддається таким, в яких:

- $R_1$  є такий, як визначено для формули (I), і знаходиться у положенні 4 або 5;
- $R_2$  знаходиться у положенні 2 і означає групу, вибрану з:водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси, хлору, трифторметилу;
- $R_3$  знаходиться в положенні 3 і означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил;
- або  $R_2$  і  $R_3$  разом утворюють триметилен, тетраметилен або пентаметилен; їхнім солям і їхнім солям четвертинного амонію, утвореним з ациклічних або циклічних третинних амінів, та їхнім сольватам.

Особлива перевага віддається сполукам за формулою



(Iy')

де:

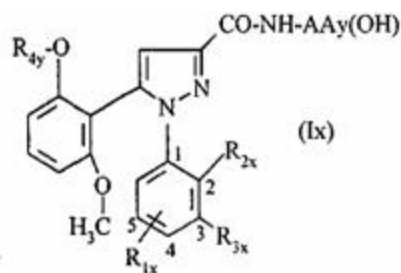
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  означають відповідно  $R_{1p}$ ,  $R_{2p}$ ,  $R_{3p}$ , як визначено вище для формули (Ip);
- $R'_{4y}$  означає групу (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або циклопропілметил; і
- група -NH-AA'<sub>y</sub>(OH) означає залишок 2-аміноадамтан-2-карбонової кислоти, або (S)- $\alpha$ -аміноциклогексаноцтової кислоти, або 9-амінонорборнан-2-карбонової кислоти.

Серед сполук за формулою (Iy') перевага віддається таким, в яких:

- $R_1$  означає  $R_{1p}$ , як визначено для формули (I), і знаходиться у положенні 4 або 5;
- $R_2$  знаходиться у положенні 2 і означає групу, вибрану з:водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, хлору, трифторметилу;
- $R_3$  знаходиться в положенні 3 і означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;
- або  $R_2$  і  $R_3$  разом утворюють триметилен, тетраметилен або пентаметилен; і їхнім солям.

Найбільша перевага віддається сполукам за формулою

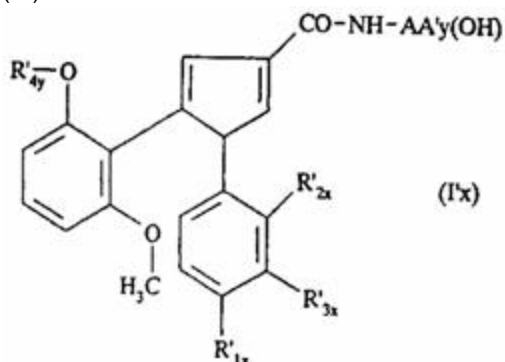




де:

- $R_{4y}$  і  $NH-AAy(OH)$  є такі, як визначено вище для формули (Iy);
- $R_{1x}$  знаходиться у положенні 4 або 5 і означає групу, вибрану з:  $-T-CONR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-T-NR_5R_6$ ,  $-N(R_7)COR_e$ ,  $-OR_d$ ,  $-N(R_7)SO_2R_7$ ,  $-T-NR_{27}R_{28}$ ;
- групи  $-T$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_7'$ ,  $R_{27}$  et  $R_{28}$ , є такі, як визначено вище для формули (I);
- $R_{2x}$  і  $R_{3x}$  кожний незалежно означає водень,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_8)$ циклоалкілметил, за умови, що  $R_{2x}$  і  $R_{3x}$  не є одночасно воднем,
- або  $R_{2x}$  і  $R_{3x}$  разом утворюють тетраметиленову групу;
- їхнім солям і їхнім солям четвертинного амонію, утвореним з ациклічних або циклічних третинних амінів, та їхнім сольватам.

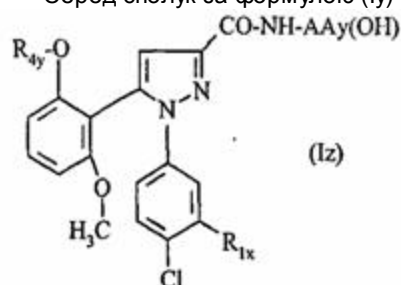
Серед сполук, що виражаються формулою (Ix), перевага віддається таким, що визначаються формулою (I'x):



де:

- $R'_{4y}$  означає  $(C_1-C_6)$ алкілову або циклопропілметиллову групу і  $NH-AA'_{y'}(OH)$  є така, як визначено вище для формули (Iy')
- $R'_{1x}$  означає групу, вибрану з:  $-T-CONR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-Y-NR_5R_6$ ,  $-N(R_7)COR_e$ ,  $-OR_d$ ;
- групи  $-T$ ,  $NR_aR_b$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  є такі, як визначено вище для формули (I'p);
- $R'_{2x}$  означає  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_3-C_8)$ циклоалкіл;
- $R'_{3x}$  означає водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл;
- або  $R'_{2x}$  і  $R'_{3x}$  разом утворюють тетраметиленову групу; і їхнім солям.

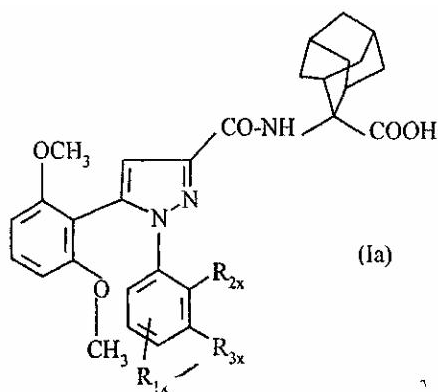
Серед сполук за формулою (Iy) краща група складається зі сполук, які виражаються формулою



де  $R_{4y}$ ,  $R_{1x}$  і  $NH-AAy(OH)$  є такими, як визначено вище, і в кращому варіанті означають  $R'_{4y}$ ,  $R_{1p}$  і  $NH-AA'_{y'}(OH)$ , визначені для формули (Iy');

їхніх солей, їхніх солей четвертинного амонію, утворених з ациклічних або циклічних третинних амінів, та їхніх сольватів.

Особлива перевага віддається сполукам, які виражаються наступною формулою



де:

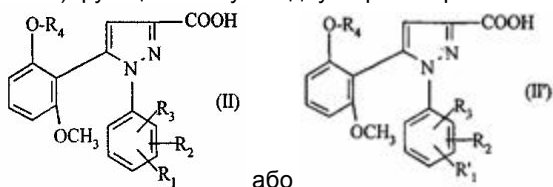
-  $R_{1x}$ ,  $R_{2x}$  і  $R_{3x}$  є такими, як визначено для формули (I<sub>x</sub>), і краще, якщо є такими як  $R'_{1x}$ ,  $R'_{2x}$  і  $R'_{3x}$ , визначені для формули (I<sub>x</sub>'), де краще, якщо  $R'_{1x}$  знаходиться у пара-положенні;

їхнім солям, їхнім солям четвертинного амонію, утвореним з ациклічних або циклічних третинних амінів, та їхнім сольватам.

Винахід стосується переважно 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]піразол-3-ілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти, її внутрішньої солі, її солей, бажано фармацевтично прийнятних, і її сольватів.

Винахід стосується також способу одержання заміщених 1-фенілпіразол-3-карбоксамідів за формулою (I) і їхніх солей, який відрізняється тим, що

1) функціональну похідну 1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти за формулою



або

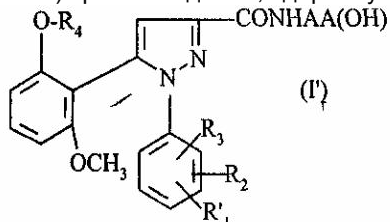
де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  є такі, як визначено для сполуки за формулою (I), і  $R'_1$  є попередник  $R_1$  який вибирається з таких груп: нітро, аміно, фталімідо, галогено, гідрокси, сульфо, гідрокси( $C_1$ - $C_7$ )алкілен, ціано, карбокси, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбоніл і бензилоксикарбоніл,

піддають обробці амінокислотою, необов'язково захищеною захисними групами, які зазвичай застосовуються у пептидному синтезі, за формулою (III)

H-NH-AA(OH) (III),

де -NH-AA(OH) є такою, як визначено вище для сполуки за формулою (I);

2) при необхідності, одержану таким чином функціональну кислотну похідну формули



піддають наступній відповідній обробці для перетворення замісника  $R'_1$ , який є попередником  $R_1$  у замісник  $R_1$ ;

3) при можливості, сполуку, одержану таким чином на етапі 1) або на етапі 2) піддають депротекційній обробці з одержанням відповідної вільної кислоти за формулою (I);

4) при необхідності, виготовляють сіль одержаної таким чином сполуки (I) або її сіль четвертинного амонію.

У якості функціональної похідної заміщеної 1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти за формулою (II) або (II') можна використовувати хлорид цієї кислоти, її ангідрид, змішаний ангідрид,  $C_1$ - $C_4$  алкіловий естер, активований естер, наприклад, p-нітрофеніловий естер, або вільну кислоту, активовану відповідним чином, наприклад, N,N-дциклогексилкарбодіімідом чи бензотріазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфатом (БОФ).

Амінокислоти за формулою (III) можна використовувати як в їхньому первинному стані, так і після попередньої захисної обробки карбоксильної групи захисними групами, які зазвичай застосовуються у пептидному синтезі, як описано, наприклад, в (Protective Groups in Organic Chemistry, Ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, page 183) або в (Protective Groups in Organic Chemistry, II Ed. J.F.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1991, page 224).

Для цього захисту карбоксильна група амінокислоти (III) може бути доволі просто естерифікована, наприклад, у форму метилового, бензилового або трет-бутилового естеру з наступним видаленням естерифікуючої групи шляхом кислотного або основного гідролізу або гідрогенолізу. Захист шляхом естерифікації може бути використаний тільки, якщо група  $R_1$  або  $R'_1$  також сама по собі не містить ні естерної групи, яка повинна бути захищена, як, наприклад, тоді, коли  $R_1$  повинен означати групу O-Y-COOR<sub>7</sub> або -Y-

COOR<sub>7</sub> або -T-CONR<sub>7</sub>CHR<sub>20</sub>COOR<sub>7</sub> або -T-CONR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, де R<sub>7</sub> = алкіл, ні ніяким чином групи, яка може бути задіяна під час розблокування естерної групи. Захист карбоксильної групи амінокислоти (III) може бути виконаний також силіціюванням, наприклад, біс(триметилсиліл)ацетамідом, що може бути здійснено in situ. Після цього силіловий естер сполуки (I) може бути легко видалений під час відділення кінцевого продукту простою ацидифікацією, гідролізом або обміну зі спиртом.

Таким чином, на етапі 1) процесу хлорангідрид 1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти, одержаний шляхом реакції хлориду тіонілу з кислотою, яка виражається формулою (II) або (II'), може бути підданий реакції з амінокислотою за формулою (III) у розчиннику, такому як ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметилформамід або дихлорметан в інертній атмосфері при кімнатній температурі на протязі часу від кількох годин до кількох днів, при наявності основи, такої як піридин, гідроксид натрію або триетиламін.

Один із варіантів етапу 1) полягає у тому, що готують хлорангідрид або змішаний ангідрид 1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти шляхом реакції хлорформіату ізобутилу або етилу з кислотою за формулою (II) або (II') при наявності основи, такої як триетиламін, і одержаний продукт піддають реакції з N,O-бістриметилсиліловою похідною амінокислоти за формулою (III), одержаною шляхом реакції біс(триметилсиліл)ацетаміду, або 1,3-біс(триметилсиліл)сечовини, або біс(трифторметилсиліл)ацетаміду з амінокислотою за формулою (III) у розчиннику, такому як ацетонітрил і дихлорметан, в інертній атмосфері на протязі часу від 1 години до кількох днів при температурі від кімнатної до температури дефлегмації розчинника.

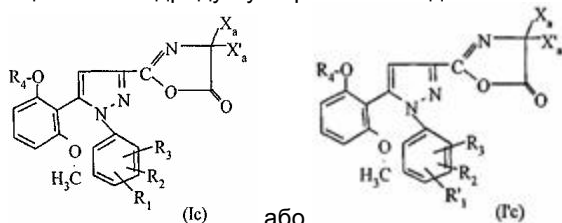
Інший варіант процесу на етапі 1) полягає у тому, що піддають реакції змішаний ангідрид 1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти за формулою (II) або (II') з амінокислотою за формулою (III) у розчиннику, такому як дихлорметан, в інертній атмосфері при кімнатній температурі на протязі часу від 1 дня до кількох днів при наявності основи, такої як триетиламін.

Якщо сполука за формулою (I) володіє основною функцією і одержується у формі вільної основи, то солеутворення здійснюється шляхом обробки вибраною кислотою в органічному або водному розчиннику. Внаслідок обробки вільної основи, розчиненої, наприклад, у спирті, такому як ізопропанол, розчином відповідної кислоти у тому ж самому розчиннику, одержують відповідну сіль, яку відділяють стандартними методами. Таким шляхом одержують, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, метилсульфат, оксалат, малеат, фумарат, 2-нафталінсульфонат.

Якщо сполука за формулою (I) володіє основною функцією і відділяється у формі однієї з її солей, наприклад, у формі гідрохлориду або оксалату, то вільна основа може бути одержана шляхом нейтралізації цієї солі неорганічною або органічною основою, такою як гідроксид натрію, або триетиламін, або карбонатом чи бікарбонатом лужного металу, таким як карбонат чи бікарбонат натрію або калію.

Якщо продукт за формулою (I) одержують у формі кислоти, то його можна перетворити стандартним способом на сіль металу і, зокрема, на сіль лужного металу, таку як сіль натрію або сіль лужноземельного металу, таку як сіль кальцію.

Сполуки за формулою (I) або (I') можуть бути піддані дегідратації при наявності ангідриду, наприклад, оцтового ангідриду з утворенням похідної оксазолону за формулою



де R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sub>a</sub> і X'<sub>a</sub> є такі, як визначено вище для формули (I), а R'<sub>1</sub> є попередником R<sub>1</sub>, як визначено вище.

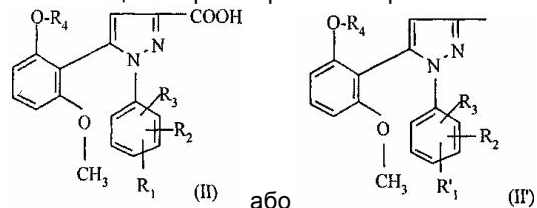
Ці сполуки є новими і становлять ще один об'єкт винаходу.

Серед сполук за формулами (Ic) і (Ic') перевага віддається тим, в яких X<sub>a</sub> і X'<sub>a</sub> разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють адамантановий цикл або біцикло[3.3.1]нонан, або в яких X<sub>a</sub> означає водень, а X'<sub>a</sub> означає циклогексан.

Із сполуки за формулою (Ic) або (Ic') сполуку за формулою (I) або (I') одержують також шляхом гідролізу в кислотному або основному середовищі, наприклад, при наявності солі лужного металу, такі, як трет-бутилат калію.

Проміжне одержання сполуки за формулою (Ic) може бути корисним тим, що дозволяє здійснювати очищення сполуки за формулою (I). Крім того, проміжне одержання сполуки за формулою (Ic) може бути корисним тим, що дозволяє перетворювати замісник R'<sub>1</sub> на інший замісник R'<sub>1</sub> або R<sub>1</sub> причому кислотна функція групи NHAA(OH) зостається захищеною в оксазолонів групі.

Заміщені 1-фенілпіразол-3-карбонові кислоти за формулою



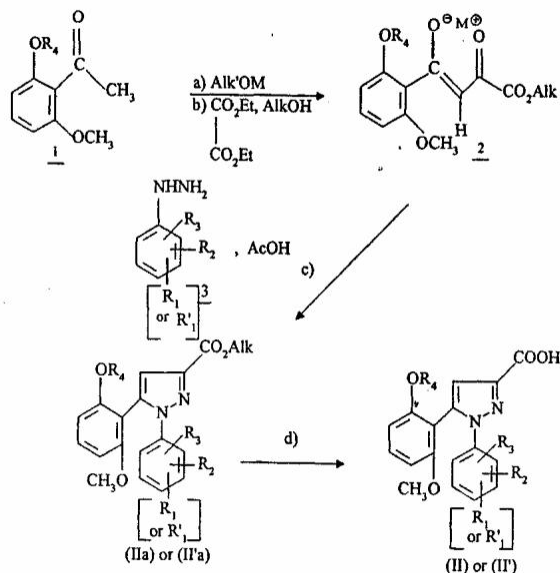
де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є такі, як визначено вище для сполук за формулою (I), а R'<sub>1</sub> є попередником R<sub>1</sub>, який вибирають з таких груп:галогено, нітро, зміню, фталіміде гідрокси, пдрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілену, сульфо, ціано, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонілу і бензилоксикарбонілу, а також їхні функціональні похідні кислотної функції є ключовими проміжними продуктами у одержанні сполук за формулою (I). Якщо R'<sub>1</sub> не є карбокси або

галогено, то сполуки за формулами (II) і (II') є новими і становлять подальший об'єкт даного винаходу.

Щодо проміжних продуктів, особливу перевагу віддають кислотам за формулами (II) і (II'), хлорангідрідам кислот за формулами (II) і (II'), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіловим естерам кислот за формулами (II) і (II'), які також можуть бути попередниками даних кислот (зокрема, метиловий, етиловий і трет-бутиловий естери), і змішаним ангідридам кислот за формулами (II) і (II') з хлорформіатом ізобутилу або етилу.

Спосіб виготовлення сполук за формулами (II) або (II') з проміжними естерами (IIa) або (II'a) представлений наступною схемою:

СХЕМА 1



M : Na, K

Alk : Me, Et

Alk' : (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл

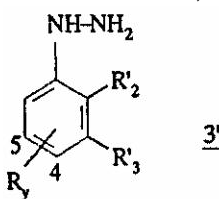
На першому етапі а) сильна основа, така, як алкоголят металу, реагує з кетоном за формулою 1, де R<sub>4</sub> такий самий, як визначено вище, а далі (етап b) еквімолярна кількість етилоксалату у спирті, такому, як, наприклад, метанол або етанол, реагує згідно з [L.Claisen, Ber., 1909, 42, 59]. Після преципітації в етері, наприклад, етиловому або ізопропіловому, відділяють шляхом фільтрації еноляти 2. Можливо також виготовляти енолят літію згідно з [W.V.Murray et al., J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1389].

Одержаний таким чином енолят 2 металу і похідну 3 фенілгідазину або його сіль піддають далі нагріву до дефлегмації оцтової кислоти (етап c), внаслідок чого утворюються естери IIa або II'a.

Після омилювання естерів IIa або II'a дією лужного агента, такого, як гідроксид калію, гідроксид натрію або гідроксид літію з наступним підкисленням, одержують кислоти II або II' (етап d).

Деякі зі сполук за формулою 3 є новими і становлять ще один об'єкт даного винаходу.

Таким чином, сполуки, що виражаються формулою



де:

- R'<sub>2</sub> і R'<sub>3</sub> кожний незалежно означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілметил;

- або R'<sub>2</sub> і R'<sub>3</sub> разом утворюють триметиленову, тетраметиленову або пентаметиленову групу;

- Ry знаходиться у положенні 4 або 5 і означає групу, яка вибирається з: ціано, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, сульфо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілфенілсульфоніламіно, карбамоїлу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоксамідо;

за умови, що R'<sub>2</sub> і R'<sub>3</sub> водночас не означають водень, і за умови, що R'<sub>2</sub> не є метилом, коли Ry є сульфогрупою;

і їхні солі є новими і становлять подальший об'єкт даного винаходу.

Похідні фенілгідазину (3) можна виготовити згідно з [Houben-Weyl, 1967, X-2, 169]. Наприклад, можна провести діазотування відповідного феніламіну при наявності нітриту натрію з наступним відновленням солі діазонію, наприклад, дією хлориду свинцю. Якщо феніл містить електроноакцепторний замісник, такий як ціано- або нітрогрупа, то похідна фторфенілу також може бути заміщена гідратом гідазину з одержанням відповідної гідазинфенілової похідної. Заміщені феніламіни, як і способи їх виготовлення, відомі для фахівців уданій галузі. Наприклад, аміносольфокислоти виготовляють способами, описаними в [Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie. Verlag, 1955, vol. IX, 450].

Похідні фенілгідазину, заміщені групою R<sub>1</sub>=YCO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, виготовляють із відповідних похідних аніліну або нітрофенілу.

Перетворення однієї зі сполук за формулою I' або, відповідно, за формулою II', або II'a, де фенільна група заміщена R<sub>1</sub>, у сполуку за формулою I, або відповідно за формулою II, або за формулою IIa, де фенільна група заміщується R<sub>1</sub>, здійснюється стандартними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі.

Сполуки за формулами IIa або II'a, де R<sub>1</sub> або R'<sub>1</sub> означають групу карбокси або карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен, дозволяють одержувати сполуки за формулою IIa, де R<sub>1</sub> означає групу -TCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, шляхом реакції аміну HNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> з хлорангідридом кислоти, одержаним на проміжній стадії, або з будь якою іншою активованою похідною цієї кислоти, такою, як змішаний ангідрид, активований естер або похідні, одержані з використанням 1,3-діциклогексилкарбодіїмиду.

Таким самим шляхом сполуки за формулою I', де R'<sub>1</sub> означає групу -TCOOH, дозволяють одержувати сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> означає групу -TCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; при цьому на проміжній стадії повинна бути захищена карбокислотна функція амінокислотного залишку NHAA(OH), наприклад, естерною групою, такою, як трет-бутиловий естер, або утворенням оксазолонової похідної за формулою (Ic).

Із сполуки за формулою I або відповідно Ic, або відповідно з естеру за формулою IIa, або відповідно із лужної солі кислоти за формулою II, де у цих сполуках замісник R<sub>1</sub> означає групу -TCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, можна дією йодидом за формулою R<sub>9</sub>l виготовляти сполуку за формулою I або, відповідно, за формулою Ic, або, відповідно, за формулою Ha, або, відповідно, лужну сіль кислоти за формулою II, де у цих сполуках замісник R<sub>1</sub> означає групу -TCONHR<sub>9</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

Сполуки за формулою IIa або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою Ic, де R<sub>1</sub> означає карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкіленову групу, дозволяють одержувати сполуки за формулою Ha або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою I, де R<sub>1</sub> означає групу -TCONR<sub>7</sub>R<sub>c</sub> шляхом реакції одержаного на проміжній стадії хлорангідриду кислоти зі сполукою HNR<sub>7</sub>R<sub>c</sub>, тобто зі сполукою за формулою HNR<sub>7</sub>XOR<sub>7</sub>, або сполукою за формулою HNR<sub>7</sub>CHR<sub>20</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, або зі сполукою за формулою HNR<sub>7</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(NHPro)CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, де Pro означає групу захисту амінової функції, наприклад, трет-бутоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл, яка зазвичай використовується у галузі хімії пептидів.

Шляхом реакції сполук за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, з пероксидом натрію одержують сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє карбоксиметилу групу. Шляхом відновлення сполук за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу CH<sub>2</sub>CN, наприклад, шляхом гідрогенізації при наявності каталізатора, такого як нікель Ренея (Raney®), одержують сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Останні з цих сполук дозволяють одержувати сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, групу -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)COR<sub>e</sub> або групу -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> за допомогою способів, добре відомих фахівцям у даній галузі.

Подібним чином, сполуки за формулою (I), де R<sub>1</sub> представляє групу -T'-CN, де T' - прямий зв'язок або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен, дозволяють одержувати сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -T'-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, і далі сполуки за формулою I, де R<sub>1</sub> означає групу -T'-CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, групу -T'-CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)COR<sub>e</sub> або групу -T'-CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>.

Каталітичне відновлення може здійснюватися згідно з [Catalytic Hydrogenation, R.L. Augustin, Marcel Dekker, 1967, 96-97]. Його можна застосовувати до сполук за формулою I, де R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> не є нітро- або ціаногрупою, а R<sub>4</sub> не є (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)алкенілом. Заміщення аміногрупи може здійснюватися за різними методами, описаними, наприклад, в [Catalytic Hydrogenation, R.L. Augustin, Marcel Dekker, 1965, 102-113] і [Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, P.N. Rylander, -Academic Press, 1967, 291]. Таким чином, наприклад, додавання альдегіду за формулою R<sub>c</sub>CHO до аміногрупи дає іміногрупу, яка після каталітичної гідрогенізації перетворюється на вторинний амін -NHCH<sub>2</sub>R<sub>v</sub>, де R<sub>v</sub> означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл. Додавання кетону за формулою RCOR' дає амін -NHCHRR', де -CHRR' представляє групу R<sub>5</sub>, а R<sub>6</sub> означає водень. Додавання (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілгалогеніду також дозволяє одержувати аміногрупу, заміщену одним або двома (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілами. Додавання відповідного дигалогеніду дозволяє одержати сполуки, в яких R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероцикл, який вибирають з піролідину, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну і піперазину, заміщеного R<sub>9</sub> у положенні 4, азіридину, азетидину або пергідроазетидину.

Сполуки за формулою IIa, де R<sub>1</sub> представляє групу -T-NHSO<sub>2</sub>R'<sub>7</sub> дозволяють одержувати сполуки за формулою II'a, де R<sub>1</sub> представляє групу -T-N(XNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>R'<sub>7</sub>. Дією галогеніду за формулою HalXNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>. Далі у кислому середовищі можна одержати сполуки за формулою II, де R<sub>1</sub> є групою -TNHXNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, яка представляє TNHR<sub>28</sub>. Для одержання сполук за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -TNHR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, відомими способами проводиться заміщення азоту у сполуках за формулою II або у сполуках за формулою I.

Сполуки за формулою II'a або відповідно за формулою II', або за формулою I', де R'<sub>1</sub> представляє нітрогрупу, можуть бути трансформовані у сполуки за формулою II'a, або відповідно за формулою II', або за формулою I', де R'<sub>1</sub> представляє аміногрупу. Далі відомими способами одержують сполуки за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -N(R<sub>7</sub>)COR<sub>e</sub> або NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

Сполуки за формулою II'a або відповідно за формулою II', або за формулою I', де R'<sub>1</sub> представляє аміногрупу, дозволяють також одержувати сполуки за формулою II'a, або відповідно за формулою II', або за формулою I', де R'<sub>1</sub> представляє гідроксильну групу. Далі відомими способами одержують сполуки за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або за формулою I, де R<sub>1</sub> представляє групу -OR<sub>d</sub>.

Зі сполук за формулою II'a, де R'<sub>1</sub> означає групу -Y-OH, дією на них соляної кислоти або тіонілхлориду можна одержувати сполуки за формулою II'a, де R<sub>1</sub> означає групу -Y-Cl. Використовуючи дію похідної сульфокислоти на ці самі сполуки, що несуть замісник -Y-OH, можуть бути одержані сполуки за формулою II'a, де R'<sub>1</sub> означає групу -Y-OSO<sub>2</sub>W, де W представляє метил, трифторметил або толіл. Використовуючи дію аміну HNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> на сполуки за формулою II'a, заміщені групою -Y-Cl або групою -Y-OSO<sub>2</sub>W, можна одержувати сполуки за формулою IIa, де R<sub>1</sub> представляє групу -Y-NHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

Якщо R<sub>2</sub> означає нітро- або ціаногрупу, і R<sub>3</sub> - водень, то дією сполуки R<sub>d</sub>OH в основному середовищі на сполуку за формулою II'a або відповідно за формулою II', або відповідно за формулою I', де R'<sub>1</sub> означає галоген в орто- або пара-положенні відносно R<sub>2</sub>, можна одержувати сполуки за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою I, де R<sub>1</sub> є групою -OR<sub>d</sub>.

Якщо  $R_2$  і  $R_3$  не є атомом галогену, то реакцією сполуки за формулою II'a, або відповідно за формулою II', або відповідно за формулою I' з ціанідною похідною, наприклад, з ціанідом міді, можна одержувати також сполуку за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою I, де  $R_1$  є ціаногрупою.

Сполуки за формулою I, де  $R_1$  означає ціаногрупу, дозволяють одержувати сполуки за формулою I, де  $R_1$  означає карбамойльну групу, шляхом реакції з пероксидом водню при наявності основи, такої як гідрокарбонат натрію. Так само одержують сполуки за формулою II, де  $R_1$  означає карбамойльну групу, зі сполук за формулою IIa, де  $R_1$  означає ціаногрупу.

Сполуки за формулою I, де  $R_1$  означає ціаногрупу, також можна одержувати, реакцією сполук за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-C(NH_2)=NOH$  або групу  $-C(NH_2)=NO(CH_2)_rNR_5R_6$ , з гідроксиламіном, який у разі необхідності може бути O-заміщений на  $-(CH_2)_qNR_5R_6$ , при наявності основи, такої, як карбонат калію.

Із сполук за формулою IIa або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-C(NH_2)=NOH$ , згідно з [Chem. Ber., 1970, 103, 2330-2335] одержують сполуки за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-C(=NOH)NH(CH_2)_rNR_5R_6$ .

Шляхом відновлення сполук за формулою IIa, або відповідно за формулою II, або за формулою I, де  $R_1$  означає ціаногрупу, шляхом, наприклад, гідрогенізації при наявності каталізатора, такого, як оксид платини, і наступної реакції з хлорангідридом кислоти або відповідним ангідридом, або хлоридом сульфонілу, одержують сполуки за формулою II або відповідно за формулою II, або за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-CH_2NHCOR_{16}$  або відповідно  $-CH_2NHSO_2R_7$ . Подібним чином, шляхом реакції алкілювання на аміді, що одержується на проміжному етапі, одержують сполуки за формулою IIa або відповідно за формулою II, або за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-CH_2N(R_7)COR_{16}$  або групу  $-CH_2N(R_7)SO_2R_7$ , де  $R_7$  не означає водень.

Якщо гідрогенізація сполуки за формулою II'a або відповідно за формулою II', або відповідно за формулою I', де  $R_1$  означає ціаногрупу, здійснюється при наявності аміну  $NHR_5R_6$ , то одержують сполуку за формулою I або відповідно за формулою II, або відповідно за формулою IIa, де  $R_1$  представляє групу  $CH_2NR_5R_6$ .

Реакція сполук за формулою I, де  $R_1$  представляє групу  $-TCN$  або  $-TCON(R_7)(CH_2)_qCN$ , або групу  $-TN(R_7)CO(CH_2)_qCN$ , або групу  $-SO_2N(R_7)(CH_2)_qCN$ , з соляною кислотою у спиртовому розчині  $AlkOH$  дозволяє одержувати на проміжній стадії відповідні імідати за формулами:  $-T-C(=NH)OAlk$ ,  $-T-CONR_7(CH_2)_qC(=NH)OAlk$ ,  $-T-N(R_7)CO(CH_2)_qC(=NH)OAlk$  або  $-SO_2N(R_7)(CH_2)_qC(=NH)OAlk$ , де  $Alk$  є  $(C_1-C_4)$  алкілом.

Якщо імідат піддають реакції з еквімолярною кількістю аміну  $NHR_{12}R_{13}$ , то одержують сполуки за формулою I, де  $R_1$  представляє:

- групу  $-TC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ ;
- групу  $-TCON(R_7)(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$  або
- групу  $-TN(R_7)CO(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$  або
- групу  $-SO_2N(R_7)(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ , де  $R_{14} = H$ .

Якщо імідат піддають реакції з надлишком аміну  $NH_2R_{13}$ , де  $R_{13}$  не є воднем, то одержують сполуки за формулою I, де  $R_1$  представляє:

- групу  $-TC(NHR_{13})=NR_{13}$ ;
- групу  $-TCON(R_7)(CH_2)_qC(NHR_{13})=N-R_{13}$  або
- групу  $-TN(R_7)CO(CH_2)_qC(NHR_{13})=NR_{13}$  або
- групу  $-SO_2N(R_7)(CH_2)_qC(NHR_{13})=NR_{13}$ .

Якщо імідат піддають реакції з діаміном за формулою  $H_2N-Z-NHR_{12}$ , то одержують сполуки за формулою I, де  $R_1$  представляє:

- групу  $-TC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ ;
  - групу  $-TCON(R_7)(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=N-R_{14}$  або
  - групу  $-TN(R_7)CO(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$  або
  - групу  $-SO_2N(R_7)(CH_2)_qC(NR_{12}R_{13})=NR_{14}$ ,
- де  $R_{13}$  і  $R_{14}$  разом утворюють групу  $(C_2-C_6)$  алкілену, а  $R_{12}$  означає водень або  $(C_1-C_4)$  алкіл.

Сполука за формулою (I), де  $R_1$  містить радикал амідіно, може бути також одержана за способами, описаними в [The Chemistry of amidines and imidates, Saul Patai, 1975, John Wiley and Sons].

Із сполук за формулою I або відповідно за формулою II або IIa, де  $R_1$  представляє групу  $-TCONR_7(CH_2)_qCN$ , одержують за допомогою відомих реакцій сполуки за формулою I або відповідно II або IIa, де  $R_1$  представляє групу  $-TCONR_7(CH_2)_qCONH_2$ , або групу  $-TCONR_7(CH_2)_qCO_2R_7$ .

Якщо  $R'_1=SO_3H$ , то одержують сполуку за формулою II'a, де  $R'_1 = SO_2Cl$ , яка далі під дією відповідного аміну  $NHR_aR_b$  перетворюється на іншу сполуку IIa, де  $R_1$  означає можливо заміщену аміноссульфонільну групу.

Сполуки за формулою I, які містять групу четвертинного амонію, одержують із відповідних аміносполук реакцією зі сполукою за формулою  $QR_{24}$ , де  $Q$  є аніон, наприклад, йодид.

Амінокислоти за формулою III включають, наприклад, гліцин, аланін, лейцин, норлейцин, ізoleyцин, валін, 1-адамантилгліцин, 2-адамантилгліцин, циклопропілгліцин, цикlopентилгліцин, циклогексилгліцин, циклогептилгліцин, 1-аміноциклопропанкарбонову кислоту, 1-аміноциклобутанкарбонову кислоту, 1-аміноциклопентанкарбонову кислоту, 1-аміноциклогексанкарбонову кислоту, 1-аміноциклогептанкарбонову кислоту, 1-аміно-4-метилциклогексанкарбонову кислоту, 2-аміноадамantan-2-карбонову кислоту, 2-амінобіцикло[3.2.1]октан-2-карбонову кислоту, 9-амінобіцикло[3.3.1]нонан-9-карбонову кислоту і 2-амінобіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонову кислоту або 2-аміно-2-норборнанкарбонову кислоту.

Амінокислоти за формулою III є комерційними продуктами або можуть бути легко виготовлені за стандартними способами. Щодо некомерційних амінокислот (III), то їх одержують синтезом способами, описаними в [Strecker, Ann., 1850, 75, 27] або в [H.T. Bucherer et al., J. Pract. Chem., 1934, 141, 5], з наступним гідролізом. Наприклад, 2-аміноадамantan-2-карбонову кислоту і 9-амінобіцикло[3.3.1]нонан-9-карбонову кислоту одержують способом [H.T. Nagasawa et al., J. Med. Chem., 1973, 16 (7), 823].

$\alpha$ -Аміно-1-адамантилоцтову кислоту і  $\alpha$ -аміно-2-адамантилоцтову кислоту одержують способом, описаним в [B. Gaspert et al., Croatica Chemica Acta, 1976, 48 (2), 169-178].

2-Аміно-2-норборнанакарбонову кислоту одержують способом, описаним в [H.S. Tager et al., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 968].

$\alpha$ -Аміноциклоалкілкарбонові кислоти одержують способом, описаним в [J.W. Tsang et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 1663].

R- і S-циклопентилгліцини одержують способом, описаним у заявці на європейський патент EP 477049.

R- і S-циклогексилгліцини одержують способом, описаним в [Rudman et al., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 551].

R- і S-циклогексилгліцини можна одержувати також шляхом каталітичної гідрогенізації R- і S-фенілгліцинів.

$\alpha$ -Аміноциклоалкілкарбонові кислоти R- або S-конфігурації можна одержувати також стереоспецифічним ферментативним гідролізом відповідних рацемічних N-ацетилових похідних згідно з [J. Hill et al., J. Org. Chem., 1965, 1321].

Сполуки за формулою (I) і їхні солі проявляють дуже велику спорідненість до рецепторів нейротензину людини в дослідях, описаних в [D. Gully et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 65-69].

Сполуки за формулою (I) і їхні солі були досліджені *in vivo*. Методика, описана в [M. Poncelet et al. in Naunyn Schmiedberg's Arch. Pharmacol., 1994, 60, 349-351], дозволяє спостерігати, що сполуки, запропоновані даним винаходом, при їх внутрішньому введенні запобігають контралатеральному обертанню у мишей, яке викликається односторонньою інтрастріатальною ін'єкцією нейротензину.

Крім того, досліди на морських свинках, проведені за методикою, описаною в [D. Nisato et al. in Life Sciences, 1994, 54, 7, 95-100], показали, що сполука за винаходом, введена внутрішньовенно, гальмує ріст кров'яного тиску, викликаний внутрішньовенною ін'єкцією нейротензину в цих тваринах.

Сполуки, описані в патенті EP 0477049, виказують в цих дослідях меншу активність проти сполук, запропонованих даним винаходом.

Сполуки за винаходом мають низьку токсичність; зокрема їхня гостра токсичність узгоджується з використанням їх у якості медичного продукту. Для такого використання при лікуванні нейротензин-залежних патологій ссавцям вводять ефективну кількість сполуки за формулою I або однієї з її фармацевтичних прийнятних солей. Таким чином, запропоновані сполуки можна використовувати для лікування нейропсихіатричних розладів і, зокрема, таких, які пов'язані з порушенням функції допамінергічних систем, тобто психозів і, зокрема, шизофренії, і захворювань на рух, таких, як хвороба Паркінсона [D.R. Handrich et al., Brain Research, 1982, 231, 216-221; C.B. Nemeroff, Biological Psychiatry, 1980, 15 (2), 283-302]. Ці сполуки можна застосовувати в діагностиці і/або лікуванні ракових неопластичних хвороб, наприклад, менінгіом людини, які є недоступні для хірургії [P. Mailleux, Peptides, 1990, 11, 1245-1253], раку простати [I. Sehgal et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1994, 91, 4673-4677] і дрібноклітинного раку легень [T. Sethi et al., Cancer Res., 1991, 51, 3621-3623]. Їх можна застосовувати для лікування моторних, секреторних, виразкових і/або пухлинних гастроінтестинальних розладів [огляд в A. Schulkes in «Gut Peptides: Biochemistry and Physiology, Ed. J. Waish and G.J. Dockray, 1994»]. Таким чином, сполуки I за винаходом можуть бути корисними при лікуванні таких захворювань, як подразнювальний синдром шлунку, діарея, коліт, виразки, пухлини гастроінтестинального тракту, диспепсія, панкреатит і езофагіт. Вони можуть також звертати на себе увагу як модулятори прийому страви [B. Beck, Metabolism, 1995, 44, 972-975]. Запропоновані винаходом сполуки можна призначати у якості діуретичних препаратів, а також у випадках серцево-судинних розладів, як і патологій, пов'язаних з вивільненням гістаміну, наприклад, при запальних процесах [D.E. Cochrane et al., Faseb J., 1994, 8, 7, 1195]. Ці сполуки можна застосовувати також при лікуванні певних розладів, викликаних стресом, таких як мігрень, неврогенний свербіж і інтерстиціальний цистит [T.C. Theoharides et al., Endocrinol., 1995, 136, 5745-5750]. Сполуки за винаходом можна застосовувати також для анальгезії, де вони справляють дію морфію [M.O. Urban, J. Pharm. Exp. Ther., 1993, 265, 2, 580-586].

Таким чином, об'єктом даного винаходу, відповідно до одного з інших його аспектів, є фармацевтичні композиції, які у якості активних компонентів містять сполуки за формулою I або їхні фармацевтично прийнятні солі.

У фармацевтичних композиціях за винаходом для перорального, під'язикового, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального і ректального введення активні компоненти можуть вводитися тваринам і людям у формі одиниць лікарських препаратів як суміші або разом зі стандартними фармацевтичними носіями. Відповідні форми одиниць вживання включають у себе форми для перорального введення, такі як таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули і оральні розчини або суспензії, форми для інгаляційного введення, форми для під'язикового і букального введення, форми для підшкірного, трансдермального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення і форми для ректального введення.

Доза активного компоненту, яка є потрібною для досягнення бажаного ефекту, може змінюватися у межах від 0,5 до 1000 мг на день і краще у межах від 2 до 500 мг.

Кожна одинична доза може містити від 0,5 до 250 мг активного компоненту і краще від 1 до 125 мг його у комбінації з фармацевтичним носієм. Цю одиничну можна приймати від 1 до 4 раз на день.

Якщо тверду композицію приготують у формі таблеток, то активний компонент змішують з фармацевтичним носієм, таким як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік і под. Таблетки можна покривати цукрозою або іншими відповідними речовинами або піддавати їх обробці для підтримання або гальмування активності і безперервного вивільнення заданої кількості активного компоненту.

Препарати у желатинових капсулах приготують шляхом змішування активного компоненту з розчинником і вливання одержаної суміші до м'яких або жорстких желатинових капсул.

В препаратах у формі сиропу або еліксиру активний компонент може знаходитися разом з підсолоджуючою речовиною, бажано безколірною, метилпарабеном і пропілпарабеном у якості антисептика, а також смаковими коректорами і відповідними барвниками.

Порошки або гранули, що диспергуються у воді, можуть містити активний компонент, змішаний з диспергуючими, зволожуючими, суспендуючими агентами, такими, як полівінілпіролідон і под., а також підсолоджуючими речовинами або смаковими коректорами.

Для ректального введення вживають супозиторії, які приготують зі зв'язуючими агентами, що розтоплюються при ректальній температурі, наприклад, масло-какао або поліетиленгліколями.

Для парентерального введення застосовують водні суспензії, ізотонічні фармакологічні солеві розчини, а також стерильні і ін'єкційні розчини, які містять фармакологічно сумісні, диспергуючі і/або зволожуючі агенти, такі, наприклад, як пропиленгліколь або бутіленгліколь.

Активний компонент можна приготувати також у формі мікрокапсул, якщо потрібно, з одним і більше носіями або добавками.

Для покращення розчинності продуктів за винаходом сполуки за формулою I або їхні фармацевтичне прийнятні солі можуть знаходитися також у формі комплексів з циклодекстринами.

У поданому опису винаходу і прикладах застосовані наступні скорочення:

MeOH:метанол

EtOH:етанол

Ефір:етиловий ефір

Ізоетер:ізопропіловий ефір

Солянокислий ефір:насичений розчин соляної кислоти в ефірі

Солянокислий етанол:насичений розчин соляної кислоти в етанолі

AcOEt:етилацетат у

MeCN:ацетонітрил

DCM:дихлорметан

DMF:диметилформамід

DMSO:диметилсульфоксид

THF:тетрагідрофуран

HCl:соляна кислота

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:сірчана кислота

AcOH:оцтова кислота

TFA:трифтороцтова кислота

NaOH:гідроксид натрію

KOH:гідроксид калію

LiOH:гідроксид літію

NH<sub>4</sub>OH:гідроксид амонію

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:сульфат натрію

NaHCO<sub>3</sub>:гідрокарбонат натрію

NaHSO<sub>3</sub>:гідросульфат натрію

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:карбонат натрію

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:карбонат калію

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:пентоксид фосфору

NBS:N-бромсукцинімід

POCl<sub>3</sub>:оксихлорид фосфору

NaNO<sub>2</sub>:нітрид натрію

SOCl<sub>2</sub>:хлорид тіонілу

SnCl<sub>2</sub>:хлорид олова

CuCN:ціанід міді

Me, MeO:метил, метокси

Et:етил

iPr:ізопропіл

iBu:ізобутил

n-Bu:n-бутил

t-Bu:трет-бутил

Bzбензил

т. пл.:температура плавлення

КТ:кімнатна температура

Силікагель Н:Силікагель 60 Н виробництва MERCK (Дармштадт)

ЯМР:ядерний магнітний резонанс

Якщо не зазначено іншого, спектри ЯМР знімали на частоті 200МГц у деутерованому диметилсульфоксиді DMSO-d<sub>6</sub>. Величини хімічного зсуву  $\sigma$  виражено в мільйонних частках (м. ч.) відносно тетраметилсилану як внутрішнього еталону.

s:синглет

bs:розширений синглет

ss:розщеплений синглет

d:дублет

dd:подвійний дублет

t:триплет

qr:квадруплет

qt:квінтуплет

sp:септуплет

u.c.:нерозв'язаний комплекс

mt:мультиплет

Препарат 1.1

Натрієва сіль метил-4-(2,6-диметоксифеніл)-4-оксидо-2-оксобут-3-еноату (сполука А)

Розчин 100г 2,6-диметоксіацетофенону і 7,5мл етилоксалату в 520мл безводного MeOH додали помалу до



розчину метилату натрію, приготовленого із 12,7г натрію і 285мл безводного MeOH. Реакційну суміш гріли у стані дефлегмації на протязі 7 годин і залишили на ніч при КТ. Далі реакційну суміш влили до 2л ізопропілового ефіру і перемішали на протязі 15 хвилин. Після фільтрації, промивання ізопропіловим ефіром і просушування у вакуумі одержали продукт масою 120г з т. пл. = 178°C.

Калійна сіль етил-4-(2,6-диметоксифеніл)-4-оксидо-2-оксобут-3-еноату (сполука А<sub>1</sub>)

Розчин 13,4г 95%-го трет-бутилату калію в 72мл етанолу на протязі 6 хвилин додали до перемішаного і нагрітого до 50°C розчину 18г 2,6-диметоксiacетифенону у 54мл етанолу. Суміш гріли у стані дефлегмації, додали до неї на протязі 9 хвилин 16,3мл етилоксалату і піддали безперервній дефлегмації на протязі 1 години. Далі було дистильовано 40мл етанолу, а суміш залишили охолоджуватися на протязі двох з половиною годин. Потім суміш відфільтрували, а преципітат промили у 40мл етанолу і просушили у вакуумі при 60°C на протязі 17 годин. У результаті одержали 31г цільового продукту.

ЯМР: 1,2:t:3H; 3,6:s:6H; 4:mt:2H; 5,5:s:1H; 6,55:d:2H; 7,1:t:1H.

Препарат 1.2

Натрієва сіль етил-4-[2-(циклопропілметилокси)-6-метоксифеніл]-4-оксидо-2-оксобут-3-еноату

А) 2-(циклопропілметилокси)-6-метоксiacетифенон

До розчину 26г 2-гідрокси-6-метоксiacетифенону у 400мл 2-пропанолу додали при кімнатній температурі 32,7мл 50% розчину гідроксиду цезію у воді, і суміш перемішували 15 хвилин при КТ. Далі її піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили 2-пропанолом, суміш концентрували у вакуумі, додали до неї толуол і знову піддали концентраційній обробці у вакуумі. Після цього залишок розчинили у 200мл DMF, додали 25,3г циклопропілметилброміду і утворену таким чином суміш витримали 2 години 30 хвилин при температурі 80°C. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили водою, суміш екстрагували AcOEt, органічну фазу промили насиченим розчином NaCl і просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 32,7г цільового продукту.

В) Натрієва сіль етил-4-[2-(циклопропілметилокси)-6-метоксифеніл]-4-оксидо-2-оксобут-3-еноату

Розчин 32,6г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 20,1мл діетилоксалату у 100мл EtOH помалу додали до розчину етилату натрію, приготовленого із 3,4г натрію і 60мл EtOH. Суміш витримали на протязі ночі при температурі 60°C, залишили охолоджуватися до КТ і піддали концентрації у вакуумі. Залишок вилучили пентаном, а утворений преципітат декантували, промили пентаном й просушили у вакуумі. У результаті одержали 41,2г цільового продукту.

ПРИГОТУВАННЯ ГІДРАЗИНІВ ЗА ФОРМУЛОЮ 3

Препарат 2.1

Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідразинбензойної кислоти

А) 2-ізопропілацетанілід

Ця сполука описана в [Bull. Soc. Chim. France, 1949,144].

Суміш із 300мл толуолу і 31мл 2-ізопропіланіліну охолодили на льоду і до неї помалу додали 22мл оцтового ангідриду. Через 40 хвилин перемішування при КТ реакційну суміш випарили і залишок вилучили петролейним ефіром. Утворений преципітат декантували. Після кристалізації у петролейному ефірі було одержано 35,9г цільового продукту з т. пл. = 81°C.

В) 4-бром-2-ізопропілацетанілід

Ця сполука описана в [J. Med. Chem., 1974, 17 (2), 221].

Кілька крапель розчину 10,1мл бром у 180мл оцтової кислоти помалу додали до суміші, яка містила 34,8г одержаної на попередньому етапі сполуки у 250мл оцтової кислоти, і суміш нагріли до 50°C. Після охолодження знову додали кілька крапель розчину і суміш нагріли до 50°C. і так до кінця процесу додавання. Реакційне середовище поступово нагрівали до стану дефлегмації і далі залишили охолоджуватися на протязі ночі при КТ. Утворений преципітат відфільтрували і додали до розрідженого розчину NaHSO<sub>3</sub>. Далі продукт знову відфільтрували, промили водою і просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. У результаті було одержано 27,4г цільового продукту з т. пл. = 134°C.

Сполуку етапу В) можна також одержати наступним способом.

В') 4-Бром-2-ізопропілацетанілід

Приготували суміш із 117,6г 2-ізопропілацетаніліду і 330мл DMF. До цієї суміші на протязі 25 хвилин додали 117,6г NBS у 330мл DMF. Утворену суміш перемішували при КТ на протязі 5 годин і потім влили до 1,5л води при охолодженні реакційного середовища льодом. Преципітат, що утворився, відфільтрували, промили водою і просушили при 50°C у вакуумі. Фільтрат екстрагували (двічі) дихлорметаном, промили водою і просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. У результаті одержали другу фракцію цільового продукту. Очищені фракції об'єднали одна з одною і у результаті одержали 158г цільового продукту з т. пл. = 134°C.

С) 4-Ціано-2-ізопропілацетанілід

Суміш із 26,48г продукту, одержаного на попередньому етапі, 60мл DMF, 1мл води і 10,25г ціаніду міді перемішали в умовах дефлегмації на протязі 10 годин. Після охолодження суміш влили до розчину із 50г ціаніду натрію у 150мл води при 40°C. Утворений преципітат відфільтрували і кілька раз промили водою. У результаті було одержано 16,7г цільового продукту з т.пл. = 134°C.

Д) Гідрохлорид 4-ціано-2-ізопропіланіліну

16,13г сполуки, одержаної на попередньому етапі, змішали з 65мл 100%-го етанолу і 40мл 1N соляної кислоти, і суміш перемішували в умовах дефлегмації на протязі 19 годин. Далі суміш витримали на протязі однієї ночі при КТ і додали до неї 10%-й NaOH до отримання pH 10. Реакційне середовище дворазово екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і піддали концентрації у вакуумі. Залишок розрідили в ефірі і додали до нього солянокислий ефір. Утворений преципітат відфільтрували і промили ефіром. Було одержано 15,32г цільового продукту. Продукт кристалізувався у суміші Et<sub>2</sub>O/HCl і мав т. пл. = 188°C.

Е) Гідрохлорид 4-аміно-3-ізопропілбензойної кислоти

Ця сполука описана в [J. Med. Chem., 1974,17 (2), 221].

Суміш із 1г сполуки, одержаної на попередньому етапі, 2,86г роздрібненого гідроксиду калію, 6мл води і 0,5мл диметоксиметану гріли до стану дефлегмації на протязі 12 годин. Після охолодження до неї добавляли концентровану соляну кислоту до рН 1, і потім суміш двократно екстрагували дихлорметаном; органічну фазу просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Було одержано 0,96г цільового продукту з т. пл. = 128°C.

Г) Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідазинбензойної кислоти

Суміш із 0,96г продукту, одержаного на попередньому етапі, 22мл концентрованої соляної кислоти і 20мл оцтової кислоти, охолодили до -5°C, додали до неї розчин 0,36г  $\text{NaNO}_2$  в 4мл води, і потім суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години 15 хвилин. Далі суміш охолодили до -10°C і додали до неї 3,73г дигідрату хлориду олова у 4мл концентрованої соляної кислоти. Потім дали температурі зрости до 18°C, і утворений преципітат відфільтрували і промили 1мл розрідженої соляної кислоти. Після просушування над  $\text{P}_2\text{O}_5$  було одержано 0,96г цільового продукту.

Препарат 2.1а

Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідазинбензойної кислоти можна одержати також способом, описаним нижче.

А) 4-бром-2-ізопропілацетанілід

200мл оцтового ангідриду додали на протязі 10 хвилин до 300мл 2-ізопропіланіліну, підтримуючи при цьому температуру на рівні нижче 60°C. Через 45 хвилин перемішування при КТ до суміші додали розчин одного еквіваленту N-бромсукцинімиду у 720мл DMF. Через 2 години перемішування суміш влили до 5,7л суміші води з  $\text{AcOEt}$  у співвідношенні 2:1 (об.), зцідили, і відділили органічну фазу, яку просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарили у вакуумі. Залишок піддали затвердінню в ізопропіловому ефірі і відфільтрували, одержавши 367г цільового продукту.

В) 4-ціано-2-ізопропілацетанілід

10,25г продукту, одержаного на етапі А), і 1,2 еквівалента ціаніду міді у 20мл DMF піддали нагріву до стану дефлегмації на протязі 6 годин. Суміш охолодили до 20°C і влили до суміші із 200мл  $\text{AcOEt}$  і 200мл 20%-го гідроксиду амонію. Органічну фазу знову промили 50мл 20%-го гідроксиду амонію і потім дворазово промили насиченим розчином хлориду натрію. Після просушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  суміш випарували у вакуумі, залишок піддали обробці ізопропіловим ефіром, відфільтрували і просушили при 40°C у вакуумі, отримавши у результаті 6,15г цільового продукту.

Сполуку, одержану на етапі В), можна одержати також наступним способом.

В') При перемішуванні суміш із 22,16г продукту етапу А) і 0,6 еквіваленту ціаніду цинку в 67мл безводного DMF барботували аргоном. Суміш нагріли до 80°C і під захистом від світла додали до неї 2г тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0). Через 3 години перемішування при 80°C суміші дали охолонутися до КТ і додали до неї 120мл 4%-го гідроксиду амонію і 200мл  $\text{AcOEt}$ . Комбіновані органічні фази знову промили 4%-м гідроксидом амонію. Далі їх просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , випарили у вакуумі, а залишок піддали обробці ізопропіловим ефіром, потім відфільтрували і просушили у вакуумі, отримавши 15г цільового нітрилу.

С) Гідрохлорид 4-аміно-3-ізопропілбензойної кислоти

Суміш із 100г продукту етапу В), 500мл концентрованої соляної кислоти і 500мл  $\text{AcOH}$  витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 10 годин. Далі її концентрували у вакуумі, а преципітат відфільтрували і просушили у вакуумі, отримавши у результаті 103,8г цільового продукту.

Д) Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідазинбензойної кислоти

Розчин 27,7г  $\text{NaNO}_2$  у 250мл води помалу додали до охолодженої до -5°C суміші 59г продукту етапу С) з 1050мл  $\text{AcOH}$  і 1420мл концентрованої соляної кислоти. Після 1 години 20 хвилин перемішування при 0°C суміш охолодили до -10°C і додали до неї розчин 236г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 250мл концентрованої  $\text{HCl}$ . Температурі дали зрости до кімнатної, преципітат відфільтрували, промили концентрованою соляною кислотою і просушили у вакуумі, отримавши у результаті 56,36г цільового продукту.

Препарат 2.2

Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідазинбензолсульфокислоти

А) 4-Аміно-3-ізопропілбензолсульфокислота

5,7мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  додали до 10мл води, суміш нагріли до 80°C і додали до неї 13,5г 2-ізопропіланіліну. Воду випарили нагрівом у вакуумі, після чого температуру на протязі півтори години поступово підняли до 260°C. Через 3 години реакційному середовищу при перемішуванні у вакуумі дали повернутися до КТ і атмосферного тиску. Після цього з метою розрідження його гріли на протязі 30 хвилин у 15мл  $\text{NaOH}$  і 100мл води. Нерозчинну речовину відфільтрували, і суміш охолодили до 5°C і підкислили до рН 1 добавкою концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Утворений преципітат відфільтрували, промили 5мл холодної води і просушили, отримавши 20г цільового продукту.

ЯМР: 1,1:d:6H; 2,95:mt:1H; 6,85:d:1H; 7,45:dd:1H; 7,6:d:1H.

В) Гідрохлорид 3-ізопропіл-4-гідазинбензолсульфокислоти

До розчину 10г продукту, одержаного на попередньому етапі, в 10мл 30%-го  $\text{NaOH}$  і 20мл води додали 10мл льоду і 3,2г  $\text{NaNO}_2$ . Розчин помалу влили до розчину із 30мл концентрованої соляної кислоти у 20мл води при температурі у межах від -5°C до -15°C. Суміш піддали перемішуванню на протязі 1 години при цій самій температурі, після чого до неї при температурі у межах від 0°C до -5°C додали 26г дигідрату хлориду олова у 20мл концентрованої соляної кислоти. Через дві з половиною години перемішування при КТ одержаний продукт відфільтрували і просушили у вакуумі при наявності  $\text{P}_2\text{O}_5$ . У результаті було одержано 9,7г цільового продукту.

ЯМР: 1,2:d:6H; 3,15:mt:1H; 6,8:d:1H; 7,45:d:1H; 7,55:s:1H; 7,9:bs:1H; 10:bs:3H.

Препарат 2.3

Гідрохлорид 4-гідазино-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінкарбонової кислоти

А) 4-Аміно-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінкарбонова кислота

4-Нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінкарбонова кислота описана в [Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 3968].

Була проведена гідрогенізація 1,48г цієї нітропохідної у метанолі при наявності нікелю Ренею®. Через 4 години перемішування каталізатор був відфільтрований, і суміш випарили до сухого стану, а залишок

вилучили ефіром і відфільтрували, отримавши 1г цільового продукту з т. пл. = 180°C (розклад).

В) Гідрохлорид 4-гідазино-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінкарбонової кислоти

Розчин 0,26г  $\text{NaNO}_2$  в 1мл води додали до охолодженого до -5°C розчину 0,73г 4-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінкарбонової кислоти у 10мл концентрованої соляної кислоти. Через півтори години перемішування при -5°C при цій температурі додали розчин із 3,4г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 34мл концентрованої соляної кислоти. Суміш перемішували на протязі 1 години при КТ і відфільтрували. Продукт промили концентрованою соляною кислотою і просушили у струмі сухого азоту, отримавши у результаті 0,67г цільового гідазину.

Препарат 2.4

Гідрохлорид 4-гідазино-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінсульфонокислоти

А) 4-Аміно-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінсульфонокислота

Гарячу суспензію 20г сульфамінової кислоти у 40мл N-метилпіролідону додали до розчину 10г 5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталіну у 100мл 1,2-дихлорбензолу. Суміш перемішували під нагрівом до 150°C на протязі 7 годин. Продукт відфільтрували і промили дихлорбензолом, а потім толуолом. Преципітату повторно надали форму суспензії у 70мл води і нейтралізували до pH 7 добавкою 5,5мл 30%-го гідроксиду натрію. Нерозчинну частину відфільтрували, а водну фазу екстрагували ефіром. Далі кислотність водної фази скоректували до pH 5 добавкою  $\text{HCl}$  при 5°C. Суміш відфільтрували, а залишок промили водою і просушили, одержавши 7,5г цільового продукту.

В) Гідрохлорид 4-гідазино-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталінсульфонокислоти

1г  $\text{NaNO}_2$  додали до розчину 3г одержаної на етапі А) кислоти у 10мл води і 2мл 3%-го гідроксиду натрію. Розчин на протязі 1 години влили до 10мл концентрованої соляної кислоти, охолодженої до 5°C. Після перемішування на протязі 3 годин при 5°C розчин 7,5г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  помалу додали до 15мл концентрованої соляної кислоти, підтримуючи температуру на рівні 5°C. Далі суміш перемішували на протязі 1,5 години при КТ і відфільтрували, а залишок просушили у вакуумі, одержавши 2,86г цільового продукту.

ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$  -  $\text{NaOD}$ ): 1,6:mt:4H; 2,25:mt:2H; 2,9:mt:2H; 6,75:d; 1H; 7,6:d:1H.

Препарат 2.5

Гідрохлорид 4-гідазино-3-метилбензаміду

А) 4-Аміно-3-метилбензамід

Цей продукт з т. пл. = 124°C приготували шляхом каталітичної гідрогенізації 3-метил-4-нітробензаміду.

В) Гідрохлорид 4-гідазино-3-метилбензаміду

0,5г сполуки етапу А) розчинили у 10мл 1N соляної кислоти і 5мл концентрованої соляної кислоти. Суміш охолодили до 0°C і до неї додали розчин 230 мг  $\text{NaNO}_2$  у 30мл води. Через 15 хвилин витримання при -10°C додали розчин 1,5г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 5мл концентрованої соляної кислоти. Через 1 годину преципітат відфільтрували і просушили у вакуумі над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , одержавши 390 мг цільового продукту.

Препарат 2.6

Гідрохлорид 2,3-диметил-4-гідазинбензойної кислоти

Розчин 1,87г  $\text{NaNO}_2$  у 7мл води помалу додали до охолодженого до -5°C розчину 4,5г 4-аміно-2,3-диметилбензойної кислоти у 135мл концентрованої  $\text{HCl}$ . Через 2 години перемішування при -5°C додали розчин 25г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 250мл концентрованої  $\text{HCl}$  при -10°C, і суміш перемішували на протязі 30 хвилин при -5°C і потім 2 години при КТ. Суміш відфільтрували, а преципітат промили 5мл концентрованої  $\text{HCl}$  і просушили під струмом сухого азоту і потім у вакуумі, одержавши 5,5г цільового продукту.

ЯМР: 2,1:s:3H; 2,4:s:3H; 6,8:d:2H; 7,6:d:2H; 8,2:s:1H; 10:bs:2H.

Препарат 2.7

Гідрохлорид 4-гідазино-3-метоксибензойної кислоти

Розчин 2,17 г  $\text{NaNO}_2$  у 40мл води помалу додали до охолодженого до 0°C розчину 5г 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти у 50мл концентрованої  $\text{HCl}$ . Через 1 годину 15 хвилин перемішування при 0°C суміш охолодили до -10°C і на протязі 30 хвилин додали до неї розчин 23,6г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 20мл концентрованої соляної кислоти і 20мл води. Через півтори години перемішування при -10°C суміш відфільтрували, а преципітат промили 50мл пентану, одержавши після просушування 6г цільового продукту.

ЯМР: 3,8:s:3H; 7:d:1H; 7,4:s:1H; 7,5:dd:1H; 8:bs:1H; 1,6:bs:2H.

Препарат 2.8

Гідрохлорид 2-хлор-4-гідазинбензонітрилу

5г 4-аміно-2-хлорбензонітрилу і 40мл концентрованої соляної кислоти в 30мл тетрагідрофурану перемішували при -5°C. До суміші додали 2,26г  $\text{NaNO}_2$  у 30мл води і піддали її перемішуванню на протязі 2 годин, після чого додали 30г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 30мл концентрованої соляної кислоти і перемішували на протязі 30 хвилин, підтримуючи температуру на рівні -5°C.

Після повернення до КТ нерозчинну речовину відфільтрували, додали  $\text{NaCl}$  і суміш знову перемішували. Цільовий продукт кристалізувався з  $\text{NaCl}$ . Його вилучили етанолом, у той час як  $\text{NaCl}$  відфільтрували. Після випарювання розчинників було одержано 4,25г цільового продукту.

Препарат 2,9

Гідрохлорид 3-циклопропіл-4-гідазинбензойної кислоти

А) 4-Ацетамід-3-циклопропілбензонітрил

1,67 г  $\text{CuCN}$  додали до розчину 4,3г 4-бром-2-циклопропілацетаніліду (одержаного згідно з [J. Am. Chem. Soc, 1968, 90, 3404]) у 100мл диметилформаміду, і суміш піддали нагріву до стану дефлегмації на протязі 24 годин. Далі її влили до 30мл води, утворену суміш відфільтрували, а преципітат промили водою і потім перемішували на протязі 30 хвилин у суміші 59мл води і 25мл етилендіаміну. Після екстракції 100мл  $\text{AcOEt}$ , просушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювання у вакуумі було одержано 2,39г цільового продукту.

ЯМР: 0,6:u.c.:2H; 0,9:u.c.:2H; 1,9:u.c.:1H; 2,1:s:1H; 7,3:d:1H; 7,5:dd:1H; 7,8:d:1H; 9,5:bs:1H.

В) Гідрохлорид 4-аміно-3-циклопропілбензонітрилу

Суміш із 2,39г продукту етапу А), розчиненого у 45мл етанолу з 36мл води і 5мл концентрованої соляної кислоти піддали перемішуванню на протязі 12 годин у стані дефлегмації. Етанол випарили у вакуумі, а

преципітат відфільтрували, промили 1мл води і просушили у вакуумі, одержавши 1,5г цільового продукту.

ЯМР:0,5:u.c.:2H; 0,9:u.c.:2H; 1,6:u.c.:1H; 6,7:d:1H; 7,1-7,3:mt:2H; 8:bs:2H.

С) Гідрохлорид 4-аміно-3-циклопропілбензойної кислоти

1,3г продукту етапу В) у 21мл 50%-го КОН перемішували на протязі 29 годин у стані дефлегмації. Після підкислення до рН 1 концентрованою соляною кислотою суміш відфільтрували і залишок просушили у вакуумі, одержавши 0,96г цільового продукту.

ЯМР:0,5:u.c.:2H; 0,9:u.c.:2H; 1,7:u.c.:1H; 5,9:bs:2H; 6,6:d:1H; 7,4:s:1H; 7,5:mt:1H; 12:bs:1H.

Д) Гідрохлорид 3-циклопропіл-4-гідазинбензойної кислоти

Розчин 0,38г  $\text{NaNO}_2$  у 4,5мл води помалу додали до охолодженого до  $-5^\circ\text{C}$  розчину 0,95г продукту, одержаного на етапі С), у 22мл концентрованої соляної кислоти і 21мл  $\text{AcOH}$ , і утворену суміш перемішували на протязі 1 години 15 хвилин при  $0^\circ\text{C}$ . Далі її охолодили до  $-10^\circ\text{C}$  і помалу додали до неї розчин 3,76г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 8мл концентрованої соляної кислоти. Через 4 години перемішування при КТ суміш відфільтрували, а залишок промили 2мл концентрованої соляної кислоти і просушили у вакуумі, одержавши 1г цільового продукту.

ЯМР:0,6:u.c.:2H; 1:u.c.:2H; 1,9:u.c.:1H; 7,1:d:1H; 7,6:s:1H; 7,8:d:1H; 8,4:s:1H; 10,7:bs:2H.

Препарат 2.10

Гідрохлорид 5-гідазино-2-хлорбензойної кислоти

Розчин 2,11г  $\text{NaNO}_2$  у 40мл води на протязі 30 хвилин додали до охолодженої до  $-2^\circ\text{C}$  суспензії 5г 5-аміно-2-хлорбензойної кислоти у 50мл концентрованої  $\text{HCl}$ . Розчин перемішували на протязі 2 годин при  $-3^\circ\text{C}$  і охолодили до  $-20^\circ\text{C}$ , після чого до нього на протязі 30 хвилин додали розчин 23г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 20мл концентрованої соляної кислоти і 20мл води. Суміш перемішували на протязі 1,5 години при  $0^\circ\text{C}$  і після цього відфільтрували. Преципітат просушили, одержавши 4г цільового продукту.

ЯМР:7,6:bs:23H; 7,7:bs:1H; 8,4:bs:1H; 11,0:bs:3H.

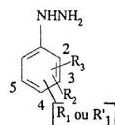
Препарат 2.11

Гідрохлорид 3-гідазино-4-метилбензойної кислоти

Розчин 2,74г  $\text{NaNO}_2$  у 28мл води на протязі 30 хвилин додали до охолодженого до  $-5^\circ\text{C}$  розчину 5г 3-аміно-4-метилбензойної кислоти у 120мл концентрованої  $\text{HCl}$  і 40мл  $\text{AcOH}$ . Суміш перемішували на протязі 1 години 20 хвилин при  $0^\circ\text{C}$ . Після охолодження до  $-10^\circ\text{C}$  до неї помалу додали розчин 27,6г  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у 28мл концентрованої соляної кислоти. Після перемішування на протязі 1 години при КТ, фільтрації, промивання преципітату у 5мл 1N  $\text{HCl}$  і просушування над  $\text{P}_2\text{O}_5$  у вакуумі було одержано 6,15г цільового продукту.

За описаними вище методиками з правильно заміщених анілінових похідних у якості сировини були одержані гідазини, вказані у Табл.1.

Таблиця 1



Препарат	$R_1$ або $R'_1$	$R_2$	$R_3$	Т.пл. $^\circ\text{C}$ або ЯМР (сіль)
2.12	-4- $\text{SO}_3\text{H}$	2- $\text{CH}_3$	3- $\text{CH}_3$	Ямр ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )
2.13	5- $\text{CO}_2\text{H}$	2- $\text{Cl}$	H	Ямр ( $\text{HCl}$ )
2.14	3- $\text{CO}_2\text{H}$	4- $\text{F}$	H	Ямр
2.15	4-CN	2- $\text{CF}_3$	H	125
2.16	4- $\text{CO}_2\text{H}$	2- $\text{CF}_3$	H	170 (розклад) (HCl)
2.17	5- $\text{CO}_2\text{H}$	2- $\text{OCH}_3$	H	ЯМР (HCl)

ЯМР:

Препарат 2.12:2:s:3H; 2,4:s:3H; 6,5:d:1H; 7,5:d:1H; 9,9:bs:3H.

Препарат 2.13:7,6:bs:2H; 7,7:bs:1H; 8,4:bs:1H; 11,0:bs:3H.

Препарат 2.14:7,3:u.c.:2H; 7,4:u.c.:1H; 8,4:bs:1H; 10,8:bs:3H.

Препарат 2.17:3,8:s:3H; 4,4:bs:1H; 7,0:d:1H; 3,6:d:1H; 10,0:bs:3H.

Препарат 2.18

Оксалат N-(4-гідазино-3-ізопропілфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

А) N-(2-Бром-5-ізопропіл-4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Розчин 23,47г N-(4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід у 230мл тетрагідрофурану охолодили до  $-30^\circ\text{C}$ , додали до нього 100мл 2M розчину хлориду ізопропілмагнію в ефірі і суміш залишили на 30 хвилин перемішуватися при  $-30^\circ\text{C}$ . Потім до неї при температурі  $-30^\circ\text{C}$  додали 10,3мл бром, перемішали все це 15 мін при цій самій температурі, після чого дали суміші нагрітися природним шляхом до  $20^\circ\text{C}$ . Потім до неї додали 55мл триетиламіну і перемішували на протязі 1 години при КТ. Далі додали воду, суміш підкислили до рН 3-4 добавкою 10%-го розчину соляної кислоти, органічну фазу після осадження відділили, водну фазу екстрагували ефіром, органічні фази об'єднали і просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органічну фазу перемішували при наявності тваринного вугілля, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок вилучили за допомогою  $\text{EtOH}$  і утворений кристалізований продукт декантували. У результаті було одержано 11,6г цільового продукту з т. пл.  $=132^\circ\text{C}$ .

ЯМР:1,0:d:6H; 2,32:s:3H; 3,12:s:1H; 7,14:s:1H; 7,36:d:2H; 7,65:d:2H; 8,08:s:1H; 10,25:bs:1H.

В) N-(4-аміно-3-ізопропілфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Суміш із 11,5г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 1г паладію на вугіллі (5% паладію) у 200мл  $\text{MeOH}$  і 30мл DMF піддали гідрогенізації на протязі 7 годин при ТК і тиску 1бар. Каталізатор відфільтрували і

фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили водою, суміш нейтралізували до pH 7 добавкою 10%-го розчину NaOH і екстрагували за допомогою AcOEt. Органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 8г цільового продукту.

ЯМР: 1,1:d:6H; 2,4:s:3H; 2,89:mt:1H; 4,91:bs:2H; 6,42-6,68:u.c.:3H; 7,35 :d:2H; 7,56:d:2H; 9,38:s:1H.

С) Оксалат N-(4-гідразино-3-ізопропілфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Суміш із 6,68г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 70 мл концентрованого розчину соляної кислоти перемішували при 0°C, додали до неї розчин 1,48г NaNO<sub>2</sub> у 5мл води і поставили на перемішування на 1 годину при 0°C. Потім до неї додали розчин 11,35г дитіоніту натрію у 60мл води і продовжили перемішування ще на 1 годину при 0°C. Далі додали 120г порошкового ацетату натрію і 30мл води, і реакційну суміш поставили на 30 хвилин перемішування при 0°C. Після цього суміш екстрагували за допомогою AcOEt, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і відфільтрували. До фільтрату додали розчин 1,98г щавлевої кислоти у мінімальній кількості EtOH, і суміш піддали концентрації у вакуумі. Залишок вилучили ізопропіловим ефіром, а суміш перемішували далі на протязі 12 годин, після чого утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 4,84г цільового продукту, готового до вживання без подальшої обробки.

Препарат 2.19

Гідрофторид 1-гідразино-2-метил-4-нітробензолу

Суміш із 4,6г 1-фтор-2-метил-4-нітробензолу і 3мл гідрату гідразину у 45мл 2-пропанолу утримували у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 2 годин. Далі до неї додали 3мл гідрату гідразину і продовжили дефлегмацію ще 2 години, після чого суміш поставили на ніч на перемішування при КТ. Утворений преципітат осушили. У результаті одержали 3,53г цільового продукту з т. пл.=182°C.

Препарат 2.20

Гідробромід N-(4-гідразино-3-ізобутилфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

А) N-(2-бром-5-ізобутил-4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 2.18, етап А), із 10г N-(4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід у 100мл тетрагідрофурану і 42,6мл 2М розчину хлориду ізобутилмагнію в ефірі, і далі із 4,4мл бром у і 23,4мл триетиламіну. Було одержано 5,9г цільового продукту з т. пл.=170°C.

ЯМР: 0,8:d:6H; 1,7:mt:1H; 2,35:s:3H; 2,6:d:2H; 7,2:s:1H; 7,3:d:2H; 7,4:d:2H; 8,2:s:1H; 10,25:s:1H.

В) N-(4-аміно-3-ізобутилфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Ця сполука була одержана способом, описаним у розділі Препарат 2.18, етап В), із 4,7г сполуки, одержаної на попередньому етапі. У результаті було одержано 2,8г цільового продукту.

ЯМР: 0,8:d: 6H; 1,75:mt:1H; 2,2:d:2H; 2,4:s:3H; 4,8:s:2H; 6,45:d:1H; 6,5:d:1H; 6,65:dd:1H; 7,35:d:2H; 7,55:d:2H; 9,4:s:1H.

С) Гідробромід N-(4-гідразино-3-ізобутилфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Ця сполука була одержана способом, описаним у розділі Препарат 2,18, етап С), із 2,5г сполуки, одержаної на попередньому етапі, 35мл концентрованої соляної кислоти, 50мл оцтової кислоти і 0,53г NaNO<sub>2</sub>, і далі із 4,78г дитіоніту натрію у 50мл води, 140г ацетату натрію і 70мл води. Через 30 хвилин перемішування при 0°C додали бромисто-водневу кислоту при 0°C, і кристалізований продукт піддали декантації і просушуванню. У результаті було одержано 1,9г цільового продукту.

ЯМР: 0,65:d:6H; 1,6:mt:1H; 2,05:d:2H; 2,2:s:3H; 6,05:bs:1H; 6,4:bs:1H; 6,6-6,8:u.c.:2H; 7,2:d:2H; 7,4:d:2H.

Препарат 2.21

Оксалат N-(4-гідразино-3-циклопентилфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

А) N-(2-бром-5-циклопентил-4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 2.18, етап А), із 15г N-(4-нітрофеніл)-4-метилбензолсульфонамід у 100мл тетрагідрофурану і 64мл 2М розчину хлориду циклопентилмагнію в ефірі, і далі із 6,8мл бром у і 35мл триетиламіну. Було одержано 6,1г цільового продукту з т. пл.=122°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,25:mt:2H; 1,5-1,7:u.c.:4H; 1,95:mt:2H; 2,36:s:3H; 3,2:qt:1H; 7,12:s:2H; 7,4:d:2H; 7,7:d:2H; 8,08:s:1H.

В) N-(4-аміно-3-циклопентилфеніл)-4-метилбензолсульфонамід

Ця сполука була одержана способом, описаним у розділі Препарат 2.18, етап В), із 6г сполуки, одержаної на попередньому етапі. У результаті було отримано 4,25г цільового продукту з т. пл.=128°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,25:mt:2H; 1,5-1,75:u.c.:4H; 1,95:mt:2H; 2,3:s:3H; 3,0:qt:1H; 7,0:dd:1H; 7,12:d:1H; 7,2:d:1H; 7,34:t:2H; 7,65:d:2H.

С) Оксалат N-(4-гідразино-3-циклопентилфент)-4-метилбензол сульфонамід

Ця сполука була одержана способом, описаним у розділі Препарат 2,18, етап С), із 3,35г сполуки, одержаної на попередньому етапі, 20мл сірчаної кислоти, 50мл оцтової кислоти, 10мл води і 0,69г NaNO<sub>2</sub>, і далі із 5,5г дитіоніту натрію у 50мл води і 200г ацетату натрію і 300мл води. Було одержано 2,42г цільового продукту.

Препарат 2.22

Гідрохлорид 4-гідразино-2-ізопропілбензойної кислоти

А) 4-Йодо-3-ізопропілацетанілід

Цю сполуку одержали способом, описаним в [Bull. Soc. Chim. Jap., 1989, 62,1349].

5,7г хлориду цинку і 10,8г дихлорйодату бензилтриметиламонію при КТ було добавлено до розчину 5г 3-ізопропілацетаніліду у 150мл оцтової кислоти, і суміш поставили на перемішування на протязі 2 днів. Далі вона була піддана концентрації у вакуумі, залишок вилучили за допомогою 100мл 5%-го розчину гідросульфату натрію, кислотність суміші добавленням 10%-го розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> доведено до pH 5-6, проведено чотириразове екстрагування за допомогою 200мл хлороформу, і органічну фазу просушено над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрації отриманий фільтрат піддано хроматографії на 100г оксиду алюмінію з елююванням хлороформом. У результаті було одержано 5,2г цільового продукту.

ЯМР: 1,1:d:6H; 2,0:s:3H; 3,06:u.c.:1H; 7,28:dd:1H; 7,5:d:1H; 7,72:d:1H; 10,0:bs:1H.

В) 4-Йодо-3-ізопропіланілін

Суміш із 5,1г сполуки, одержаної на попередньому етапі, у 40мл 96%-го EtOH і 25мл концентрованого NaOH гріли до стану дефлегмації на протязі 6 годин. Потім її піддали концентрації у вакуумі і екстрагуванню ефіром. Органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 5г цільового продукту у формі олії.

ЯМР: 1,16:d:6H; 2,94:u.c.:1H; 5,2:bs:2H; 6,2:dd:1H; 6,6:d:1H; 7,4; d:1H.

#### С) 4-Аміно-2-ізопропілбензойна кислота

До розчину 5г одержаної на попередньому етапі сполуки у 60мл диметилформаміду додали 40мл води і 10г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Розчин піддали дегазації барботуванням азотом на протязі 10 хвилин. Далі до утвореної таким чином суміші додали 0,5г ацетату паладію(II) і піддали її дегазації барботуванням азотом на протязі 10 хвилин. Потім реакційну суміш перемішували 10 годин у середовищі оксиду вуглецю під тиском 1 бар. Після цього розчин відфільтрували, фільтр 4 рази промили 20мл води, а фільтрат піддали концентрації у вакуумі. Залишок було вилучено за допомогою 50мл води і 10мл насиченого розчину NaCl. Водну фазу промили ефіром і підкислили до pH 3,5-4 добавкою концентрованої соляної кислоти і екстрагували за допомогою AcOEt. Органічну фазу промили насиченим розчином NaCl і просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випарили у вакуумі. Було одержано 2г сирого продукту, який вилучили за допомогою 20мл насиченого розчину газоподібного хлороводню у метанолі, і суміш витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі ночі. Потім її піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили водою у кількості 20 мл, а суміш обробили добавкою концентрованого NaOH до pH 8 і екстрагували за допомогою 30мл дихлорметану. До органічної фази додали 0,8мл оцтового ангідриду, NaHCO<sub>3</sub> і Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; після цього суміш перемішали. Після фільтрації фільтрат концентрували у вакуумі, а залишок хроматографували на оксиді кремнію з елюванням сумішшю дихлорметану з ефіром у співвідношенні 50:50 (об.). Було одержано 0,8г метилового ефіру 4-ацетамідо-2-ізопропілбензойної кислоти у формі олії. Суміш із 0,8г отриманого продукту і 3г KOH у 10мл води і 2мл 1,2-диметоксетану витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі ночі. Після охолодження до КТ реакційну суміш промили ефіром, водну фазу підкислили до pH 3-4 добавкою концентрованої HCl і екстрагували за допомогою AcOEt. Далі органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 0,6г цільового продукту.

ЯМР: 1,17:d:6H; 4,0:sp:1H; 5,7:bs:2H; 6,36:dd:1H; 6,80:d:1H; 7,6:d:1H; 11,80:bs:1H.

#### Д) Гідрохлорид 4-гідразино-2-ізопропілбензойної кислоти

Суміш із 0,5г сполуки, одержаної на попередньому етапі, у 7мл концентрованої соляної кислоти охолодили до 0°C і додали до неї розчин 0,23г NaNO<sub>2</sub> у 4мл води і все це поставили на перемішування на 1 годину 30 хвилин при 0°C. Далі суміш охолодили до -10°C і додали до неї розчин 2,6г SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O у 5мл концентрованої соляної кислоти і 3мл води. Потім суміш піддали перемішуванню на протязі 2 годин при 0°C. Утворений преципітат осушили, промили концентрованою HCl і просушили при 50°C у вакуумі. У результаті було одержано 0,36г цільового продукту.

ЯМР: 1,15:d:6H; 3,98:u.c.:1H; 6,7:dd:1H; 6,96:d:1H; 7,8:d:1H; 8,2:bs:1H; 13:bs:4H.

#### Препарат 2.23

##### Гідрохлорид 1-гідразино-4-нітро-5,6,7,8-тетрагідронафталіну

##### А) 1-Ацетамідо-5,6,7,8-тетрагідронафталін

Суміш із 24,39г 1-аміно-5,6,7,8-тетрагідронафталіну і 18,6мл оцтового ангідриду у 230мл дихлорметану перемішали на протязі 1 години при КТ. Далі її піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили ефіром, а утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 26,8г цільового продукту з т. пл.=158°C.

##### В) 1-Аміно-4-нітро-5,6,7,8-тетрагідронафталін

Суміш із 13г одержаної на попередньому етапі сполуки у 72мл концентрованої сірчаної кислоти охолодили до 0°C і додали до неї суміш із 4,55мл азотної кислоти (питомою вагою 1,4) і 22мл концентрованої сірчаної кислоти. Суміш перемішували на протязі 45 хвилин при 0°C. Далі реакційну суміш вилили на лід і утворений преципітат осушили. Преципітат вилучили за допомогою 145мл EtOH, 30мл концентрованої HCl і 30мл води, і суміш витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 1 години 30 хвилин. 70мл реакційної суміші випарили, а до розчину, що залишився, додали 220мл води. Добавкою концентрованого розчину гідроксиду амонію pH суміші була доведена до 7, а преципітат, що утворився, був декантований і просушений. Преципітат вилучили за допомогою 210мл нітробензолу, суміш охолодили до 0°C і барботували струмом газоподібного хлороводню на протязі 50 хвилин. Утворений преципітат осушили і промили ефіром. Далі його вилучили метанолом, суміш нейтралізували добавкою концентрованого розчину гідроксиду амонію, додали до неї воду, і преципітат осушили. Після осушування одержали 5,15г цільового продукту з т. пл.=114°C.

##### С) Гідрохлорид 1-гідразино-4-нітро-5,6,7,8-тетрагідронафталіну

Суміш із 3,8г одержаної на попередньому етапі сполуки у 70мл концентрованої соляної кислоти охолодили до 3°C, додали до неї розчин 1,34г NaNO<sub>2</sub> у 2мл води і утворену суміш поставили на перемішування на 2 години при 3°C. Потім до неї додали розчин 18,2г SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O у 90мл концентрованої соляної кислоти і поставили на перемішування на 30 хвилин при 3°C, після чого дали їй прогрітися природним шляхом до КТ. Утворений преципітат піддали декантації і просушуванню. У результаті було одержано 6,3г цільового продукту, змішаного з солями олова.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,7:mt:4H; 2,55:mt:2H; 2,85:mt:2H; 6,88:d:1H; 7,85:d:1H.

#### Препарат 2.24

##### 3-Діетиламіно-N-(4-ізопропіл-3-гідразинфеніл)пропіонамід

##### А) Оксалат 3-діетиламіно-N-(4-ізопропіл-3-нітрофеніл)пропіонамиду

4г 4-ізопропіл-3-нітроаніліну (одержаного згідно з [J. Org. Chem., N 1954,19,1067]) нагрівали до стану дефлегмації на протязі 1 години з 8,14мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 20мл ацетонітрилу і сюди ж додали хлорангідрид кислоти, одержаний із 4г гідрохлориду 3-(N,N-діетиламіно)пропанової кислоти в дихлорметані і потім 8,9мл триетиламіну. Через 1 годину перемішування при КТ суміш випарили до сухого стану, залишок екстрагували дихлорметаном і суміш промили водою, а потім 5%-м NaOH. Після просушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> суміш випарили у вакуумі, отриману олію повторно розчинили у мінімальній кількості етанолу і додали 1,2г

оцтової кислоти. Через 2 години перемішування суміш відфільтрували, одержавши 4,5г цільового оксалату з т. пл.=165°C.

В) Оксалат 3-діетиламіно-N-(4-ізопропіл-3-амінофеніл)пропіонамід

Розчин 4,5г одержаної на попередньому етапі нітропохідної у 100мл MeOH і 10мл диметилформаміду піддали гідрогенізації на протязі 5 годин з нікелем Ренею®. Після того, як каталізатор був відфільтрований, суміш концентрували у вакуумі, провели преципітацію добавкою ізопропілового ефіру, і суміш перемішали на протязі 1 години при КТ. Після фільтрування отримали 3г цільового оксалату аніліну з т. пл.=127°C. С) 3-Діетиламіно-N-(4-ізопропіл-3-гідразинфеніл)пропіонамід До охолодженої до 0°C суміші 2,7г одержаного на попередньому етапі аміну і 30мл концентрованої соляної кислоти додали 0,67г NaNO<sub>2</sub>, розчиненої у мінімальній кількості води. Суміш перемішали при 0°C на протязі 1 години. Після цього до суміші додали 5г дитіоніту натрію, розчиненого у мінімальній кількості води, і піддали її подальшому перемішуванню на протязі 30 хвилин при 0°C. Потім до суміші додали 50г порошкового ацетату натрію і перемішували її ще 30 хвилин при 0°C. Далі додали 50г води і за допомогою AcOEt були екстраговані деякі забруднення. Водну фазу наситили NaCl, кислотність підняли до pH 9 20%-м NH<sub>4</sub>OH, екстрагували дихлорметаном, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі. Залишок лишили кристалізуватися у пентані на протязі ночі і відфільтрували його, одержавши 3,26г цільового гідразину з т. пл.=77-80°C.

ПРИКЛАДИ ОДЕРЖАННЯ ЕФІРІВ IIa, II'a

Препарат 3.1

Метилловий ефір 1-(4-карбокси-2-ізопропілфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,96г продукту, одержаного у розділі Препарат 2.1, і 1,2г сполуки А, одержаної в розділі Препарат 1.1, у 15мл оцтової кислоти піддали дефлегмаційній обробці на протязі 5 годин. Після 3 днів витримання при КТ суміш влили до води з льодом. Утворений преципітат відфільтрували, промили водою і просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. У результаті було одержано 1,34г цільового продукту з т. пл.=228-230°C.

ЯМР: 0,85:d:6H; 2,55; sp:1H; 3,5:s:6H; 3,75:s:3H; 6,5:d:2H; 6,75:s:1H; 7,05-7,3:u.c.:2H; 7,7:d:1H; 13,05:bs:1H.

Препарат 3.1a

Етиловий ефір 1-(4-карбокси-2-ізопропілфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

Шляхом реакції продукту, одержаного в розділі Препарат 2.1 або 2.1a, зі сполукою А1 згідно зі способом, описаним у розділі Препарат 3.1, і наступної рекристалізації в AcOEt одержали цільовий етиловий ефір з т.пл.=231°C.

Препарат 3.2

Метилловий ефір 1-[4-[N-метил-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa: R<sub>1</sub>=4-CON(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

А) Метилловий ефір 1-(4-хлорформіл-2-ізопропілфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

Приготували суміш із 26г продукту, одержаного в розділі Препарат 3.1, і 170мл хлориду тіонілу. Суміш перемішували на протязі 1 дня при КТ. Далі її випарили у вакуумі, залишок вилучили дихлорметаном, суміш піддали випарюванню, і процес цей повторили три рази.

В) Метилловий ефір 1-[4-[N-метил-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

9,3мл триетиламіну і 9,9мл N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну додали до 50мл дихлорметану. Продукт, одержаний на попередньому етапі, додали до 280мл дихлорметану в атмосфері азоту, і суміш поставили на перемішування при КТ на 3,5 години. Після промивання водою (дворазово) суміш просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі. Залишок вилучили ефіром. Нерозчинну речовину відфільтрували, а суміш піддали випарюванню, залишок піддали хроматографії на кремнії з елюванням сумішшю DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O у співвідношенні 95:5:0,5 - 88:12:0,8 (об.). У результаті було одержано 24,5г цільового продукту.

ЯМР: 0,95:d:6H; 1,7:u.c.:2H; 1,9-2,4:u.c.:8H; 2,95:ss:3H; 3,5:u.c.:2H; 3,7:s:6H; 3,9; s:9H; 6,7:d:2H; 6,9:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

Препарат 3.2a

Етиловий ефір 1-[4-[N-метил-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

А) Етиловий ефір 1-(4-хлорформіл-2-ізопропілфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

26г продукту, одержаного в розділі Препарат 3.1 або 3.1a, додали до 50мл SOCl<sub>2</sub>, охолодженого до 5°C, і суміш перемішали на протязі 5 годин при КТ і барботуванні її сухим азотом. Після випарювання у вакуумі залишок видалили дихлорметаном і випарили у вакуумі; цю операцію повторили двічі.

Хлористий ангідрид кислоти можна приготувати способом, описаним нижче у А').

А') 2,5мл SOCl<sub>2</sub> додали до розчину 5г продукту з розділу Препарат 3.1 або 3.1a в 50мл дихлорметану, суміш витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 3 годин і випарили у вакуумі. Залишок вилучили дихлорметаном, а суміш випарили у вакуумі. Процес цей провели дворазово.

В) Етиловий ефір 1-[4-[N-метил-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

Розчин одержаного на етапі А) хлориду кислоти у 220мл дихлорметану в атмосфері сухого азоту додали до розчину 9мл триетиламіну і 9,5мл N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну у 50мл дихлорметану, і суміш перемішували на протязі ночі. Потім її два рази промили водою і водну фазу дворазово вилучили дихлорметаном. Комбіновані органічні фази просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі. Залишок перемішали з 300мл ефіру, нерозчинену речовину відфільтрували, а фільтрат обезбарвили на тваринному вугіллі і випарили, одержавши 28,8г цільового продукту у формі олії.

ЯМР (DMSO+TFA):1:d:6H; 1,3:t:3H; 1,8-2,1:u.c.:2H; 2,65:qt:1H; 2,7-3,0,5:u.c.:9H; 3,15:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 4,35:qr:2H; 6,6:d:2H; 6,85:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:4H.

Продукт етапу В) можна одержати також способом, описаним нижче.

В') Розчин одержаного на етапі А') хлористого ангідриду кислоти у 37,5мл дихлорметану додали до розчину 1,32г N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну у 37,5мл 3N гідроксиду натрію. Через 1 годину перемішування до суміші додали 25мл хлороформу і 25мл води, дали їй відстоятися і відділили органічну фазу, яку просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 6,1г цільового продукту.

### Препарат 3.3

Метилловий ефір 1-[4-[N(2-ціаноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

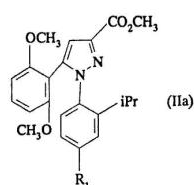
(IIa: R<sub>1</sub>=4-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

0,935г напівфумарату 3-амінопропіонітрилу змішали з 3,7мл 1,3N NaOH. Суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. Залишок вилучили за допомогою 6мл дихлорметану, додали 0,96мл триетиламіну і потім помалу додали розчину 2,45г сполуки, одержаної на етапі А) розділу Препарат 3.2, у 30мл дихлорметану. Суміш перемішували на протязі ночі при КТ в атмосфері азоту. Нерозчинну речовину відфільтрували, фільтрат промили водою, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і водою і просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті одержали 2,24г цільового продукту з т. пл.=114-116°C (розклад).

ЯМР: 1.d:6H; 2,7.mt:1H; 2,8.t:2H; 3,5.q:2H; 3,65.s:6H; 3,9.s:3H; 6,7.d:2H; 6,9.s:1H; 7,9-7,4.u.c.:2H; 7,75.d:1H; 7,9.s:1H; 9.t:1H.

Шляхом піддання реакції відповідного первинного аміну зі сполукою, одержаною в розділі Препарат 3.2 на етапі А), і здійснення процесу, описаного у розділі Препарат 3.2, етап В), були приготовлені ефіри, описані в Табл.2.

ТАБЛИЦЯ 2



Препарат	R <sub>1</sub>	Т. пл., °C, або ЯМР
3.4	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	ЯМР
3.5	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	ЯМР
3.6 (IIa, HCl)	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	ЯМР
3.7	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	ЯМР
3.8	-CONH	ЯМР
3.9	-CONH-CH <sub>2</sub> -C(Me) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	ЯМР
3.10	-CONH  -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ЯМР
3.11	-CONH	ЯМР

### ЯМР:

Препарат 3.4: 1.d:6H; 1,65.mt:2H; 2,1.s:6H; 2,25.t:2H; 2,6.mt:1H; 3,25.u.c.:2H; 3,6.s:6H; 3,85.s:3H; 6,6.d:2H; 6,85.s:1H; 7,2-7,3.u.c.:2H; 7,6.dd:1H; 7,8.d:1H; 8,6.t:1H.

Препарат 3.5 (DMSO+TFA): 1.d:6H; 2,6.mt:2H; 2,8.s:6H; 3,25.mt:2H; 3,6.u.c.+s:8H; 3,85.s:3H; 6,6.d:2H; 6,8.s:1H; 7,2-7,4.u.c.:2H; 7,7.d:1H; 7,8.d:1H.

Препарат 3.6 (DMSO+TFA): 0,9.d:6H; 1,15.t:6H; 1,8-2.u.c.:2H; 2,6.mt:1H; 3,1.mt:4H; 3,3.t:2H; 3,55.u.c.+s:8H; 3,8.s:3H; 6,5.d:2H; 6,8.s:1H; 7,15-7,3.u.c.:2H; 7,6.dd:1H; 7,8.bs:1H.

Препарат 3.7: 1,05.d:6H; 1,7.mt:4H; 2,45-2,75.u.c.:7H; 3,4.mt:2H; 3,7.s:6H; 3,9.s:3H; 6,65.d:2H; 6,9.s:1H; 7,3-7,4.u.c.:2H; 7,7-7,9.u.c.:2H; 8,6.t:1H.

Препарат 3.8: 1,05.d:6H; 2,7.mt:1H; 3,7.s:6H; 3,9.s:3H; 6,7.d:2H; 6,9.s:1H; 7,2-7,4.u.c.:3H; 7,85-8,5.u.c.:5H; 11.s:1H.

Препарат 3.9: 0,9.s:6H; 1,05.d:6H; 2,25.s:2H; 2,3.s:6H; 2,7.mt:1H; 3,2.d:2H; 3,7.s:6H; 3,9.s:3H; 6,65.d:2H; 6,09.bs:1H; 7,3-7,4.u.c.:2H; 7,6-7,8.u.c.:2H; 8,7.t:1H.

Препарат 3.10: 1.d:6H; 1,4-1,9.u.c.:4H; 2.t:2H; 2,6.mt:1H; 2,8.d:2H; 3,5.s:2H; 3,6.s:6H; 3,6-3,85.u.c.:1H; 3,85.s:3H; 6,6.d:2H; 6,85.s:1H; 7,1-7,4.u.c.:5H; 7,65.d:1H; 7,8.s:1H; 8,3.d:1H.

Препарат 3.11 (DMSO+TFA): 1,05.d:6H; 1,6-2,3.u.c.:5H; 2,7.mt:1H; 3,2-3,4.u.c.:5H; 3,5-3,8.u.c.+s:7H; 3,9.s:3H; 4,344.u.c.:1H; 6,65.d:2H; 6,9.s:1H; 7,3-7,4.mt:2H; 7,8.d:1H; 7,9.s:1H.

### Препарат 3.12

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-сульфофеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>3</sub>H; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)



Суміш із 0,82г 3-ізопропіл-4-гідразинбензолсульфоїкислоти, одержаної в розділі Препарат 2.2, і 1,26г сполуки А, одержаної в розділі Препарат 1.1, у 15мл оцтової кислоти витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 5 годин. Після випарювання залишок розчинили у дихлорметані, розчин промили 1N HCl і обезбарвили на активованому вугіллі. Далі його просушили і випарили, залишок перемішували при дефлегмації в ізопропіловому ефірі, а суміш відфільтрували у гарячому стані. У результаті одержали 1,28г цільового продукту.

ЯМР: 1:d:6H; 2,6:mt:1H; 3,6:s:6H; 3,8:s:3H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,15:d:1H; 7,3:t:1H; 7,4:d:1H; 7,5:s:1H.

Препарат 3.13

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[2-ізопропіл-4-N-метил-N-(3-N'-диметиламінопропіл)аміносальфоніл]феніл]-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

А) Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-хлорсульфоніл-2-ізопропілфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

1,08г продукту, одержаного в розділі Препарат 3.12, і 4мл POCl<sub>3</sub> перемішали при КТ на протязі 24 годин і потім при температурі 70°C ще 24 години. Реакційну суміш двічі випарили толуолом і одержали 1,6г цільового продукту.

В) Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[2-ізопропіл-4-(N-метил-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)аміносальфоніл)феніл]-3-піразол карбонової кислоти

1,8мл N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну і потім 2мл триетиламіну додали до суспензії 1,6г одержаного на попередньому етапі продукту у 10мл толуолу і 5мл дихлорметану. Суміш перемішували 3 години при КТ, а потім 1,5 години при 50°C. Після фільтрації і випарювання до сухого стану залишок екстрагували ефіром і потім AcOEt. Органічну фазу промили водою, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі. У результаті було одержано 1,13г цільового продукту.

ЯМР: 0,85:d:6H; 1,45:mt:2H; 2,s:6H; 2,4,s+mt:4H; 2,85:t:2H; 3,5:s:6H; 3,8,s:3H; 6,5:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2:1:1H; 7,4:d:1H; 7,5-7,6:u.c.:2H.

Препарат 3.14

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбокси-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- і R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,67г гідразину, одержаного в розділі Препарат 2.3, і 0,83г сполуки А у 6мл AcOH перемішали у стані дефлегмації на протязі 2 годин. Далі її екстрагували дихлорметаном, і органічну фазу промили водою, просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі. Залишок піддали хроматографічному очищенню на оксиді кремнію, елюювали сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 100:2 (об.) і одержали 0,7г цільового продукту.

ЯМР: 1,4-2:u.c.:4H; 2,3-3,1:u.c.:4H; 3,4-4:u.c.:9H; 6,6:d:2H; 6,8-7,6:u.c.:4H; 12,95 :bs:1H.

Препарат 3.15

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-{4-[N-(3-N',N'-диметиламінопропіл-карбамоїл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил}-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 0,7г продукту, одержаного в розділі Препарат 3.14, у 6мл SOCl<sub>2</sub> і 30мл дихлорметану витримали у нагрітому до 40°C стані на протязі 1,5 години. Розчин випарили у вакуумі, хлористий ангідрид повторно розчинили у 5мл дихлорметану, суміш охолодили до 5°C і додали до неї 0,225мл N,N-диметилпропілендіаміну і 0,225мл триетиламіну. Після 2 годин перемішування при КТ суміш випарили у вакуумі, залишок знову розчинили у дихлорметані, а суміш промили водою, просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 0,79г цільового продукту.

Препарат 3.16

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-сульфо-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>3</sub>H; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,5г гідразину, одержаного в розділі Препарат 2.4, і 0,62г сполуки А у 4мл AcOH витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 4,5 годин. Суміш випарили у вакуумі, залишок знову розчинили у дихлорметані і суміш двічі промили 1N HCl, просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили, одержавши 1г цільового продукту.

ЯМР: 1,7:bs:4H; 2,5:u.c.:2H; 3,2:u.c.:2H; 3,7:s:6H; 3,95:s:3H; 6,7:d:2H; 6,8-6,9:u.c.:2H; 7,35:t:1H; 7,55:d:1H.

Препарат 3.17

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифент)-1-{4-N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)аміносальфоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил}-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 1г кислоти, одержаної в розділі Препарат 3.16, і 3мл POCl<sub>3</sub> перемішували на протязі 5 годин при КТ і потім ще 3,5 години при 70°C. Далі її випарили у вакуумі, додали толуолу і двічі випарили у вакуумі. Одержаний таким чином розчин хлориду сульфонілу у 10мл дихлорметану додали до розчину 1,5мл N,N,N'-триметилетилендіаміну і 1,5мл триетиламіну у 10мл дихлорметану при 5°C. Суміш перемішували на протязі 4 днів при 10°C, відфільтрували і випарили у вакуумі. Після повторного розчинення у дихлорметані, промивання водою і екстрагування водної фази дихлорметаном органічну фазу просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 1,07г цільового сульфонамідиз т. пл.=90°C.

ЯМР: 1,6-1,8:u.c.:4H; 2,1:s:6H; 2,35:t:2H; 2,4-2,6:u.c.:2H; 2,9:s:3H; 3,1:mt:2H; 3,2:t:2H; 3,6:s:6H; 3,9:s:3H; 6,7:d:2H; 6,9:s:1H; 7,1:d:1H; 7,4:t:1H; 7,7:d:1H.

Препарат 3.18

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбамоїл-2-метилфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa: R<sub>1</sub>=4-CONH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>) у

Суспензію 0,39г гідразину, одержаного в розділі Препарат 2.5, і 450 мг сполуки А у 5мл AcOH витримали у

нагрітому до дефлегмації стані на протязі 8 годин. Потім до реакційного середовища додали 100мл води; утворений преципітат відфільтрували, помістили до 10мл ізопропілового ефіру, витримали у стані дефлегмації на протязі 30 хвилин і відфільтрували. Було одержано 300 мг цільового продукту з т. пл.=219°C. Через 24 години водну фазу відфільтрували і одержали ще 70 мг цільового продукту у голчастій формі.

ЯМР: 2,05:s:3H; 3,5:s:6H; 3,8:s:3H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7:d:6H; 7,2:t:1H; 7,4:bs:1H; 7,6:d:1H; 7,7:s:1H; 7,9:bs:1H.

#### Препарат 3.19

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбокси-2,3-диметилфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти (II'a: R<sub>1</sub>=4-CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=3-CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 4,5г продукту, одержаного в розділі Препарат 2.6, і 12г сполуки А у 50мл АсОН витримали у нагрітому до дефлегмації стані при перемішуванні на протязі 3 годин. Преципітацію викликали вливанням суміші до 300мл води з льодом, преципітат відфільтрували і промили 50мл води. Після перемішування у 50мл ефіру, фільтрації і просушування у вакуумі над Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> було одержано 5г цільового продукту з т. пл.=240°C.

#### Препарат 3.20

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-{2,3-диметил-4-[N-(2-N'-N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-феніл}-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=3-CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 2г продукту із розділу Препарат 3.19 у 10мл SOCl<sub>2</sub> і 40мл дихлорметану витримали при температурі 40°C на протязі 1,5 години. Далі його випарили у вакуумі, хлористий ангідрид повторно розчинили у 10мл дихлорметану і суміш влили до розчину 0,54мл N,N-диметиламіноетилендіаміну у 10мл дихлорметану. До одержаної суміші додали 0,68мл триетиламіну і все це перемішали на протязі 2 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі, екстрагування за допомогою 100мл дихлорметану, промивання водою, просушування над MgSO<sub>4</sub> і випарювання у вакуумі було одержано 1,8г цільового продукту.

ЯМР: 1,9:s:3H; 2,2:s+s:9H; 2,4:t:2H; 3,4:u.c.:2H; 3,6:s:6H; 3,8:s:3H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 6,9-7,1:dd:2H; 7,3:t:1H; 8,2:t:1H.

#### Препарат 3.21

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбокси-2-метоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub>=2-OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 4,8г продукту, одержаного в розділі Препарат 2.7, і 5,6г сполуки А у 60мл АсОН піддали перемішуванню на протязі 6 годин у стані дефлегмації. Після преципітації 300мл води з льодом, 30 хвилин перемішування, фільтрації, промивання водою і потім пентаном і просушування було одержано 6г цільового продукту з т. пл.=210°C.

#### Препарат 3.22

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифент)-1-{4-[N-метил-N-(2-N'-N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-2-метоксифеніл}-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 2,5г продукту з розділу Препарат 3.21 у 5мл SOCl<sub>2</sub> і 30мл дихлорметану витримали при температурі дефлегмації на протязі 3,5 години. Після випарювання у вакуумі з наступними двома азеотропними випарюваннями 20мл дихлорметану утворений хлористий ангідрид повторно розчинили у 40мл дихлорметану і одержану суміш влили до розчину 1,1мл N,N-диметил-N'-метилетилендіаміну 11мл триетиламіну у 40мл дихлорметану і поставили все це на 15 годин перемішування при КТ. Після випарювання у вакуумі залишок хроматографували на оксиді кремнію, елюювали з градієнтом розчинника у діапазоні від суміші DCM/MeOH у співвідношенні 90:10 (об.) до суміші DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O у співвідношенні 80:20:0,7 (об.). У результаті було одержано 1,73г цільового продукту.

ЯМР: 0,7-1,1:mt:6H; 2,2-3,7:mt:20H; 3,85:s:3H; 6,55:d:2H; 6,8:s:1H; 6,95:mt:2H; 7,3:mt:2H.

#### Препарат 3.23

Етиловий ефір 1-(4-карбокси-2-хлорфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразол карбонової кислоти

(II'a: R<sub>1</sub>=4-CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub>=2-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

3-Хлор-4-гідразинбензойна кислота описана у патенті США 3959309. 5,6г цієї кислоти і 8,75г сполуки А<sub>1</sub> у 100мл АсОН нагрівали до стану дефлегмації на протязі 6 годин. Цю реакційну суміш влили до 500мл води з льодом, і утворений преципітат відфільтрували, а потім промили водою, пентаном і ізопропіловим ефіром. Після просушування у вакуумі було одержано 2г цільової сполуки.

#### Препарат 3.24

Етиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-{4-[N-метил-N-(2-(N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-2-хлорфеніл}-3-піразолкарбонової кислоти


(II'a: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 2,63г продукту з розділу Препарат 3.23 у 4,5мл SOCl<sub>2</sub> і 30мл дихлорметану витримали при температурі дефлегмації на протязі 4 годин. Після випарювання у вакуумі з наступними двома азеотропними випарюваннями 20мл дихлорметану утворений хлористий ангідрид повторно розчинили у 40мл дихлорметану, і одержану суміш влили до розчину 1,1мл N,N-діетил-N'-метилетилендіаміну і 1мл триетиламіну у 4мл толуолу і поставили все це на 15 годин перемішування при КТ. Після випарювання у вакуумі, екстрагування залишку за допомогою 100мл дихлорметану, дворазового промивання водою, просушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювання у вакуумі залишок хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 90:10 (об.) і потім DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O у співвідношенні 90:10:0,5 (об.). У результаті було одержано 2,6г цільового продукту.

ЯМР (DMSO H-TFA): 2,8:s:3H; 3-3,7:u.c.:17H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,05:u.c.:2H; 7,3:u.c.:2H.

#### Препарат 3.25

Етиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-N-(2-морфоліноетил)карбамоїл]-2-хлорфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1 = 4\text{-CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$   O;  $R_2 = 2\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ )

Розчин 2,63г продукту з розділу Препарат 3.23 у 4,5мл  $\text{SOCl}_2$  і 30мл дихлорметану перемішували у стані дефлегмації на протязі 4 годин. Після випарювання у вакуумі з наступними двома азеотропними випарюваннями толуолом 30мл утвореного хлористого ангідриду повторно розчинили у 40мл дихлорметану, і суміш додали до розчину 0,9мл 4-(2-аміноетил)морфоліну і 1мл триетиламіну у 4мл толуолу. Після 15 годин перемішування при КТ, випарювання у вакуумі, повторного розчинення залишку у 200мл дихлорметану, промивання 100мл насиченого розчину  $\text{NaCl}$ , просушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювання у вакуумі було одержано 3г цільового продукту.

ЯМР: 1,3:t:3H; 2,3-2,6:mt:6H; 3,3:mt:2H; 3,5:mt:10H; 4,3:qr:2H; 6,55:d:2H; 6,8; s:1H; 7,1-7,4:mt:3H; 6,75:dd:1H; 6,9:dd:1H; 8,6:d:1H.

Препарат 3.26

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1=4\text{-CN}$ ;  $R_2=3\text{-Cl}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Суміш із 4,2г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2.8, і 6г сполуки А у 10мл  $\text{AcOH}$  нагрівали на водяній бані на протязі 2 годин. Суміш влили до води з льодом, утворений преципітат відфільтрували, просушили і у результаті одержали 3,78г цільового продукту.

Препарат 3.27

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбокси-2-циклопропілфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a:  $R_1=4\text{-CO}_2\text{H}$ ;  $R_2=2\text{-циклопропіл}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Суміш із 1,28г сполуки А і 1г продукту розділу Препарат 2.9 у 12мл  $\text{AcOH}$  перемішували у стані дефлегмації на протязі 7 годин. Преципітацію викликали 120мл води з льодом, преципітат відфільтрували, промили водою і просушили у вакуумі над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , одержавши 1,27г цільового продукту.

ЯМР: 0,5:u.c.:2H; 0,8:u.c.:2H; 1,3:t:3H; 1,5:u.c.:1H; 3,6:s:6H; 4,3:qr:2H; 6,6:d:2H; 6,9:s:1H; 7,3:u.c.:3H; 7,7:d:1H; 13:bs:1H.

Препарат 3.28

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифент)-1-{4-[N-метил-N-(2-(N',N'-диетиламіноетил)карбамоїл]-2-циклопропілфеніл}-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1=4\text{-CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2=2\text{-циклопропіл}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Розчин 1,27г продукту розділу Препарат 3.27 у 28мл толуолу і 2мл  $\text{SOCl}_2$  витримали на протязі 5 годин при  $100^\circ\text{C}$ . Після випарювання у вакуумі з наступними двома азеотропними випарюваннями толуолом 30мл одержаного хлористого ангідриду повторно розчинили у 19мл дихлорметану, і суміш помалу влили до розчину 0,53мл N,N'-дітил-N'-метилетилендіаміну і 0,61мл триетиламіну у 1,9мл толуолу. Після 12 годин перемішування при КТ, випарювання у вакуумі, екстрагування 100мл дихлорметаном, промивання водою, просушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювання у вакуумі було одержано 1,29г цільового продукту.

ЯМР: 0,4-1:u.c.:10H; 1,2:t:3H; 1,4:mt:1H; 2,1-3:u.c.:9H; 3,5:u.c.:8H; 4,3:qr:2H; 6,5:d:2H; 6,6:s:1H; 6,8:s:1H; 6,9-7,2:mt:3H.

Препарат 3.29

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(3-карбокси-4-хлорфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a:  $R_1=3\text{-CO}_2\text{H}$ ;  $R_2=4\text{-Cl}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Суміш із 4г продукту розділу Препарат 2.10 і 4,6г сполуки А у 60мл  $\text{AcOH}$  перемішували у стані дефлегмації на протязі 5 годин. Преципітацію викликали 100мл води з льодом, преципітат відфільтрували і промили водою 5мл і потім ефіром 20 мл. Далі його просушили у вакуумі і одержали 3г цільового продукту з т. пл.  $=206^\circ\text{C}$ .

ЯМР: 3,55:s:6H; 3,85:s:3H; 6,7:d:2H; 6,9:s:1H; 7,35:dd:1H; 7,4:t:1H; 7,55:d:1H; 7,7:d:1H.

Препарат 3.30

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифент)-1-{3-[N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-2-хлорфеніл}-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1=4\text{-CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ ;  $R_2=4\text{-Cl}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Розчин 1,5г продукту розділу Препарат 3.29 у 2,6мл  $\text{SOCl}_2$  і 20мл дихлорметану нагрівали при перемішуванні на протязі 3,5 годин при  $60^\circ\text{C}$ . Після випарювання у вакуумі, хлористий ангідрид повторно розчинили у 30мл дихлорметану і одержану суміш влили до розчину 0,5мл N,N,N'-триметилетилендіаміну і 0,6мл триетиламіну у 2,5мл толуолу і потім поставили на 15 годин перемішування при КТ. Після випарювання у вакуумі, повторного розчину залишку у 100мл дихлорметану, промивання 100мл води, просушування над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювання у вакуумі було одержано 0,8г цільового продукту.

Препарат 3.31

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(5-карбокси-2-метилфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II'a:  $R_1=5\text{-CO}_2\text{H}$ ;  $R_2=2\text{-CH}_3$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

Суміш із 6,15г продукту, одержаного в розділі Препарат 2.11, і 7,76г сполуки А у 100мл  $\text{AcOH}$  перемішували на протязі 1,5 годин у стані дефлегмації. Після концентрації у вакуумі до 5 мл, преципітації у 20мл охолодженої льодом води, фільтрації, промивання преципітату 5мл води і просушування над  $\text{P}_2\text{O}_5$  у вакуумі при  $80^\circ\text{C}$  було одержано 9,55г цільового продукту з т. пл.  $=189^\circ\text{C}$ .

ЯМР: 1,20:t:3H; 3,55:s:6H; 4,26:qr:2H; 6,58:d:2H; 6,80:s:1H; 7,20:t:1H; 7,60:d:1H; 7,70:d:1H; 7,80:dd:1H.

Препарат 3.32

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-{5-[N-метил-N-(3-(N',N'-диетиламінопропіл)карбамоїл]-2-метилфеніл}-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1=5\text{-CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ;  $R_2=2\text{-CH}_3$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

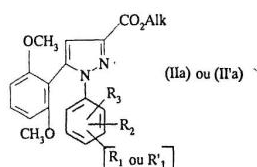
Розчин 2г продукту розділу Препарат 3.31 у 10мл  $\text{SOCl}_2$  перемішували на протязі 5 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з наступними трьома азеотропними перегонками 30мл дихлорметану утворений

хлористий ангідрид повторно розчинили у 25мл дихлорметану, суміш влили до розчину 0,81мл N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну і 0,77мл триетиламіну у 5мл дихлорметану і ставили на 12 годин перемішування при КТ. Після дворазового промивання 20мл води і двох екстрагувань водної фази 50мл дихлорметану фази дихлорметану дворазово промивали 20мл 5%-го  $\text{NaHCO}_3$  і потім 20мл води, після чого просували над  $\text{MgSO}_4$  і випарювали у вакуумі. У результаті було одержано 2,3г цільового продукту (олії).


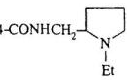
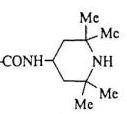
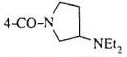
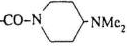
ЯМР: 1,9:u.c.:2H; 2,1:s:3H; 2,6:s:3H; 2,8:s:6H; 2,9-3,2:u.c.:2H; 3,45:u.c.:2H; 3,6:s:6H; 3,8:s:3H; 6,6:d:2H; 6,85:s:1H; 7,05:bs:1H; 7,2-7,4:u.c.:3H.

За описаними вище способами були одержані ефіри за формулою IIa, указані в Табл.3. При цьому використовували або ефір за формулою II'a, заміщений  $\text{R}'_1$  або дію відповідного гідразину на сполуку А або сполуку  $\text{A}_1$

ТАБЛИЦЯ 3



Препарат (з)	$[\text{R}_1, \text{ або } \text{R}'_1]$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	Alk	Т.пл., °C або ЯМР (сіль)
3.33 (3.21)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	Me	ЯМР
3.34 (3.21)	4-CO-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMe	2-OCH <sub>3</sub>	H	Me	ЯМР
3.35 (2.12)	4-SO <sub>3</sub> H	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Me	208
3.36 (3.35)	4-SO <sub>2</sub> NMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	Me	ЯМР
3.37 (2.13)	5-CO <sub>2</sub> H	2-Cl	H	Et	ЯМР
3.38 (3.37)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-Cl	H	Et	ЯМР
3.39 (2.16)	4-CO <sub>2</sub> H	2-CF <sub>3</sub>	H	Et	220
3.40 (3.39)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	H	Et	70 (розк) ЯМР
3.41 (2.14)	5-CO <sub>2</sub> H	2-OCH <sub>3</sub>	H	Et	ЯМР

3.42 (3.41)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	Et	ЯМР
3.43 (3.1)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(iPr) <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.44 (3.1 а)	4-CO <sub>2</sub> H	2-iPr	H	Et	ЯМР
3.45 (3.44)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(nBu) <sub>2</sub>	2-iPr	H	Et	ЯМР
3.46 (3.44)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-iPr	H	Et	ЯМР
3.47 (3.1)	 4-CONH-C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NMe <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	100
3.48 (3.1)	4-CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	92 2HCl
3.49 (3.1)	 4-CONHCH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.50 (3.1)	 4-CONH-2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.51 (3.1)	 4-CO-N(Et) <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.52 (3.1)	 4-CO-NMe <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.53 (3.1)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.54 (3.1)	4-CONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.55 (3.12)	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> Bz	2-iPr	H	Me	ЯМР
3.56 (2.19)	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	H	Me	162

ЯМР

Препарат 3.33:2,3,8:mt:1H; 3,9:s:3H; 6,6:d:2H; 6,85:s:1H; 6,9-7,4:u.c.:4H.

Препарат 3.36 (DMSO+TFA):1,9:u.c.+s:5H; 2,5:s:3H; 2,8:s:9H; 3-3,5:u.c.:2H; 3,25:t:2H; 3,6:s:6H; 3,85:s:3H; 6,6:d:2H; 6,9:s:1H; 7,05-7,15:u.c.:1H; 7,3:i:1H; 7,6:d:1H.

Препарат 3.37:1,2:t:3H; 3,5:s:6H; 4,3:qr:2H; 6,5:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2:t:1H; 7,6:d:1H; 7,7:s:1H; 7,85:d:1H.

Препарат 3.38:1,4:t:3H; 1,8-3,3:u.c.:13H; 3,65:s:6H; 4,4:qr:2H; 6,6:d:2H; 6,95:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:4H; 7,7:d:1H.

Препарат 3.40:0,6-1:u.c.:6H; 1,3:t:3H; 2,2:u.c.:2H; 2,4-3,4:u.c.:7H; 3,6:s:6H; 4,1:u.c.:2H; 4,3:qr:2H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,15:ac.:2H; 7,6:d:1H; 7,8:bs:1H.

Препарат 3.41:1,4:t:3H; 3,6:s:9H; 4,4:qr:2H; 6,62:d:2H; 6,81:s:1H; 7,2:d:1H; 7,36:t:1H; 7,8:d:1H; 8,0:dd:1H; 12,6:bs:1H.

Препарат 3.42:1,4:t:3H; 1,8-2,4:bs:8H; 2,8:bs:3H; 3,2-3,8:bs:2H; 3,6:s:9H; 4,4:qr:2H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,0-7,5:u.c.:4H.

Препарат 3.43:1,0-1,1:u.c.:18H; 2,4-2,75:2mt:3H; 2,9-3,1:mt:2H; 3,1-3,35:mt:2H; 3,65:s:6H; 3,9:s:3H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,3-7,4:mt:2H; 7,7:d:1H; 7,8:s:1H; 8,55:t:1H.

Препарат 3.45:0,75:t:6H; 0,9:d:6H; 1,05-1,15:u.c.:8H; 1,5:t:2H; 2,5-2,4:u.c.:6H; 2,55:sp:1H; 3,15:mt:2H; 3,55:s:6H; 4,2:s:3H; 6,5:d:2H; 6,72:s:1H; 7,2-7,25:u.c.:2H; 7,55:dd:1H; 7,65:d:1H; 8,45:t:1H.

Препарат 3.46:0,8-1,1:u.c.:12H; 1,25:t:3H; 2,4-2,8:u.c.:6H; 3,1-3,4:u.c.:3H; 3,5:s:6H; 4,2:qt:2H; 6,5:d:2H; 7,2:u.c.:2H; 7,6:d:1H; 7,8:bs:1H; 8,6:bs:1H.

Препарат 3.49:0,9-1,15:2mt:9H; 1,5-1,9:u.c.:4H; 2,1-2,45:2mt:2H; 2,65:mt:1H; 2,75-3:mt:1H; 3-3,2:u.c.:2H; 3,2-3,55:u.c.:2H; 3,65:s:6H; 3,9:s:3H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,25-7,4:mt:2H; 7,7:d:1H; 7,85:s:1H; 8,6:t:1H.

Препарат 3.50:1,05:d:6H; 1,1-1,6:2s+m:14H; 1,8:dd:2H; 2,65:mt:1H; 3,7:s:6H; 3,9:s:3H; 4,2-4,5:u.c.:1H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,25-7,4:mt:2H; 7,7:d:1H; 7,85:s:1H; 8,3:d:1H.

Препарат 3.51 (DMSO+TFA):1,0:d:6H; 1,1-1,4:u.c.:6H; 2,0-2,5:u.c.:2H; 2,7:2u.c.:1H; 3,0-4,2:Su.c.+s:18H; 6,7:d:2H; 6,9:s:1H; 7,3-7,55:u.c.:4H.

Препарат 3.52 (DMSO+TFA):0,95:d:6H; 1,5-1,8:u.c.:2H; 1,8-2,2:u.c.:2H; 2,6; mt:1H; 2,75:s:6H; 2,9-

3,8:2u.c.+s:10H; 3,85:s:3H; 4,5-4,7:u.c.:1H; 6,6:d:2H; 6,85:s:1H; 7,2-7,35:mt:4H.

Препарат 3.53 (DMSO+TFA):0,98:d:6H; 2,6:mt:1H; 2,7-3,8:u.c.:13H; 3,82:s:3H; 6,58:d:2H; 6,85:s:1H; 7,15-7,37:u.c.:4H.

Препарат 3.54 (DMSO+TFA):1,05:d:6H; 2,7:mt:1H; 3,7:s:6H; 3,85-4,0:s+mt:5H; 5,1-5,3:u.c.:2H; 5,8-6,1:u.c.:1H; 6,55:d:2H; 6,9:s:1H; 7,3-7,4:u.c.:2H; 7,75:d:1H; 7,9:s:1H; 8,8:t:1H.

Препарат 3.55 (DMSO+TFA):1,05:d:6H; 2:s:6H; 2,15:t:2H; 2,75:qt:1H; 3,2:t:2H; 3,7:s:6H; 3,9:s:3H; 4,45:s:2H; 6,1:d:2H; 7:s:1H; 7,3-7,5:u.c.:6H; 7,55:d:1H; 7,7-7,9:u.c.:2H.

Препарат 3.57

Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-N-метил-N-[3-N'-метил-N'-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

(IIa:  $R_1=4\text{-CONMe(CH}_2)_3\text{NMeCOOt-Bu}$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ )

A) Трет-бутиловий ефір N-метил-N-(3-метиламінопропіл)карбамоїлової кислоти

Розчин 4,19г N,N'-диметил-1,3-пропандіаміну у 80мл тетрагідрофурану охолодили до 0°C, додали до нього розчин 2,68г ди-трет-бутилдикарбонату у 25мл тетрагідрофурану, і одержану суміш поставили на 72 години перемішування при КТ. Нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували дихлорметаном, органічну фазу тричі промили водою і просушили над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 1,6г цільового продукту у формі олії жовтого кольору.

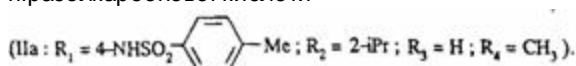
B) Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-[3-N'-метил-N'-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

Розчин 2,6г сполуки, одержаної на етапі A) розділу Препарат 3.2, додали при КТ в атмосфері азоту до розчину 1,31г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 0,9мл триетиламіну у 4мл дихлорметану, і реакційну суміш поставили на перемішування на ніч при КТ. Реакційну суміш двічі промили водою, органічну фазу просушили над  $\text{MgSO}_4$ , і розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елюювали сумішшю толуол/ $\text{AcOEt}$  у співвідношенні від 65:35 до 65:40 (об.). У результаті було одержано 2,85г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA):1,0:d:6H; 1,4:d:9H; 1,6-1,9:u.c.:2H; 2,7:mt:1H; 2,7-3,55:d+bs+u.c.:10H; 3,65:s:6H; 3,9:s:3H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,3-7,45:u.c.:4H.

Препарат 3.58

Етиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(4-метил-фенілсульфоніламіно)-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти



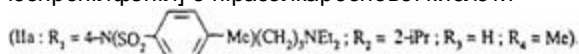
Суміш із 3,44г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2.18, і 2,6г сполуки A<sub>1</sub> у 50мл оцтової кислоти нагрівали на протязі 1 години при 70°C.

Реакційну суміш влили до води, суміш, яка утворилася, екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ , органічну фазу просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник випарили у вакуумі. Залишок піддали хроматографічному очищенню на силікагелі, елюювали сумішшю  $\text{DCM/MeOH}$  у співвідношенні 100:0,5 (об.) і в результаті одержали цільовий продукт у кількості 1,26 г.

ЯМР: 0,7:d:6H; 1,22:t:3H; 2,2-2,5:u.c.:4H; 3,45:s:6H; 4,2:t:2H; 4,46:d:2H; 6,69:s:1H; 6,75-6,9:u.c.:2H; 7,0:d:1H; 7,15-7,3:u.c.:3H; 7,5:d:2H; 10,2:s:1H.

Препарат 3.59

Етиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[4-метилфенілсульфоніл-N-(3-диетиламінопропіл)аміно]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

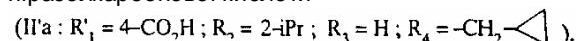


Суміш із 0,65г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.58, 0,338г (3-хлорпропіл)діетиламіну і 0,65г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  у 5мл диметилформаміду нагрівали протягом 2 годин при температурі 80°C. Реакційну суміш влили до води, суміш, яка утворилася, екстрагували  $\text{AcOEt}$ , просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. Залишок піддали хроматографічному очищенню на силікагелі H, елюювали сумішшю  $\text{DCM/MeOH}$  у співвідношенні 100:5 (об.) і в результаті одержали цільовий продукт у кількості 0,57 г.

ЯМР: 0,8:bs:6H; 1,95:t:6H; 1,4:t:3H; 1,5:qt:2H; 2,3-2,65:u.c.:10H; 3,5-3,8:u.c.:8H; 4,35:qr:2H; 6,7:d:2H; 6,75:d:1H; 6,9:s:1H; 7,05:dd:1H; 7,2-7,6:u.c.:6H.

Препарат 3.60

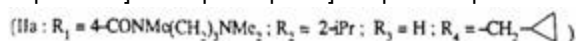
Етиловий ефір 5-[2-(циклопропілметилокси)-6-метоксифеніл]-1-[4-карбокси-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти



Суміш із 5,26г сполуки, одержаної в розділі Препарат 1.2, і 3,9г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2.1, у 50мл оцтової кислоти нагрівали при температурі 80°C на протязі 8 годин. Реакційну суміш влили до водно-льодяної суміші, і преципітат, що утворився, осушили і промили водою, а потім пентаном. Преципітат вилучили толуолом, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті одержали 5,2г цільового продукту.

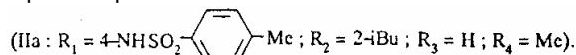
Препарат 3.61

Етиловий ефір 5-[2(циклопропілметокси)-6-метоксифеніл]-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)-карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти



Цю сполуку одержують за способами, описаними у розділі Препарат 3.2, етапи A) і B), із 5,2г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.60, і 2,4мл  $\text{SOCl}_2$  з наступними 1,39г N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну і 1,5мл триетиламіну у 10мл толуолу. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметаном і потім сумішшю  $\text{DCM/MeOH}$  у співвідношенні 88:2 (об.). У результаті було одержано 3,8г цільового продукту.

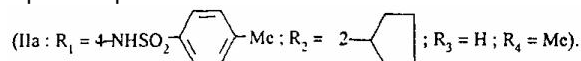
Препарат 3.62  
Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(4-метил-фенілсульфоніламіно)-2-ізобутилфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти



Суміш із 1,9г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2.20, і 1,6г сполуки А у 30мл оцтової кислоти нагрівали у стані дефлегмації на протязі 45 хвилин. Після охолодження до КТ реакційну суміш влили до води, а утворений преципітат декантували і просушили. Після рекристалізації у 2-пропанолі було одержано 1г цільового продукту з т. пл.=224°C.

ЯМР: 0,55:d:6H; 1,5:mt:1H; 1,9:d:2H; 2,3:s:3H; 3,45:s:6H; 3,8:s:3H; 6,5:d:2H; 6,75:s:1H; 6,8:d:1H; 6,9:dd:1H; 7,05:d:1H; 7,15-7,7:u.c.:5H; 10,25:s:1H.

Препарат 3.63  
Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(4-метилфенілсульфоніламіно)-2-циклопентилфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти



Суміш із 2,42г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2,21, і 2,92г сполуки А у 50мл оцтової кислоти нагрівали при 80°C на протязі 1 години. Реакційну суміш влили до води. Суміш, що утворилася, екстрагували за допомогою AcOEt, органічну фазу просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі Н і елюювали сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 100:1 (об.). Після розтирання у порошок в ефірі було одержано 0,95г цільового продукту з т. пл.=200-230°C.

ЯМР: 1,0-1,8:u.c.:8H; 2,37:s:3H; 3,1-3,7:u.c.:7H; 3,82:s:3H; 6,55:d:2H; 6,79:s:1H; 6,85-7,0:u.c.:2H; 7,05:d:1H; 7,21-7,42:u.c.:3H; 7,58:d:2H; 10,3:s:1H.

Препарат 3.64  
Етиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбокси-3-ізопропілфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти  
(II'a:  $R_1 = 4\text{-CO}_2\text{H}$ ;  $R_2 = 3\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{Me}$ )

Суміш із 0,36г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2.22, і 48г сполуки А<sub>1</sub> у 10мл оцтової кислоти нагрівали у стані дефлегмації на протязі 5 годин. Реакційну суміш влили до 160мл води з льодом, а преципітат, що утворився, декантували, промили водою і просушили. У результаті було одержано 0,52г цільового продукту з т. пл.=180°C (розклад).

Препарат 3.65  
Етиловий ефір 1-[4-[N-(2-діетиламіноетил)карбамоіл]-3-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти  
(IIa:  $R_1 = 4\text{-CONH(CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2 = 3\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{Me}$ )

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 3.2, етапи А) і В), із 0,5г сполуки, одержаної у розділі Препарат 3.64, і 5мл  $\text{SOCl}_2$  у 20мл хлороформу з наступними 0,2мл N,N-діетилетилендіаміну і 0,8мл триетиламіну у 20мл хлороформу. Після кристалізації в AcOEt було одержано 0,37г цільового продукту з т. пл.=130°C (розклад).

Препарат 3.66  
Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил)-3-піразолкарбонової кислоти  
(II':  $R_1 = 4\text{-NO}_2$ ;  $R_2, R_3 = \text{-(CH}_2)_4\text{-}$ ;  $R_4 = \text{Me}$ )

Суміш із 6,3г сполуки, одержаної в розділі Препарат 2,23, і 7,45г сполуки А у 150мл оцтової кислоти нагрівали у стані дефлегмації на протязі 2 годин. Після охолодження до КТ додали 100мл води і 30мл MeOH, а продукт, що кристалізувався, осушили. У результаті було одержано 4,6г цільового продукту з т. пл.=212°C.

ЯМР: 1,7:mt:4H; 2,55:mt:2H; 2,82:mt:2H; 3,65:s:6H; 3,85:s:3H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,02:d:1H; 7,33:t:1H; 7,67:d:1H.

Препарат 3.67  
Метилловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(5-(3-(діетиламіно)пропаноїламіно)-2-ізопропілфеніл)-3-піразолкарбонової кислоти  
(IIa:  $R_1 = 5\text{-NHCO(CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ )

Цю сполуку одержали з гідразину, одержаного в розділі Препарат 2.24.  
ЯМР (DMSO+TFA): 0,65-1,35:u.c.:12H; 2,5:qt:1H; 2,8:t:2H; 3,15:qr:4H; 3,36:t:2H; 3,57:s:6H; 3,8:s:3H; 6,5:d:2H; 6,78:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:3H; 7,8:d:1H.

#### ПРИКЛАДИ ОДЕРЖАННЯ КИСЛОТ ЗА ФОРМУЛАМИ II і II'

Препарат 4.1  
1-[4-[N-метил-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)карбамоіл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота



Було змішано 23г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.2, в 230мл діоксану і 6,2г гідроксиду калію у 6мл води. Суміш нагрівали у стані дефлегмації на протязі 3,5 годин. Після охолодження її випарили, залишок повторно розчинили у мінімальній кількості води, і суміш тричі промили ефіром і потім підкислили до рН 4 добавкою концентрованої соляної кислоти. Водну фазу випарили, залишок повторно розчинили у мінімальній кількості ЕЮН і відфільтрували KCl (двічі). Після випарювання було одержано 23,93г цільового продукту у формі піни світло-жовтого кольору з т. пл.=128°C (розклад).

ЯМР: 0,95:d:6H; 1,95:mt:2H; 2,45-3,3:u.c.:12H; 3,35-3,8:u.c.:8H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7-7,5:u.c.:4H.

Препарат 4.1a  
Калійна сіль 1-[4-[N-метил-N-(3-{N',N'-диметиламінопропіл)карбамоіл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

Розчин 8,07г КОН у 133мл води додали до розчину 26,6г продукту розділу Препарат 3.2а у 133мл етанолу. Розчин перемішували на протязі 8 годин, а потім поставили на 15 годин перемішування і випарили у вакуумі з одержанням цільової калійної солі.

#### Препарат 4.2

1-[4-{2-ціаноетил}карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

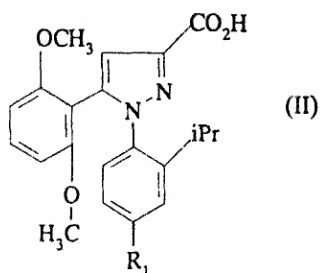
(II: R<sub>1</sub>=4-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 0,9г КОН у 3мл води додали до розчину 3,04г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.3, у 30мл 1,4-діоксану і кількох крапель MeOH. Приготовлену таким чином суміш поставили на перемішування на протязі ночі при КТ. Далі її піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили водою, водну фазу промили ефіром, підкислили до pH 2 добавкою 10%-ої соляної кислоти і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 2,93г цільового продукту з т. пл.=128°C (розклад).

ЯМР: 1,d:6H; 2,65:mt:1H; 2,8:t:2H; 3,5:t:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,7:dd:1H; 7,8:d:1H.

Із ефірів за формулою (IIa), описаних в Табл.2, способом, описаним у розділі Препарат 4.1 або Препарат 4.2, були одержані кислоти за формулою (II), указані нижче в Табл.4.

ТАБЛИЦЯ 4



Препарат	R <sub>1</sub>	Т.пл., °C або ЯМР
4.3	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	188 ЯМР
4.4	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	178-180 (розклад) ЯМР
4.5	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	ЯМР
4.6	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	ЯМР
4.7	-CONH-	ЯМР
4.8	-CONH-CH <sub>2</sub> -C(Me) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	135 (розклад) ЯМР
4.9	-CONH-	ЯМР
4.10	-CONH-	266 (розклад)

#### Препарат 4.3

ЯМР: 0,9:d:6H; 1,6:mt:2H; 2,15:s:6H; 2,25:t:2H; 2,6:mt:1H; 3,2:u.c.:2H; 3,55:s:6H; 6,5:d:2H; 6,6:s:1H; 7,1-7,2:u.c.:2H; 7,7:dd:1H; 7,9:bs:1H; 8,6:t:1H.

#### Препарат 4.4

ЯМР (DMSO+ TFA): 1,d:6H; 2,65:mt:1H; 2,85:s:6H; 3,3:mt:2H; 3,6:mt+s:8H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,25-7,4:u.c.:2H; 7,7:dd:1H; 7,85:bs:1H.

#### Препарат 4.5

ЯМР: 0,95:d:6H; 1,15:t:6H; 1,8-2:u.c.:2H; 2,6:mt:1H; 3,1:mt:4H; 3,3:t:2H; 3,6:u.c.+s:8H; 6,5:d:2H; 6,75:s:1H; 7,2:t:2H; 7,6:dd:1H; 7,75:ds:1H.

#### Препарат 4.6

ЯМР (DMSO+ TFA): 1,d:6H; 1,8-2,2:u.c.:4H; 2,65:mt:1H; 3:mt:2H; 3,3:mt:2H; 3,6:bs:10H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,6-7,9:u.c.:2H; 8,9:t:1H.

#### Препарат 4.7

ЯМР: 1,1:d:6H; 2,7:mt:1H; 3,7:s:6H; 6,65:d:2H; 6,9:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:3H; 7,8-8,5:m:5H.

#### Препарат 4.8

ЯМР: 1-1,2:m:12H; 2,6-2,9:u.c.:9H; 3,3:d:2H; 3,7:s:6H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,3-7,4:u.c.:2H; 7,7-7,9:u.c.:2H; 8,8:t:1H,

#### Препарат 4.9



ЯМР (DMSO+TFA): 1,d:6H; 1,8:mt:2H; 2,1:mt:2H; 2,7:mt:1H; 3-3,5:u.c.:4H; 3,6:s:6H; 4:mt:1H; 4,3:s:2H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,4-7,6:u.c.:5H; 7,7:d:1H; 7,8:s:1H.

Препарат 4.11

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[2-13пропт-4-(N-метил-N(3-N',N'-диметиламінопропіл)аміносультоніл)феніл]-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш, яка містила 1,1г ефіру, одержаного в розділі Препарат 3.13, і 280 мг гідроксиду калію у 10мл води, перемішували на протязі 6 годин при КТ. Реакційне середовище концентрували у вакуумі до об'єму 5 мл, а залишок потім перемішали при наявності 100мл ефіру і 3мл води. Водну фазу нейтралізували до pH 6 добавкою 1N HCl, відфільтрували, а залишок просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, одержавши 860 мг цільового продукту.

ЯМР: 0,85:d:6H; 1,5:mt:2H; 2,15:s:6H; 2,3:t:2H; 2,6:s+mt:4H; 2,9:t:2H; 3,5:s:6H; 6,5:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2:t:1H; 7,4:d:1H; 7,5-7,6:u.c.:2H.

Препарат 4.12

5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-N-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоїл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,98г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.15, і 0,16г LiOH у 5мл метанолу і 1мл води витримали на протязі 3 годин при температурі 40°C. Суміш випарили у вакуумі, а залишок нейтралізували до pH 6 1N соляною кислотою і потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу просушили над MgSO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 0,47г цільового продукту.

ЯМР: 1,5-2,1:u.c.:6H; 2,3-4:u.c.:20H; 6,5-7,6:u.c.:6H; 8,4:t:1H.

Препарат 4.13

Калійна сіль 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(2-(N',N'-диметиламіноетил)аміносультоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолкарбонової кислоти

(II: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=Me)

Розчин 0,87г ефіру, одержаного в розділі Препарат 3.17, у 5мл діоксану поставили на перемішування на 8 годин при КТ з 320 мг КОН у 0,5мл води. Суміш випарили у вакуумі, а залишок екстрагували сумішшю із 10мл води, 5мл етанолу і 100мл ефіру. Після декантації одержана смола була розтерта у порошок тричі в ефірі, а продукт кристалізувався. Далі його відфільтрували, одержавши 0,9г цільової солі.

Препарат 4.14

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбамоїл-2-метилфеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин, який містив 0,4г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.18, у 5мл діоксану і 220 мг КОН в 1мл води, поставили на перемішування при КТ на 2 години. Розчин підкислили до pH 1 добавкою концентрованої HCl, а потім концентрували у вакуумі. Далі до нього додали 5мл води, утворену смолу перемішали з 50мл дихлорметану, а преципітат відфільтрували. Було одержано 330 мг цільового продукту з т. пл.=275-276°C.

ЯМР: 2,05:s:3H; 3,55:s:6H; 6,55:d:2H; 6,7:s:1H; 7,d:1H; 7,2:t:1H; 7,4:bs:12H; 7,55:d:1H; 7,7:s:1H; 7,9:bs:1H.

Препарат 4.15

5-(2,6-диметоксифент)-1-[2,3-диметил-4-[N-(2-(N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл)феніл]-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=3-CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 1,8г продукту з розділу Препарат 3.20 і 0,32г LiOH у 10мл MeOH і 2мл води поставили на перемішування на 2 години при 40°C. Кислотність скоректували до pH 6 1N соляною кислотою, і суміш випарили у вакуумі. Після екстрагування залишку 50мл дихлорметану і випарювання було одержано 1,3г цільового продукту.

ЯМР: 1,9:s:3H; 2,2:s+s:9H; 2,5:t:2H; 3,4:qr:2H; 3,7:s:6H; 6,6-6,7:u.c.:3H; 6,9-7,1:u.c.:2H; 7,3:t:1H; 8,3:t:1H.

Препарат 4.16

5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-2-метоксифеніл]-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 1,73г продукту з розділу Препарат 3.22 і 0,3г LiOH у 400мл MeOH і 6мл води поставили на перемішування у стані дефлегмації на 6 годин і потім підкислили до pH 2 концентрованою соляною кислотою. Після випарювання у вакуумі, перемішування залишку олиї 30 хвилин при КТ з 400мл хлороформу, декантації, відділення органічної фази, просушування її над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювання було одержано 1,2г цільового продукту.

ЯМР: 1,05-1,4:mt:6H; 3:bs:3H; 3,1-3,9:mt:13H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7-7,4:mt:4H.

Препарат 4.17


5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(2-(N',N'-діетиламіноетил)карбамот]-2-хлорфеніл]-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із розчиненого у 100мл етанолу 2,6г продукту з розділу Препарат 3.24 і 0,53г КОН у 15мл води перемішували на протязі 3 днів при КТ, Після підкислення до pH 3 концентрованою соляною кислотою, випарювання у вакуумі, розтирання залишку у порошок у 10мл води, фільтрування і просушування у вакуумі над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> було одержано 1,55г цільового продукту.

Препарат 4.18

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-N-(2-морфоліноетил)карбамот]-2-хлорфент)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N  O; R<sub>2</sub>=2-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 1,5г продукту з розділу Препарат 3.25 у 75мл етанолу нагрівали при перемішуванні 1 годину при температурі 60°C з розчином 0,38г КОН у 10мл води. Після підкислення до pH 4,5 концентрованою соляною

кислотою і випарювання у вакуумі було одержано 4г суміші цільового продукту і KCl.

ЯМР (DMSO+TFA): 2,9-4:mt:H; 6,5:d:2H; 6,8:s:1H; 7,1-7,4:mt:2H; 7,8:dd:1H; 8:d:1H; 9,1:bs:1H.

Препарат 4.19

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CN; R<sub>2</sub>=3-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,5г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.26, і 60 мг LiOH у 5мл водного метанолу нагрівали на водяній бані на протязі 3 годин. Після охолодження кислотність понизили до pH 5 додаванням 1N HCl. Утворений преципітат відфільтрували і просушили, одержавши 0,36г цільової сполуки.

Препарат 4.20

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-карбамоїл-3-хлорфеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=3-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Суміш із 0,87г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.19, 390 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 0,34мл 30%-го перекису водню у 5мл диметилсульфоксиду перемішували при КТ на протязі 24 годин. Суміш підкислили до pH 3 додаванням 1N соляної кислоти, потім додали води, утворений преципітат відфільтрували і просушили, одержавши 0,73г цільового продукту.

Препарат 4.21

5-(2,6-диметоксифент)-1-{4-[N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-2-циклопропілфеніл}-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-циклопропіл; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 1,29г продукту з розділу Препарат 3.28 у 26мл етанолу перемішували 22 години при КТ з розчином 0,33г KOH у 4мл води. Після підкислення до pH 3 концентрованою соляною кислотою, випарювання і азеотропної перегонки зі 100мл толуолу, а потім зі 100мл пентану залишок розтерли у порошок у пентані, профільтрували і просушили, одержавши 1,4г суміші цільового продукту з KCl.

ЯМР: 0,4-1,2:mt:14H; 1,5:u.c.:1H; 2,1-3,8:mt:13H; 6,5:d:2H; 6,7:bs:2H; 7:s:2H; 7,2:t:1H.

Препарат 4.22

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-{3-[N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]-4-хлорфеніл}-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=3-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=4-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 0,8г продукту з розділу Препарат 3,30 у 10мл діоксану перемішували 6 годин при КТ з 0,22г KOH у 2мл H<sub>2</sub>O. Після випарювання у вакуумі залишок розчинили у 5мл води, і суміш нейтралізували до pH 5 концентрованою соляною кислотою, а потім наситили NaCl. Залишок двічі екстрагували 100мл дихлорметану, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 0,43г цільового продукту.

ЯМР:1,9-3,15:u.c.:13H; 3,6:s:6H; 6,75:d:2H; 6,85:ss:1H; 7,1-7,35:u.c.:2H; 7,45:t:1H; 7,57; d:1H.

Препарат 4.23

5-(2,6-диметоксифент)-1-{5-[N-метил-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-метилфеніл}-3-піразолкарбонова кислота

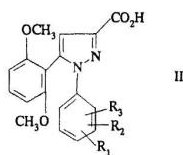
(II: R<sub>1</sub>=5-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 2,28г продукту з розділу Препарат 3.32 у 10мл діоксану перемішували 15 годин при КТ з розчином 0,65г KOH у 1,5мл води. Суміш випарили у вакуумі, а залишок розчинили у 20мл води і тричі екстрагували 50мл ефіру. Після підкислення водної фази до pH 4 додаванням 1N соляної кислоти і азеотропної перегонки з етанолом залишок розтерли у порошок з 20мл етанолу, KCl відфільтрували і фільтрат випарили у вакуумі. Далі провели повторне видалення KCl, суміш випарили у вакуумі і в результаті одержали 2г цільового продукту.

ЯМР: 1,9:u.c.:2H; 2,2:s:3H; 2,4-3:u.c.:11H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,65:d:2H; 6,85:s:1H; 7,1:bs:1H; 7,3-7,5:u.c.:3H.

Описаними вище способами були одержані кислоти за формулою II, які вказані нижче у Табл.5.

ТАБЛИЦЯ 5



Препарат	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Т.пл., °C або ЯМР
4.24 (3.33)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	ЯМР

4.25 (3.34)		2-OCH <sub>3</sub>	H	ЯМР
4.26 (3.36)	4-SO <sub>2</sub> NMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	ЯМР
a) 4.27 (3.38)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-Cl	H	ЯМР
4.28 (3.40)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	H	ЯМР
a) 4.29 (3.42)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	ЯМР
4.30 (3.43)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(iPr) <sub>2</sub>	2-iPr	H	ЯМР
a) 4.31 (3.45)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(nBu) <sub>2</sub>	2-iPr	H	ЯМР
a) 4.32 (3.46)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-iPr	H	ЯМР
4.33 (3.47)		2-iPr	H	ЯМР
4.34 (3.48)	4-CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-iPr	H	ЯМР
4.35 (3.49)		2-iPr	H	ЯМР
4.36 (3.50)		2-iPr	H	ЯМР
4.37 (3.52)	4-CO-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	2-iPr	H	196
4.38 (3.53)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	2-iPr	H	178-180 ЯМР
4.39 (3.55)		2-iPr	H	140

Літера а) означає, що була одержана калійна сіль кислоти за формулою II.

ЯМР

Препарат 4.24 (DMSO): 2:u.c.:2H; 2,5:u.c.:6H; 2,8-3,5:u.c.:5H; 3,5:s:3H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,05:u.c.:2H; 7,15:u.c.:2H.

Препарат 4.25: 2,1:s:3H; 2,3:u.c.:4H; 3,1-3,7:u.c.:13H; 6,5:d:2H; 6,7:s:1H; 6,9:u.c.:2H; 7,25:u.c.:2H.

Препарат 4.27: 1,6-3,2:u.c.:13H; 3,6:s:6H; 6,4:s:1H; 6,6:d:2H; 7-8:u.c.:4H.

Препарат 4.28: 0,9:u.c.:6H; 2-3,4:u.c.:11H; 3,5:s:6H; 6,4:s:1H; 6,6:d:2H; 7,15:u.c.:2H; 7,75:d:14H; 7,85:bs:1H.

Препарат 4.29: 1,8-2,6:u.c.:8H; 2,8:bs:3H; 3,4-3,8:bs:2H; 3,6:s:6H; 3,64:s:3H; 6,50:s:1H; 6,60:d:2H; 7-7,50:u.c.:4H.

Препарат 4.30 (DMSO+TFA): 1:d:6H; 5 1,3:d:12H; 2,65:mt:1H; 3,2:t:2H; 3,5-3,75:u.c.+s:10H; 6,55:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,35:mt:2H; 7,7:d:1H; 7,8:s:1H.

Препарат 4.31: 0,8:t:6H; 0,95:d:6H; 1,1-1,4:u.c.:8H; 1,58:t:2H; 2,15-2,4:u.c.:6H; 2,55:sp:1H; 3,2:mt:2H; 3,57:s:6H; 6,3:s:1H; 6,5:d:2H; 7,1-7,3:u.c.:2H; 7,74:dd 1,1H; 7,75:d 1H; 8,45:t:1H.

Препарат 4.32: 0,9-1,1:u.c.:12H; 2,6:u.c.:6H; 2,7:u.c.:1H; 3,2-3,4:u.c.:2H; 3,6:u.c.:6H; 6,3:s:1H; 6,6:d:2H; 7,1-7,3:u.c.:2H; 7,6-7,8:u.c.:2H.

Препарат 4.33: 1:d:6H; 1,5-1,9:u.c.:6H; 2-2,2:u.c.:2H; 2,2:s:6H; 2,7:s:2H; 2,8:qt:1H; 3,6:s:6H; 6,45:s:1H; 6,6:20 d:2H; 7,2-7,35:u.c.:2H; 7,6:d:1H; 7,7:s:1H; 7,9:s:1H.

Препарат 4.34: 1:m:12H; 1,3:mt:6H; 2,5-3,9:u.c.+s:23H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:3H; 7,55:s:1H.

Препарат 4.35 (DMSO+TFA): 1:u.c.:6H; 1,2:t:3H; 1,75-2,2:u.c.:4H; 2,65:mt:1H; 3:u.c.:2H; 3,4-3,7:u.c.+s:11H; 6,5:d:2H; 6,75:s:1H; 7,2:t:1H; 7,3:d:1H; 7,65:d:1H; 7,8:s:1H.

Препарат 4.36: 1,05:d:6H; 1,5:s:12H; 1,7:t:2H; 2,0:d:2H; 2,7:mt:1H; 3,7:s:6H; 4,3-4,5:u.c.:1H; 6,7:d:2H; 6,85:s:1H; 7,25-7,4:mt:2H; 7,75:d:1H; 7,9:s:1H; 8,3-8,5:u.c.:1H; 8,7:d:1H; 12,8:u.c.:1H.

Препарат 4.38: 0,95:d:6H; 2,6:mt:1H; 2,7-3,8:u.c.:13H; 6,57:d:2H; 6,75:s:1H; 7,12-7,35:u.c.:4H; 12,7:bs:1H.

Препарат 4.40

1-[4-(N-етил-N'(2N';N'-диетиламіноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

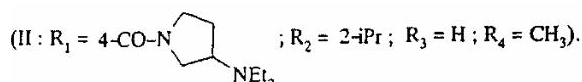
(II: R<sub>1</sub>=4-CONEt(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Розчин 0,48г одержаної в розділі Препарат 4.32 сполуки і 0,28мл йодиду етилу у 3мл тетрагідрофурану охолодили до 5°C, потім поступово додали 0,063г 60%-го гідриду натрію у олії, і суміш перемішували 24 години при КТ. До розчину додали 0,48мл суміші тетрагідрофурану з водою у співвідношенні 50:50 (об.), і одержану реакційну суміш концентрували у вакуумі. Далі залишок вилучили водою, водну фазу двічі промили пентаном, підкислили до pH 1 добавкою 1N розчину соляної кислоти і екстрагували за допомогою AcOEt, а потім дихлорметаном. Органічні фази просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинники випарили у вакуумі. У результаті було одержано 0,14г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 0,8-1,3:u.c.:15H; 2,6:u.c.:1H; 3,0-3,8:u.c.:16H; 6,5:d:2H; 6,75 :s:1H; 7,2:u.c.:4H.

Препарат 4.41

Гідрохлорид 1-[4-[[3-(діетиламіно)-1-піролідиніл]-карбоніл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти



Розчин 0,11г KOH у 0,5мл води додали при КТ до розчину 0,44г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.51, у 4мл діоксану, суміш перемішували при КТ на протязі ночі. Далі її піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили водою, водну фазу двічі промили ефіром і підкислили до pH 2 додаванням 1,2N HCl. Додали EtOH і суміш концентрували у вакуумі. Залишок вилучили етанолом, KCl відфільтрували і фільтрат піддали концентрації у вакуумі. У результаті було одержано 0,39г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,0:d:6H; 1,15-1,35:u.c.:6H; 2,1-2,45:u.c.:2H; 2,65:mt:1H; 2,9-4,1:3u.c.+s:15H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,5:mt:3H; 7,55:s:1H.

Препарат 4.42

1-[4-N-(2-пропеніл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II:  $R_1 = 4\text{-CONHCH}_2\text{CH=CH}_2$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ )

Суміш із 1,72г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.54, і 0,78г LiOHxH<sub>2</sub>O у 10мл MeOH і 1мл води перемішували 7 годин при КТ. Суміш піддали концентрації у вакуумі, залишок вилучили водою, водну фазу двічі промили ефіром, підкислили до pH 2-3 додаванням 1,2N розчину соляної кислоти і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу просушили над MgSO<sub>4</sub> і розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 1,64г цільового продукту.

ЯМР: 1,0:d:6H; 2,7:qt:1H; 3,7:s:6H; 3,95:t:2H; 5,1-5,3:u.c.:2H; 5,8-6,1:u.c.:1H; 6,65:d:2H; 6,85:s:1H; 7,25-7,4:u.c.:2H; 7,75:d:1H; 7,9:s:1H; 8,8:t:1H.

Препарат 4.43

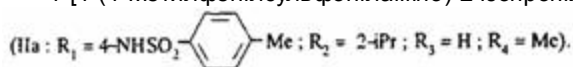
1-[4-[N-метил-N'-[3-[N'-метил-N'-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(IIa:  $R_1 = 4\text{-CONMe(CH}_2)_3\text{N(Me)COOt-Bu}$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ )

Суміш із 2,85г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.57, і 0,98г LiOHxH<sub>2</sub>O у 20мл MeOH і 1мл води перемішували 3 години 30 хвилин при Кт. Далі суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили водою і підкислили до pH 2 додаванням буферного розчину pH 2, а утворений преципітат просушили і промили водою. Після просушування преципітату над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> було одержано 2,47г цільового продукту з т.пл.=112-114°C.

Препарат 4.44

1-[4-(4-Метилфенілсульфоніламіно)-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота



Суміш із 1,05г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.58, і 0,33г LiOHxH<sub>2</sub>O у 5мл MeOH і 0,5мл води нагрівали на протязі 3 годин при 60°C. Реакційну суміш влили у воду, утворену суміш підкислили до pH 2-3 додаванням 10%-го розчину соляної кислоти, а утворений преципітат піддали декантації і просушуванню. У результаті було одержано 0,92г цільового продукту.

ЯМР: 0,7:d:6H; 2,3-2,6:u.c.:4H; 3,55:s:6H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 6,85-7,01:u.c.:2H; 7,11:d:1H; 7,25-7,42:u.c.:3H; 7,6:d:2H; 10,3:s:1H; 12,75:bs:1H.

Препарат 4.45

1-(4-Аміно-2-ізопропілфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II':  $R_1 = 4\text{-NH}_2$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{Me}$ )

Суміш із 0,9г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.58, 11мл оцтової кислоти і 25мл 70%-ої хлорної кислоти нагрівали до стану дефлегмації на протязі 10 хвилин. Реакційну суміш влили до суміші лід/вода, відфільтрували нерозчинну речовину, фільтрат скорегували до pH 5 додаванням 10%-го NaOH і відфільтрували. Далі фільтрат екстрагували за допомогою AcOEt, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарили у вакуумі. Залишок вилучили ефіром, а утворений преципітат просушили. В результаті було одержано 0,54г цільового продукту з т.пл.=190°C (розклад).

ЯМР: 0,92:d:6H; 2,42:mt:1H; 3,65:s:6H; 5,42:bs:2H; 6,3:dd:1H; 6,4:d:1H; 6,6:d:2H; 6,67:s:1H; 6,85:d:1H; 7,3:t:1H.

Препарат 4.46

1-[4-[4-(Діетиламіно)пропаноїламіно]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II:  $R_1 = 4\text{-NHCO(CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{Me}$ )

Суміш із 0,22г гідрохлориду 3-діетиламінопропаноїної кислоти і 2мл SOCl<sub>2</sub> у 2мл дихлорметану нагрівали у стані дефлегмації на протязі 1 години і потім концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином хлористий ангідрид кислоти використовували без подальшої обробки. Окремо, при температурі 70°C на протязі 1 години нагрівали суміш із 0,47г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.45, і 0,95мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 5мл ацетонітрилу. Після охолодження до КТ додали приготовлений хлористий ангідрид кислоти у розчині дихлорметану і потім 0,17мл триетиламіну. Суміш перемішували 1 годину при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили водою, кислотність довели до pH 5 додаванням 10%-го NaOH, суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарили у вакуумі. Залишок вилучили ефіром, і утворений преципітат просушили. У результаті було одержано 0,27г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 0,91:d:6H; 1,2:mt:6H; 2,55:mt:1H; 2,8:t:2H; 3,1-3,22:u.c.:4H; 3,35:t:2H; 3,6:s:6H; 6,58:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,3:u.c.:2H; 7,4-7,55:u.o.:2H.

Препарат 4.47

1-[4-[(3-діетиламінопропіл)аміно]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота  
(II: R<sub>1</sub>=4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

Суміш із 0,55г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.59, 6,5мл оцтової кислоти і 14мл 70%-ої хлорної кислоти нагрівали 10 хвилин до стану дефлегмації. Реакційну суміш влили у воду, одержану суміш довели до pH 5 додаванням 10%-го NaOH, екстрагували за допомогою AcOEt, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 0,5г цільового продукту.

ЯМР: 1,0:mt:6H; 1,25:t:6H; 1,9:mt:2H; 2,55:s:1H; 3,0-3,3:u.c.:8H; 3,7:s:6H; 5,9:s; 1H; 6,3-6,55:u.c.:2H; 6,65:d:2H; 6,75:s:1H; 7,0:d:1H; 7,3:t:1H.

Препарат 4.48

1-[4-N-Ацетил-N-(3-діетиламінопропіл)аміно]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота


(II: R<sub>1</sub>=4-N(COMe)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

0,38г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.47, і 0,36мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 10мл толуолу нагрівали при температурі 60°C на протязі 1 години. Потім додали послідовно 0,052мл ацетилхлориду і 0,1мл триетиламіну, і суміш перемішували на протязі 2 годин при КТ. Потім її концентрували у вакуумі, залишок вилучили насиченим розчином NaCl, суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарили у вакуумі. У результаті було одержано 0,39г цільового продукту.

ЯМР: 0,95:d:6H; 1,25:t:6H; 1,6-2,0:u.c.:5H; 2,65:sp:1H; 3,0-3,3:u.c.:6H; 3,65:s:6H; 3,75:t:2H; 6,65:d; 2H; 6,85:s:1H; 7,2-7,6; и.c.:4H.

Препарат 4.49

Калійна сіль 1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоіл]-2-ізопропілфеніл]-5-[2-(циклопропілметилокси)-6-метоксифеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

(II: R<sub>1</sub> = 4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = 2-iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = -CH<sub>2</sub>-).

Суміш із 3,8г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.61, і 0,92г КОН у 76мл етанолу і 12мл води перемішували 20 годин при КТ. Потім її концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, а розчинник випарили у вакуумі, у результаті було одержано 3,9г цільового продукту.

Препарат 4.50

1-(2-Метил-4-нітрофеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II': R'<sub>1</sub>=4-NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-Me; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

Суміш із 3,5 сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.56, і 0,44г LiOH·H<sub>2</sub>O у 20мл MeOH і 4мл води перемішували на протязі ночі. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили водою, суміш підкислили до pH 3 додаванням 10%-ої соляної кислоти, утворений преципітат декантували і просушили. У результаті було одержано 3,2г цільового продукту.

ЯМР: 2,9:s:3H; 3,58:s:6H; 6,6:d:2H; 6,88:s:1H; 7,2-7,38:u.c.:2H; 7,95:dd:1H; 8,22:d:1H.

Препарат 4.51

1-(4-Аміно-2-ізобутилфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II': R'<sub>1</sub>=4-NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iBu; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 4.45, із 0,5г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.62, 6мл оцтової кислоти і 14мл 70%-ї хлорної кислоти. У результаті було одержано 0,3г цільового продукту.

ЯМР: 0,65:d:6H; 1,55:mt:1H; 1,9:d:2H; 3,5:s:6H; 5,05:s:2H; 6,0-7,3:u.c.:7H.

Препарат 4.52

1-[4-[3-(Діетиламіно)пропаноїламіно]-2-ізобутилфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота


(II: R<sub>1</sub>=4-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iBu; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 4.46, із 0,133г гідрохлориду 3-діетиламінопропаної кислоти і 1мл SOCl<sub>2</sub> в 1мл дихлорметану і 0,29г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.51, і 4мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу. У результаті було одержано 0,15г цільового продукту.

ЯМР: 0,7:d:6H; 1,1:t:6H; 1,65:mt:1H; 2,0:d:2H; 2,75:t:2H; 3,1:qr:4H; 3,3:t:2H; 3,6:s:6H; 6,5:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1:d:1H; 7,2:t:1H; 7,3-7,5:u.c.:2H; 10,3:s:1H; 15:s:1H.

Препарат 4.53

1-(4-Аміно-2-циклопентилфеніл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота


(II': R'<sub>1</sub> = 4-NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = 2-; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me).

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 4.45 із 0,9г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.63, 11мл оцтової кислоти і 27мл 70%-ої хлорної кислоти. У результаті було одержано 0,52г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,18-1,9; u.c.:8H; 2,6:mt:1H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

Препарат 4.54

1-[4-[3-(Діетиламіно)пропаноїламіно]-2-циклопентилфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub> = 4-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = 2-; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me).

Цю сполуку одержали способом, описаним у розділі Препарат 4.46, із 0,22г гідрохлориду 3-діетиламінопропаної кислоти, 2мл SOCl<sub>2</sub> у 5мл дихлорметану, 0,5г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.53, і 0,73мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу. У результаті було одержано 0,32г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1-1,8:u.c.:14H; 2,5:mt:1H; 2,72:t:2H; 3,02:u.c.:4H; 3,22:mt:2H; 3,58:s:6H; 6,5:d:2H;

6,65:s:1H; 7,03:d:1H; 7,2:t:1H; 7,35:dd:1H; 7,5:d:1H.

Препарат 4.55

Калійна сіль 1-[4-[(3-діетиламіноетил)карбамоїл]-3-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

(II: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=3-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me)

0,34г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.65, і 0,073г КОН у 6мл діоксану і 2мл води перемішували на протязі двох днів при КТ. Далі суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, і суміш знову концентрували у вакуумі. У результаті було одержано 0,37г цільового продукту з т. пл. > 260°C.

Препарат 4.56

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил)-3-піразолкарбонова кислота

(II'a: R'<sub>1</sub>=4-NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; R<sub>4</sub>=Me)

Суміш із 4,2г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.66, нагрівали при 70°C на протязі 2 годин з 0,8г LiOH·H<sub>2</sub>O у 95мл етанолу і 5мл води. Після охолодження до КТ додали воду, і суміш підкислили до рН 3 добавленням 10% соляної кислоти. Утворений преципітат декантували і просушили. У результаті було одержано 4,16г цільового продукту з т. пл.=130°C.

ЯМР: 1,7:mt:4H; 2,55:mt:2H; 2,82:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,65:d:2H; 6,85:s:1H; 7,05:d:1H; 7,35:t:1H; 7,7:d:1H; 12,95:bs:1H.

Препарат 4.57

5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(5-(3-діетиламінопропаноїламіно)-2-ізопропілфеніл)-3-піразолкарбонова кислота

(II: R<sub>1</sub>=5-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>)

Цю сполуку одержали із метилового ефіру, одержаного в розділі Препарат 3.67. Після рекристалізації у метанолі продукт мав т. пл.=195-198°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 0,65-1,35:u.c.:12H; 2,5:qt:1H; 2,82:t:2H; 3,15:mt:4H; 3,36:t: 2H; 3,6:s:6H; 6,55:d:2H; 6,76:s:1H; 7,15-7,4:u.c.:3H; 7,8:d:1H.

ПРИКЛАД 1

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-(N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I; R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

А) Гідрохлорид хлорангідриду 1-[4-[N-метил-(N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

1,07г кислоти, одержаної в розділі Препарат 4.1, у 2мл хлориду тіонілу перемішували в атмосфері азоту при КТ на протязі 5 годин. Суміш випарили і залишок тричі вилучили дихлорметаном, одержавши цільовий продукт, який було використано на наступному етапі без подальшої обробки.

Хлорангідрид кислоти можна одержати також наступним способом.

А') Гідрохлорид хлорангідриду 1-[4-[N-метил-(N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолкарбонової кислоти

Сіль калію, одержану в розділі Препарат 4.1 А), повторно розчинили у 130мл етанолу. До розчину додали 5мл солянокислого етанолу, неорганічну речовину відфільтрували і фільтрат випарили у вакуумі. Залишок повторно розчинили у 100мл дихлорметану, до розчину повільно додали 11мл SOCl<sub>2</sub> і суміш нагрівали до температури дефлегмації на протязі 4 годин. Далі її випарили у вакуумі, залишок повторно розчинили у 30мл дихлорметану, і суміш знову випарили у вакуумі. Цю операцію повторили 3 рази.

В) Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Суміш, яка містила 0,37г 2-аміно-2-адамантанкарбонової кислоти (сполука В), 5мл ацетонітрилу і 0,82мл біс(триметилсиліл)ацетаміду, нагрівали до стану дефлегмації в атмосфері азоту на протязі 40 хвилин. Після повернення до КТ до суміші додали 0,3мл триетиламіну і продукт, одержаний на попередньому етапі, розчинений у 15мл ацетонітрилу. Суміш поставили на перемішування при КТ на протязі 1 тижня, і розчинники піддали концентрації. Після добавлення ефіру пройшла кристалізація. Кристали перемішали у суміші із 1,5мл толуолу і 1,5мл ацетонітрилу. Нерозчинну речовину відфільтрували і промили, а розчинники випарили. Залишок розмішали у водному метанолі, суміш потім знову випарили, а залишок вилучили етанолом. Суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу промили насиченим розчином NaCl і потім хроматографували на силікагелі з елююванням сумішшю DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O у співвідношенні 92:8:0,7 (об.). Після розтирання у порошок в ефірному середовищі було одержано 0,18г цільового продукту з т. пл.=185°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 0,95:d:6H; 1,6-2,2:u.c.:14H; 2,4-3:u.c.:12H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

В альтернативному варіанті етап В) можна виконати наступним чином.

Суміш із 8,79г сполуки В і 22мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 120мл безводного ацетонітрилу нагрівали до дефлегмації в атмосфері азоту 40 хвилин і охолодили до КТ. Потім додали розчин хлориду кислоти, одержаний згідно з п. А), із 23,83г кислоти, одержаної в розділі Препарат 4.1, і 140мл хлориду тіонілу у 300мл безводного ацетонітрилу. Після перемішування протягом 15 годин при КТ і випарювання у вакуумі залишок повторно розчинили у 180мл MeOH, повільно додали 180мл води, суміш перемішали протягом 1 години, нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат після додавання етанолу випарили у вакуумі. Після перемішування у 200мл 1N розчині соляної кислоти суміш відфільтрували, преципітат промили 1N HCl і просушили у вакуумі над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Після рекристалізації у 2-пропанолі одержали 29,8г продукту за Прикладом 1 з т. пл.=211 °C (розклад).

ПРИКЛАД 1'

У Внутрішня сіль 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Із гідрохлориду сполуки, одержаної згідно з Прикладом 1, внутрішню сіль звільняли наступним чином.

0,97г продукту Прикладу 1 розчинили у 10мл води і рН розчину підняли до 7 добавленням 1.3N розчину

гідроксиду натрію. Продукт відфільтрували, промили водою і просушили у вакуумі над  $P_2O_5$ . У результаті було одержано 0,86г внутрішньої солі, яка була піддана рекристалізації у 3мл ацетонітрилу з одержанням 0,5г цільової внутрішньої солі.

ЯМР (DMSO+TFA): 1; mt:6H; 1,4-2,3:u.c.:14H; 2,3-3,4:u.c.:14H; 3,5:u.c.:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

Після рекристалізації у 2-пропанолі продукт мав т. пл.=238°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

Продукт Прикладу 1' можна одержати також наступним чином без відділення продукту за Прикладом 1.

Суміш із 9,7г сполуки В і 27мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 100мл безводного дихлорметану нагрівали до стану дефлегмації в атмосфері азоту на протязі 2 годин. Після охолодження одержаний розчин влили до розчину продукту етапу А' Прикладу 1 до 100мл дихлорметану, і суміш поставили на ніч перемішуватися при КТ. Далі суміш випарили у вакуумі, залишок перемішали на протязі 3 годин зі 100мл метанолу і 100мл води, і рН розчину підняли до 7-7,5 додаванням насиченого розчину  $NaHCO_3$ . Після 1 години перемішування суміш відфільтрували і одержали 22,1г цільового продукту, який за даними високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) мав чистоту 98,5%.

Внутрішню сіль можна також перетворити на її гідрохлорид (продукт Прикладу 1) наступним чином.

6,85г внутрішньої солі у суміші з 3,5мл концентрованої соляної кислоти і 40мл води нагрівали при помішуванні. Після розчинення суміші дали охолонути при помішуванні, продукт відфільтрували і просушили у вакуумі, одержавши 6,5г гідрохлориду.

Із внутрішньої солі її гідрохлорид можна одержати наступним чином.

0,3г внутрішньої солі у 3мл MeOH і 2мл дихлорметану розчинили при нагріві, охолодили до КТ, додали 0,5мл 1.2N соляної кислоти, суміш концентрували у вакуумі до 0,5мл і охолодили до -20°C. Продукт реакції відфільтрували і одержали 0,2г продукту Прикладу 1.

#### ПРИКЛАД 2

2-{1-[4-N-(2-Ціаноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно}-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=CH_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 2,6г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.2, і 20мл хлориду тіонілу перемішували на протязі 5 годин при КТ. Суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили дихлорметаном, а розчинник випарили у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид використовували без подальшої обробки. Окремо суміш 1,09г 2-аміно-2-адамантанкарбонової кислоти і 4,2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 20мл ацетонітрилу нагрівали до дефлегмації в атмосфері азоту на протязі 30 хвилин. Після охолодження приготований розчин хлорангідриду кислоти повільно додали до 40мл ацетонітрилу, і суміш поставили перемішуватися на ніч при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили за допомогою MeOH, додали кілька крапель води, і суміш піддали перемішуванню на протязі 2 годин при КТ. Преципітат звільнили від рідини, промили метанолом і просушили. Дали його хроматографувати на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 100:3 (об.), а потім сумішшю DCM/MeOH/AcOH у співвідношенні 100:3:0,5 (об.). Після кристалізації в ефірі було одержано 1,96г цільового продукту з т. пл.=269°C.

ЯМР: 1:d:6H; 1,4-2,1:u.c.:12H; 2,4-2,8:u.c.:5H; 3,4:mt:2H; 3,5:s:6H; 6,5:d:2H; 6,6:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:2H; 7,5:d:1H; 7,8:s:1H; 8,9:t:1H.

#### ПРИКЛАД 3

2-{1-[4-N-(3-Амінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно}-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONH(CH}_2)_3\text{NH}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=CH_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш 0,3г сполуки, одержаної у Прикладі 2, 0,03г нікелю Ренею® і 10мл MeOH гідрогенізували на протязі ночі при КТ і атмосферному тиску. Каталізатор відфільтрували і промили MeOH, а фільтрат частково концентрували у вакуумі. Утворені кристали відфільтрували і промили етанолом, одержавши першу частину цільового продукту. Фільтрат частково концентрували у вакуумі і перемішали при КТ. Утворені кристали осушили і промили етанолом, одержавши другу частину продукту. Об'єднавши обидві ці частини, одержали 0,045г цільового продукту з т.пл.=280°C (розклад).

ЯМР: 1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,4-3:u.c.:5H; 3,3:mt:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,6:d:1H; 7,7:s:1H.

#### ПРИКЛАД 4

2-{1-[4-[N-(2-Амідіноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно}-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{'CONH(CH}_2)_2\text{C(=NH)NH}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=H$ ;  $R_4=CH_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Етап А. Розчин 0,37 одержаної у Прикладі 2 сполуки у 10мл етанолу і 10мл безводного ефіру охолодили на льодяній бані і барботували газоподібним хлороводнем на протязі 50 хвилин. Суміш поставили на 3 дні перемішування при температурі +5°C, а потім піддали концентрації у вакуумі, у результаті чого одержали гідрохлорид промжного імідату ( $R_1=4\text{-CONH(CH}_2)_2\text{C(=NH)OEt}$ ).

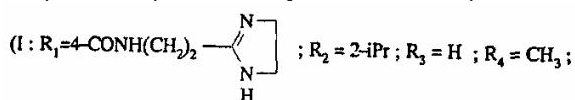
Етап В. Залишок виділили у 20мл безводного етанолу, суміш охолодили на льодяній бані і барботували аміаком на протязі 35 хвилин. Далі суміш перемішали на протязі 30 хвилин при КТ, а потім концентрували у вакуумі. Після цього її вилучили водою і залишили на кристалізацію. Після злиття рідини і наступного просушування кристалів продукт рекристалізували в етанолі у нагрітому стані. У результаті було одержано 0,3г цільового продукту з т. пл.=257°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,4-2,8:u.c.:3H; 3,4-3,7:u.c.+s:8H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,6:dd:1H; 7,8:bs:1H.

#### ПРИКЛАД 5

Дигідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-(2-дигідромідазол-2-ілетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-

### 3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамтанкарбонової кислоти



AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш, яка містила 0,49г проміжного імідату, описаного у Прикладі 4. Етап А, і 5мл 1,2-діамінетану, перемішували 30 хвилин. Реакційне середовище випарили. Після додавання води утворився преципітат, який відфільтрували і потім промили водою. Цей продукт суспендували в етанолі і додали до нього солянокислого ефіру. Після випарювання розчинника продукт розтерли у порошок в ефірі, відфільтрували, промили ефіром і потім просушили при 60°C над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . У результаті було одержано 0,3 цільового продукту з т.пл.=220°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:12H; 2,5:bs:2H; 2,6-2,8:u.c.:3H; 3,55:mt:2H; 3,65:s:6H; 3,8:z:1H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2-7,4:dd:1H; 7,8:d 1H.

#### ПРИКЛАД 6

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамтанкарбонової кислоти

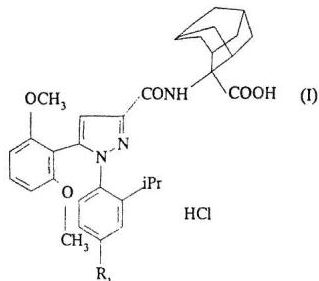
(I:  $R_1=4\text{-CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{Me}$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)


Була одержана суміш із 1,45г сполуки з розділу Препарат 4.3, 30мл дихлорметану, 0,38мл ізобутилхлорформату, 0,82мл триетиламіну і 17мл ацетонітрилу. Суміш перемішали при КТ на протязі 5,5 годин. Окремо були змішані 0,57г 2-аміно-2-адамтанкарбонової кислоти, 10мл ацетонітрилу і 2,2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду, і суміш витримали 30 хвилин у нагрітому до дефлегмації стані в атмосфері азоту. Після охолодження до неї додали приготовлений змішаний ангідрид, і всю суміш поставили на перемішування при КТ на 1 день. Нерозчинну речовину відфільтрували і видалили; розчинники випарили, потім додали води, суміш перемішали 30 хвилин і утворений преципітат відфільтрували. Із цього фільтрату після добавлення до нього етанолу, екстрагування (двічі) дихлорметаном, просушування над  $\text{MgSO}_4$  і випарювання розчинників одержали другу фракцію. Об'єднані одна з одною ці дві фракції піддали хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю DCM/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  у співвідношенні 90:10:0,8 (об.), потім 88:12:1 (об.). Після розтирання у порошок в ізопропіловому ефірі і фільтрації було одержано 40 мг цільового продукту з т.пл.=220°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,75:s+mt:7H; 3,1:u.c.:2H; 3,3:u.c.:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:2H; 7,6:dd 1H; 7,8:d:2H.

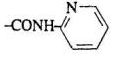
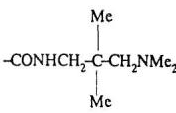
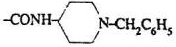
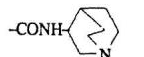
Із кислот за формулою (II), вказаних у Табл.4, способом, описаним у Прикладі 1, були одержані сполуки згідно з винаходом за формулою (i), указані нижче в Табл.6.

ТАБЛИЦЯ 6



Приклад	$R_1$	Т.пл, °C або ЯМР
7	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	210 ЯМР
8	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2$	185 ЯМР
9	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	205 ЯМР



10		240 ЯМР
11		> 260 ЯМР
12 (a)		228 ЯМР
13 (a)		250 ЯМР

(a) Сполуки, які не перетворилися у сіль.

ЯМР:

ПРИКЛАД 7: (DMSO+TFA): 1.1:d:6H; 1.5-2.2:u.c.:12H; 2.4-2.8:u.c.:3H; 2.8:s:6H; 3.25:mt:2H; 3.5-3.7:u.c.:8H; 6.6:d:2H; 6.7:s:1H; 7.2-7.5:u.c.:2H; 7.7:dd:1H; 7.9:d:1H.

ПРИКЛАД 8: 0.8-1.2:u.c.:12H; 1.4-2.2:u.c.:14H; 2.45:bs:2H; 2.6:mt:1H; 2.8:mt:6H; 3.3:mt:2H; 3.5:s:6H; 6.5:d:2H; 6.65:s:1H; 7.1-7.4:u.c.:3H; 7.6:dd:1H; 7.8 :bs:1H; 8.7:t:1H.

ПРИКЛАД 9 (DMSO+TFA): 0.8-1.3:u.c.:8H; 1.6-2.2:u.c.:14H; 2.3-2.8:u.c.:3H; 3:mt:2H; 3.2-3.8:u.c.:12H; 6.6:d:2H; 6.7:s:1H; 7.2-7.4:u.c.:2H; 7.65:d:1H; 7.9:bs :1H.

ПРИКЛАД 10: 1.05:d:6H; 1.6-2.2:u.c.:12H; 2.5:bs :2H; 2.7:mt:1H; 3.6:s:6H; 6.6:d:2H; 6.7:s:1H; 7.05-7.25:u.c.:4H; 7.8-8.2:s:1H; 11:s:1H.

ПРИКЛАД 11 (DMSO+TFA): 1.1-1.3:u.c.:12H; 1.6-2.2:u.c.:12H; 2.6:bs:2H; 2.7:mt:1H; 2.9:s:6H; 3.05:bs:2H; 3.3:bs:2H; 3.7:s:6H; 6.65:d:2H; 6.75:s:1H; 7.25-7.45:u.c.:3H; 7.75:d:1H; 7.95:bs:1H.

ПРИКЛАД 12: 1:d:6H; 1.3-2.1:u.c.:16H; 2.6:mt:1H; 2.75:mt: 2H; 3.1-3.8:u.c.:5H; 3.4:s:2H; 3.6:s:6H; 6.5:d:2H; 6.6:s:1H; 7.1-7.3:u.c.:8H; 7.5:d:1H; 7.7:s:1H; 8.2:d:1H.

ПРИКЛАД 13 (DMSO+TFA) 1.05:d:6H; 1.3-2.3:u.c.:17H; 2.3-2.6:u.c.:2H; 2.65:mt:1H; 2.9-3.7:u.c.+s:12H; 4.2:u.c.:1H; 6.4:u.c.:2H; 6.7 :bs:1H; 7.0-7.3:u.c.:2H; 7.4-7.6:u.c. :1H; 7.7:bs:1H.

ПРИКЛАД 14

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)аміносультоніл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

850мг кислоти, одержаної в розділі Препарат 4.11, і 3мл хлориду тіонілу перемішали при КТ на протязі 5,5 годин. Потім додали 10мл толуолу і реакційне середовище випарили у вакуумі (двічі). Таким чином одержали 1г хлорангідриду кислоти, одержаного в розділі Препарат 4.11. Суміш із 0.41г 2-аміно-2-адамантанкарбонової кислоти і 3,5мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 5мл ацетонітрилу перемішували 4,5 години. До цього реакційного середовища додали розчин приготовленого вище хлориду кислоти у 5мл ацетонітрилу і 1мл триетиламіну, і суміш перемішували 4 дні при КТ. Потім до неї додали 3мл води і 5мл метанолу і перемішали на протязі 4 годин при КТ, відфільтрували і фільтрат випарили у вакуумі. Залишок розтерли у порошок в 6мл 1N розчину соляної кислоти, потім додали до нього етанол і суміш випарили у вакуумі. Залишок розтерли у порошок з 200мл дихлорметану і 5мл води, потім злили рідину. Органічну фазу виділили, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили у вакуумі, одержавши 1,26г сирого продукту. Цей продукт рекристалізували у 5мл MeCN, розчин охолодили до -20°C і після його фільтрації одержали 0,6г цільового продукту з т. пл.=211 °C.

ЯМР: 1:d:6H; 1.4-2,1:u.c.:14H; 2.4-2,5:mt:2H; 2,5-2,65:mt:1H; 2,6:s:3H; 2,65:s:6H; 2,9:mt:4H; 3,5:s:6H; 6,5:d:2H; 6,7:s:1H; 7,15-7,4:u.c. 3H; 7,45-7,6:u.c.:2H.

ПРИКЛАД 15

2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-(3-(N',N'-диметиламіно)пропіл)карбамоіл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

0,47г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.12, у розчині із 5мл SOCl<sub>2</sub> і 30мл дихлорметану витримали при температурі 40°C на протязі 1,5 години. Суміш випарили у вакуумі і одержали хлорангідрид, який повторно розчинили у 5мл ацетонітрилу і додали до нього розчин, одержаний шляхом двогодинної дефлегмації суміші із 0,28г сполуки В, 0,69мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 3мл ацетонітрилу. До суміші додали 0,26мл триетиламіну і поставили на 2 години перемішування при КТ. Потім її піддали випарюванню у вакуумі, залишок розтерли у порошок в 2мл насиченого розчину соляної кислоти, а одержаний продукт у кількості 0,77г відфільтрували і просушили у вакуумі. Продукт хроматографували на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 80:20:2,5 (об.). Елюат випарили, а залишок розтерли у порошок в ефірі і відфільтрували, одержавши 0,11г цільового продукту з т. пл.=200°C (смола).

ЯМР: 1,4-2,05:u.c.:18H; 2,1:s:6H; 2,2:t:3H; 2,4-2,8:u.c.:6H; 3,2:qr:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,65:s:1H; 6,8-7:dd:2H; 7,2-7,3:u.c.:2H; 8,2:t:1H.

ПРИКЛАД 16

Пдрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(2N',N'-диметиламіноетил)аміносультоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-SO<sub>2</sub>NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

0,5г солі, одержаної в розділі Препарат 4.13, в 10мл SOCl<sub>2</sub> перемішали на протязі 15 годин при КТ, і суміш випарили з толуолом з одержанням хлорангідриду, до якого влили розчин силільованої сполуки В, одержаної при перемішуванні суміші із 0,279г сполуки В, 2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 8мл ацетонітрилу на протязі

6 годин при КТ. Після 20-денного перемішування при КТ суміш випарили у вакуумі, а залишок потім перемішували на протязі 1 години при КТ з 5мл води і 5мл метанолу. Суміш відфільтрували, фільтрат випарили у вакуумі і хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH/AcOH. Залишок розтерли у порошок в ефірі і відфільтрували. У результаті одержали 0,31г цільового продукту з т. пл. > 260°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,6-2,3:u.c.:16H; 2,6:u.c.:2H; 2,9:bs:9H; 3,1:mt:2H; 3,4:mt:2H; 3,6:mt:2H; 3,7:s:6H; 6,7:d:2H; 6,85:s:1H; 7,15:d:1H; 7,4 :11H; 7,5:bs:1H;7,6:d:1H.

#### ПРИКЛАД 17

2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-(2-метил-4-карбамоїлфеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CONH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суспензію 220 мг сполуки В і 0,4 мг біс(триметилсиліл)ацетаміду в 10мл ацетонітрилу нагрівали до дефлегмації на протязі 1 години.

Окремо приготували розчин, який містив 330 мг сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.14, і 0,15мл триетиламіну в 10мл ацетонітрилу. Розчин охолодили до -5°C, додали до нього 0,13мл ізобутилхлорформату, суміш перемішали на протязі 1 години при КТ, і одержаний змішаний ангідрид додали до розчину приготовленої силільованої сполуки В. Суміш залишили відстоюватися на протязі 8 днів при КТ. Потім із неї відфільтрували нерозчинну речовину, фільтрат випарили до сухого стану і залишок розчинили у 5мл дихлорметану. Суміш промили розчином 1.2N соляної кислоти, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарили. Потім до неї додали 5мл дихлорметану і утворений преципітат відфільтрували, а потім розчинили в 1мл метанолу. Утворені кристали відфільтрували і, таким чином, одержали 100 мг цільового продукту з т.пл.=290°C (розклад).

ЯМР: 1,4-2,3:u.c.:15H; 2,55:u.c.:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,05:d:1H; 7,3:t:1H; 7,4:s:2H; 7,6:dd:1H; 7,75:s:1H; 7,9:s:1H.

#### ПРИКЛАД 18

2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[2,3-диметил-4-[N-(2-(N',N'-диметиламіноетил)карбамоїл]феніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=3-CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Розчин 1,3г продукту з розділу Препарат 4.15 з 10мл SOCl<sub>2</sub> і 50мл дихлорметану гріли у стані дефлегмації на протязі 1,5 години. Потім його випарили у вакуумі і одержали, таким чином, хлорангідрид, який повторно розчинили у 10мл ацетонітрилу і додали до нього розчин, одержаний після 2 годин нагріву до дефлегмації суміші із 0,82г сполуки В і 2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 10мл ацетонітрилу. До суміші додали 0,77мл триетиламіну і поставили її на 15 годин перемішування при КТ. Після випарювання у вакуумі, розтирання у порошок в 10мл насиченого розчину NaCl фільтрації і просушування у вакуумі одержаний продукт хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:10:1 (об.). Після випарювання розчинників і розтирання у порошок в ефірі залишок відфільтрували, одержавши 0,7г цільового продукту з т. пл.=210°C.

ЯМР: 1,6-2,2:u.c.:12H; 2:s:3H; 2,25s:3H; 2,35s:6H; 2,5-2,7:u.c.:2H+2H; 3,4:qr:2H; 3,7:s:6H; 6,65:d:2H; 6,8:s:1H; 7,0-7,2:u.c.:2H; 7,3-7,45:u.c.:2H; 8,4:t:1H.

#### ПРИКЛАД 19

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(2-N',N'-діетиламіноетил)карбамоїл]-2-метоксифеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

1,2г продукту з розділу Препарат 4.16 в 12мл SOCl<sub>2</sub> і 12мл дихлорметилу перемішували на протязі 24 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з двома наступними азеотропними випарюваннями з 30мл толуолу, одержаний хлорангідрид повторно розчинили в 10мл ацетонітрилу і додали до розчину, одержаного при дефлегмації суміші 0,43г сполуки В і 1,1мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 20мл ацетонітрилу на протязі 1 години 15 хвилин. Одержану в результаті цього суміш перемішували в умовах дефлегмації 4 години і випарили у вакуумі, а залишок перемішали у 4мл метанолу і 0,5мл води. Суміш випарили у вакуумі, а залишок хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю 20% DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH у співвідношеннях 95:5:0,5; 90:10:0,5; 85:15:0,5 (об.). У результаті було одержано 0,3г цільового продукту з т. пл.=170°C (розклад).

ЯМР: 0,8:mt:3H; 1:mt:3H; 1,5-3,6:mt:34H; 6,5:d:2H; 6,65:s:1H; 6,95:s:2H; 7,3:mt:3H.

#### ПРИКЛАД 20


Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(2-N',N'-діетиламіноетил)карбамоїл]-2-хлорфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-Cl; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

1,3г продукту з розділу Препарат 4.17 в 12мл SOCl<sub>2</sub> і 12мл дихлорметилу перемішували на протязі 24 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з двома наступними азеотропними випарюваннями з 30мл толуолу, одержаний хлорангідрид повторно розчинили в 10мл ацетонітрилу і додали до розчину, одержаного при дефлегмації суміші 0,46г сполуки В і 1,2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 20мл ацетонітрилу на протязі 1 години 15 хвилин. Одержану в результаті цього суміш перемішували в умовах дефлегмації 4 години і випарили у вакуумі, а залишок розтерли у порошок у 4мл метанолу і 2мл води; суміш перемішали на протязі 30 хвилин при КТ і випарили у вакуумі, а залишок хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю 20% DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 80:20:0,5 (об.). У результаті було одержано 0,3г цільового продукту з т. пл.=160°C (розклад).

#### ПРИКЛАД 21

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-(2-морфоліноетил)карбамот]-2-хлорфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $R_1 = 4\text{-CONH}(\text{CH}_2)_2\text{-N}$   O;  $R_2 = 2\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;

AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 1,4г продукту з розділу Препарат 4.18, 14мл  $\text{SOCl}_2$  і 80мл дихлорметану перемішували на протязі 18 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з двома наступними азеотропними випарюваннями з 30мл толуолу, одержаний хлорангідрид повторно розчинили в 20мл ацетонітрилу і додали до розчину, одержаного, при дефлегмації суспензії 0,53г сполуки В у 1,33мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 30мл ацетонітрилу на протязі 4 годин. Одержану в результаті цього суміш перемішували в умовах дефлегмації 4 години і випарили у вакуумі, а залишок перемішали з 10мл метанолу і 1мл води і суміш відфільтрували. Після 1 години перемішування преципітату з 5мл води і 5 краплями концентрованої соляної кислоти, фільтрування і промивання 1мл води, 5мл пентану і 5мл ізопропілового ефіру було одержано 0,7г цільового продукту з т. пл.=200°C.

ЯМР: 1,5-2,2:u.c.:12; 2,6:bs:2; 2,85:bs:4; 3,3-3,8:mt:20; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,3:t:1H; 7,45:mt:2H; 7,8:dd:1H; 7,95:d:1H; 8,85:bs:1H.

ПРИКЛАД 22

2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[3-хлор-4-ціанофеніл]карбамоіл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота

(I:  $R_1 = 4\text{-CN}$ ;  $R_2 = 3\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш, яка містила 0,36г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.19, 0,145мл ізобутилхлорформату і 0,145мл триетиламіну у 5мл дихлорметану, перемішували на протязі 3 днів при КТ. Окремо була піддана дефлегмації на протязі 1 години суміш, яка містила 0,23г сполуки В і 0,34мл біс(трифторметил)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу.

Одержані таким чином два розчини були об'єднані і поставлені на 48 годин перемішування при КТ. Після фільтрації і промивання метанолом розчинники були випарені, а залишок хроматографували на силікагелі з елююванням сумішшю DCM/MeOH/AcOH у співвідношенні 100:1:0,5 (об.). У результаті було одержано 120 мг цільового продукту з т. пл.=292°C.

ПРИКЛАД 23

2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-карбамоіл-3-хлорфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота

(I:  $R_1 = 4\text{-CONH}_2$ ;  $R_2 = 3\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш, яка містила 0,73г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.20, 0,263мл ізобутилхлорформату і 0,26мл триетиламіну у 5мл дихлорметану, перемішували 24 години при КТ.

Окремо суміш із 0,34г сполуки В і 0,65мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу піддали дефлегмації на протязі 1 години. Одержані таким чином два розчини об'єднали і поставили на перемішування на протязі 4 днів при КТ. Після фільтрування, промивання 1N розчином соляної кислоти, а потім етанолом і просушування над  $\text{MgSO}_4$  залишок був підданий хроматографії на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/AcOH у співвідношенні 100:2:1 (об.); т. пл.=293°C.

ПРИКЛАД 24

Гідрохлорид 2-{1-[4-[N-метил-N-(2-N',N'-діетиламіноетил)карбамоіл]-2-циклопропілфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

(I:  $R_1 = 4\text{-CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2 = 2\text{-циклопропіл}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

0,5г продукту з розділу Препарат 4.21 в 1мл  $\text{SOCl}_2$  і 5мл дихлорметану перемішували на протязі 24 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з двома наступними азеотропними випарюваннями з 30мл толуолу, одержаний хлорангідрид повторно розчинили в 5мл ацетонітрилу, додали до розчину, одержаного при дефлегмації суспензії 0,19г сполуки В в 0,5мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 8,5мл ацетонітрилу на протязі двох з половиною годин. Одержану в результаті цього суміш перемішували 12 годин при КТ і випарили у вакуумі, а залишок перемішали на протязі 45 хвилин з 3,5мл метанолу і 1мл води. Після цього додали по краплям 2,5мл води і суміш профільтрували. Після випарювання фільтрату у вакуумі і просушування у вакуумі на протязі 24 годин при 60°C було одержано 0,14г цільового продукту з т. пл.=135°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 0,6:u.c.:2H; 0,9:u.c.:2H; 1,2:u.c.:6H; 1,5-2,2:u.c.:12H; 2,6:u.c.:2H; 2,9:bs:3H; 3,2:u.c.:6H; 3,6:s:6H; 3,7:u.c.:2H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 6,85:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:3H.

ПРИКЛАД 25

Гідрохлорид 2-{1-[3-[N-метил-N-(2-N',N'-диметиламіноетил)карбамоіл]-4-хлорфеніл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

(I:  $R_1 = 3\text{-CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ ;  $R_2 = 4\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Розчин 0,43г продукту з розділу Препарат 4.22 в 6мл  $\text{SOCl}_2$  і 10мл дихлорметану перемішували на протязі 15 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з двома наступними азеотропними розділеннями з 30мл толуолу, одержаний хлорангідрид повторно розчинили у 3мл ацетонітрилу і додали до розчину, одержаного при дефлегмації суспензії 0,17г сполуки В в 0,5мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 10мл ацетонітрилу на протязі трьох годин. Одержану в результаті цього суміш перемішали у стані дефлегмації на протязі 3 годин і потім ще 15 годин при КТ. Далі її випарили у вакуумі, а залишок перемішали на протязі 1 години з 12мл метанолу і 6мл води. Метанол випарили у вакуумі, залишок двічі екстрагували 50мл дихлорметану, і органічну фазу просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарили у вакуумі. У результаті було одержано 0,16г цільового продукту з т. пл.=206°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,5-2,3:u.c.:12H; 2,6-3,8:u.c.:21H; 6,7:d:2H; 6,8:s:1H; 7,1-7,7 :u.c.:4H.

ПРИКЛАД 26

2-{1-[5-[N-метил-N-(3-N',N'-диметиламінопропіл)карбамоіл]-2-метилфентіл]-5-(2,6-диметоксифеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота

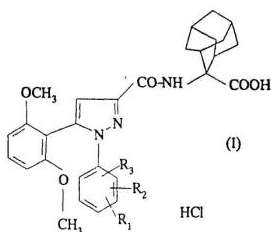
(I:  $R_1 = 4\text{-CONMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ;  $R_2 = 4\text{-CH}_3$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Розчин 1,7г продукту з розділу Препарат 4.23 в 15мл SOCl<sub>2</sub> перемішували на протязі 5,5 годин при КТ. Після випарювання у вакуумі з трьома наступними азеотропними розділеннями з 30мл дихлорметану, одержаний хлорангідрид повторно розчинили у 30мл ацетонітрилу, і розчин додали до розчину, одержаного при дефлегмації суспензії 0,69г сполуки В у 1,75мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 6мл ацетонітрилу на протязі однієї години. Після 15 годин перемішування при КТ і випарювання у вакуумі залишок розчинили у 13мл метанолу, повільно додали до нього 12мл води, і суміш перемішали 30 хвилин при КТ. Після випарювання у вакуумі, розтирання залишку у порошок у 20мл 1N розчині соляної кислоти, декантації, трьох екстрагувань смоляного залишку 100мл дихлорметану і просушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> органічну фазу випарили у вакуумі, а залишок потім розчинили у 15мл води. Суміш підлужили 30%-м NaOH до pH 8 і потім за допомогою ультразвукового опромінювання ініціювали кристалізацію. Після фільтрації залишок кристалізувався у толуолі, після чого його просушили у вакуумі при 60°C і, таким чином, одержали 1,32г цільового продукту з т. пл.=165°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,6-2,2:u.c.:14H; 2,2:s:3H; 2,5-3,2:u.c.:13H; 3,5:mt:2H; 3,7:s:6H; 6,65:d:2H; 6,8:s:1H; 7,3-7,6:u.c.:3H.

Із кислот за формулою II, указаних в Табл.5 або в розділах щодо препаратів, використовуючи описані вище способи, були одержані сполуки за винаходом, які указані нижче в Табл.7.

ТАБЛИЦЯ 7



ПРИКЛАД (а)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Т.пл., °C або ЯМР
27 (4.24)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	195 (розклад)
28 (4.25)	4-CO-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	200 (розклад) ЯМР
29 (4.26)	4-SO <sub>2</sub> NMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	266 (розклад) ЯМР
30 (4.27)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-Cl	H	198 (розклад) ЯМР
31 (4.28)	4-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub>	H	180 (розклад) ЯМР
32 (4.29)	5-CONMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	208 ЯМР
33 (4.31) (а)	4-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(nBu) <sub>2</sub>	2-iPr	H	165
34 (4.40) (а)	4-CONe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2-iPr	H	230 ЯМР
35 (4.33)	4-CONH-C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-iPr	H	253 (розклад)
36 (4.39)	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> Bz	2-Pr	H	167

(а) Сполука, не перетворена у сіль.

ЯМР

ПРИКЛАД 28: 1,3-3,7:mt:26H; 6,55:d:2H; 6,65:s:1H; 6,9:mt:3H; 7,15-7,5:mt:4H.

ПРИКЛАД 29: 1,5-2,3:u.c.:17H; 2,5:s:2H; 2,8:s:9H; 2,95-3,3:u.c.:4H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7-7,7:u.c.:3H.

ПРИКЛАД 30: 1,4-2,3:u.c.:12H; 2,6:bs:2H; 2,7:bs:3H; 2,8:bs:6H; 3,4:u.c.:2H; 3,6:s:6H; 3,8:u.c.:2H; 6,6:d:2H; 6,82:s:1H; 7,2-7,8:u.c.:5H; 13,0:bs:1H.

ПРИКЛАД 31 (DMSO+TFA): 1,2:t:6H; 1,5-2,2:u.c.:12H; 2,5:bs:2H; 2,9:s:3H; 3,1-3,5:u.c.:9H; 3,6:s:6H; 3,8:u.c.:2H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,3:u.c.:3H; 7,7:d:1H; 8:s:1H.

ПРИКЛАД 32: 1,6-2,2:u.c.:12H; 2,45:s:6H; 2,60:bs:2H; 2,85:s:3H; 3,40:u.c.:2H; 3,56:s:3H; 3,60:s:6H; 3,70:u.c.:2H; 6,60:d:2H; 6,78:s:1H; 7,00:t:1H; 7,20:u.c.:3H; 7,40:bs:1H.

ПРИКЛАД 34 (DMSO+TFA): 0,9-1,3:u.c.:15H; 1,6-2,2:u.c.:8H; 2,7:u.c.:1H; 3,1-3,4:u.c.:8H; 3,6-3,8:u.c.:8H; 6,55:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

ПРИКЛАД 37

Гідросульфат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,5г сполуки за Прикладом 1' додали при КТ до розчину 0,08г сірчаної кислоти у 5мл метанолу. Розчин влили до 150мл ефіру, охолодженого до 5°C, і утворений преципітат осушили. Було одержано 0,54г цільового продукту. Після рекристалізації у воді він мав т.пл.=212°C (розклад). Після рекристалізації в 2-ізопропанолі він мав т.пл.=263°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H;

6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

У якості альтернативного варіанту продукт Прикладу 37 був одержаний наступним чином.

22мл концентрованої сірчаної кислоти повільно, при перемішуванні, додали до суспензії 3,4г внутрішньої солі з Прикладу 1' в 34мл води, і суміш нагрівали при 40°C, поки суспензія не змінила свій зовнішній вигляд. Далі суспензію на протязі 4 годин при перемішуванні охолодили до КТ, продукт профільтрували і просушили, одержавши 3,8г цільового гідросульфату.

#### ПРИКЛАД 38

Бензолсульфонат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Суміш із 0,5г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,16г бензолсульфокислоти у 5мл метанолу влили до 75мл ефіру, охолодженого до 5°C. Утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,06г цільового продукту з т. пл.=170°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,d:6H; 1,4-2,2:u.c.:14H; 2,45:bs:2H; 2,5-3,2:u.c.:12H; 3,4:mt:2H; 3,55:s:6H; 6,5:d:2H; 6,65:s:1H; 7-7,4:u.c.:7H; 7,5:mt:2H.

#### ПРИКЛАД 39

Цитрат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,084г лимонної кислоти при КТ додали до розчину 0,3г одержаної у Прикладі 1' сполуки у 5мл етанолу і 3мл дихлорметану. Суміш перемішували на протязі 2 годин при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, а залишок рекристалізували у 2-пропанолі. У результаті було одержано 0,26 цільового продукту з т. пл.=168°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,3:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3,3:u.c.:16H; 3,3-3,8:s+u.c.:8H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 40

Малеат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,017г maleїнової кислоти розчинили у нагрітому стані у 2,3мл 2-пропанолу і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 0,3мл етанолу, розчин влили до 30мл ефіру, а утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,04г цільового продукту з т. пл.=260°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,55-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,3:s:2H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,15-7,45:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 41

Сіль (S)-(+)-аргініну 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,03 г (S)-(+)-аргініну розчинили у нагрітому стані у 4мл метанолу, розчин концентрували до 1мл і влили до 10мл ефіру, охолодженого до 5°C. Після злиття рідини і просушування над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> було одержано 0,55г цільового продукту з т. пл.=176°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,55-2,2:u.c.:20H; 2,55:bs:2H; 2,6-3,55:u.c.:16H; 3,65:s:6H; 3,95:t:1H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,15-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 42

Етандисульфонат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

##### А) 1,2-етандисульфокислота

Розчин 3г динатрієвої солі 1,2-етандисульфокислоти в 10мл води повільно ввели до 200мл смоли Dowex® 50WX8. Одержаний продукт елюювали 200мл демінералізованої води. Елюат розділили додаванням етанолу і концентрували у вакуумі. Було одержано 3,35г цільового продукту у формі олії, яка кристалізувалося при КТ.

В) Етандисульфонат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,05г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,04г сполуки, одержаної на етапі А), розчинили у нагрітому стані в 2мл 2-пропанолу, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 0,3мл води і 8 крапель діоксану і залишили його кристалізуватися при КТ. Утворений кристалізований продукт осушили, промили водою і просушили при 90°C у вакуумі. Було одержано 0,042 цільового продукту з т. пл.=266°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,55-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.+s:14H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,15-7,45:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 43

Натрієва сіль 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,206г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,026г метилату натрію розчинили в 1мл метанолу з кількома краплями дихлорметану і розчин влили до 50мл ефіру, охолодженого до 5°C. Утворений желатиноподібний преципітат декантували і просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> у вакуумі. Було одержано 0,15г цільового продукту з т. пл.=191°C.

У якості альтернативного варіанту ця сполука була одержана наступним чином.

0,7мл розчину 0,104г NaOH у 10мл метанолу додали до розчину 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', у 5мл метанолу і 4мл дихлорметану. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в 1мл 2-пропанолу, і розчин влили до 75мл ефіру, охолодженого до 5°C. Утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,005г цільового продукту.

ЯМР: 1,d:6H; 1,4-2,3:u.c.:20H; 2,55:bs:2H; 2,6:mt:1H; 2,85:d:3H; 3,1 і 3,4:2mt:4H; 3,6:s:6H; 6,55:s:1H; 6,6:s:2H; 6,95:s:1H; 7-7,35:u.c.:4H.

Спектр ЯМР, записаний при наявності DMSO+TFA, трохи відрізняється.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,3:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,5: mt:6H; 6,6:d:2H; 6,75:

s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 44

Фумарат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,017г фумарової кислоти розчинили в 1,5мл етанолу, 1,5мл дихлорметану і 4мл метанолу, і суміш перемішували 10 хвилин при КТ. Потім її частково концентрували у вакуумі і поставили на кристалізацію. Після осушування і промивання етанолом було одержано 0,025г цільового продукту з т. пл.=243°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1:d:6H; 1,5-2,3:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,4:mt:2H; 3,6:s:6H; 6,5-6,7:d+s:3H; 6,75:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:5H.

#### ПРИКЛАД 45

N-метил-(D)-глюкамінова сіль 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Розчин 0,07г сполуки, одержаної у Прикладі 1', у 5мл етанолу і 1мл дихлорметану гріли у стані дефлегмації, додали 0,02г N-метил-D-глюкаміну і суміш перемішали на протязі 1 години 30 хвилин при КТ. Потім її піддали частковій концентрації у вакуумі і влили до 15мл ефіру. Утворений преципітат просушили. У результаті було одержано 0,032г цільового продукту з т.пл.=90°C (смола).

ЯМР (DMSO+TFA): 1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5-2,6:mt:5H; 2,6-3,2:u.c.:14H; 3,2-3,7:u.c.:13H; 3,85:mt:1H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 46

Діетаноламінова сіль 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1' розчинили в 1,5мл етанолу і 1,5мл дихлорметану. До розчину додали 0,015г діетаноламіну, і суміш перемішали на протязі 30 хвилин при КТ і залишили її потім на ніч при температурі 5°C. Утворений кристалізований продукт просушили і у результаті одержали 0,03 цільового продукту з т. пл.=200°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3,25:u.c.:16H; 3,3-3,8:u.c.+s:12H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 47

(L)(+)-Тартрат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Суміш 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,022г L(+)-винної кислоти в 1,5мл етанолу і 1,5мл дихлорметану нагріли до дефлегмації і додали 8мл етанолу, після чого дефлегмацію продовжували ще 5 хвилин. Після охолодження до КТ суміш частково концентрували у вакуумі і вилили її до 10мл ефіру, а утворений преципітат висушили. Після просушування над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> було одержано 0,07г цільового продукту з т. пл.=154°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,4:u.c.:14H; 2,55:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 4,35:s:2H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,15-7,5:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 48

Сіль холіну 2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Розчин 1мл дихлорметану, що містив 0,05г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,025мл 45%-го розчину гідроксиду холіну в метанолі перемішували 15 хвилин при температурі 35°C, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтерли у порошок в 5мл ефіру, і утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,03г цільового продукту з т. пл.=150°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,4-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,4-3:u.c.:10H; 3,1:bs:11H; 3,4:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,6:s:6H; 3,8:mt:2H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 49

Ізетонат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)П-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Суміш із 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', у 3мл 2-пропанолу нагріли до дефлегмації, додали до неї 0,022г 83%-ої ізетінової кислоти (одержаної шляхом елювання ізотонату натрію на смолі Dowex® 50WX8 в H<sup>+</sup>-формі) і залишили на ніч на кристалізацію. Утворений кристалізований продукт висушили. У результаті було одержано 0,055г цільового продукту з т. пл.=230°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,55:u.c.:14H; 2,55:bs:2H; 2,6-3,05:u.c.:12H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,6-3,7:s+mt:8H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,15-7,45:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 50

Калійна сіль 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Розчин 0,15г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,03г трет-бутилату калію у 6,5мл 2-пропанолу залишили на ніч при КТ і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 0,5мл метанолу, і цей розчин вилили до 25мл ізопропілового ефіру, охолодженого до -20°C. Утворений преципітат осушили і просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 80°C. У результаті було одержано 0,09г цільового продукту з т. пл.=222°C.

У якості альтернативного варіанту цю сполуку приготували наступним чином.

1мл розчину 0,129г КОН у 10мл метанолу додали до розчину 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', в 4мл дихлорметану, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 0,5мл 2-пропанолу, цей розчин вилили до 75мл ефіру, охолодженого до 5°C, і утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,015г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,3:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:t:2H; 3,5:t:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H;

6,7:s:1H; 7,1-7,5:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 51

Дигідрогенофосфат-2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Розчин 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,017г 85%-ої ортофосфорної кислоти у 2мл дихлорметану і 3мл етанолу перемішували на протязі 1 години при КТ. Потім її частково концентрували у вакуумі і потім влили до 10мл ефіру, охолодженого до 5°C, а утворений преципітат осушили. Після просушування при 60°C було одержано 0,04г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:m:14H; 2,5:se:2H; 2,6-3,3:u.c.:12H; 3,5:mt:2H; 3,6:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 52

2-Нафталінсульфонат 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

Розчин 0,5г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,16г 2-нафталінсульфої кислоти у 5мл метанолу преципітували 25мл ефіру, охолодженого до 5°C. Утворений преципітат осушили, і фільтрат залишили для подальшого процесу. Преципітат розчинили в 2мл метанолу, цей розчин влили до 50мл охолодженого до 5°C ефіру. Утворений преципітат осушили і одержали 0,2г цільового продукту. Перший фільтрат осадили 50мл ефіру, охолодженого до 5°C. Утворений преципітат осушили і, таким чином, отримали другу частину цільового продукту у кількості 0,27г.

ЯМР (DMSO +TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,6-3:u.c.:10H; 3,1:mt:2H; 3,5:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,6:u.c.:7H; 7,7:d:1H; 7,8-8,1:u.c.:2H; 8,2:s:1H.

#### ПРИКЛАД 53

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-N-(2-діізопропіламіноетил)карбамот]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,53г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.30, і 2мл SOCl<sub>2</sub>, перемішували 4 години при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили дихлорметаном, і суміш випарили у вакуумі. Залишок вилучили дихлорметаном, а розчинник випарили у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид використовувався без подальшої обробки. Окремо в атмосфері азоту на протязі 35 хвилин нагрівали до стану дефлегмації суміш із 0,19г сполуки В і 0,49мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу. Після охолодження до КТ до суміші додали розчин хлорангідриду, одержаного вище, у 8мл ацетонітрилу, і суміш перемішували протягом ночі при КТ. Далі її випарили у вакуумі, залишок змішали з 8,8мл метанолу, додали 8,8мл води, і суміш, випарили у вакуумі. Залишок обробили 1.2N розчином соляної кислоти, і утворений преципітат відфільтрували. Цей преципітат обробили 10мл води, суміш підлужили до pH 8 додаванням 1.3N розчину NaOH, а преципітат осушили і промили водою. Після кристалізації у нагрітому стані в 40мл ацетонітрилу було одержано 0,475г цільового продукту з т.пл.=196-198°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,3:d:12H; 1,6-2,2:u.c.:12H; 2,55:u.c.:2H; 2,7:mt:1H; 3,2:u.c.:2H; 3,5-3,8:u.c.+s:10H; 6,6:d:2H; 6,75:s:1H; 7,2-7,4:mt:2H; 7,65:d:1H; 7,85:s:1H.

#### ПРИКЛАД 54


2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N,N-біс(2-діетиламіноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Net<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,4г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.34, і 2,5мл SOCl<sub>2</sub>, перемішували 24 години при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, а розчинник випарили у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид використовувався без подальшої обробки. Окремо на протязі 45 хвилин нагрівали до стану дефлегмації суміш із 0,18г сполуки В і 0,5мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 4мл ацетонітрилу. Після охолодження до КТ до суміші додали розчин хлорангідриду, одержаного вище, у 8мл ацетонітрилу, і суміш перемішували 72 години при КТ. Потім додали 3мл метанолу, і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 3мл 1,2N розчину соляної кислоти, розчин тричі промили AcOEt, водну фазу нейтралізували до pH 6 концентрованим розчином NaOH, і після злиття рідини був відділений смоляний продукт, що утворився. Смоляний продукт хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 75:25:1,2 (об.). Після розтирання у порошок в ефірі було одержано 0,4г цільового продукту з т.пл.=169°C.

#### ПРИКЛАД 55

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-(4-піперидил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub> = 4-CONH-NH; R<sub>2</sub> = 2-iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>;

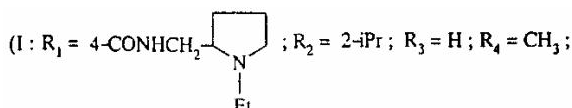
AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,3г сполуки, одержаної у Прикладі 12, 0,05г паладію на вугіллі (10% Pd) і 0,033мл концентрованої соляної кислоти в 10мл метанолу і 4мл диметилформаміду гідрогенізували на протязі 5 днів при КТ, а потім 4 дні при 50°C в умовах атмосферного тиску. Каталізатор відфільтрували на целіті®, і фільтрат випарили у вакуумі. Залишок вилучили ефіром, а утворений кристалізований продукт осушили. Після просушування над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 70°C у вакуумі було одержано 0,121г цільового продукту з т. пл.=252°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:16H; 2,4-3,5:3mt+bs:7H; 3,6:s:6H; 3,9-4,15:u.c.:1H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:mt:2H; 7,6:d:1H; 7,8:s:1H.

#### ПРИКЛАД 56

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-(1-етил-2-піролідиніл)метил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота



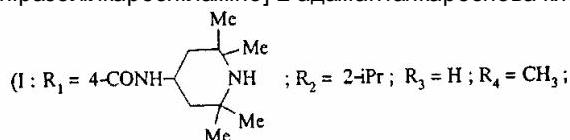
AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 0,48г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.35, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 0,18г сполуки В і 0,46мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу. Після рекристалізації в 2-пропанолі було одержано 0,2г цільового продукту з т. пл.=212°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 0,9:bs; 6H; 1,05:u.c.:3H; 1,3-2,1:u.c.:14H; 2,3:bs:2H; 2,5:u.c.:1H; 2,9:u.c.:2H; 3,2-3,6:u.c.+s:11H; 6,4:d:2H; 6,5:bs:1H; 7-7,3:u.c.:2H; 7,45:d:1H; 7,65:bs:1H.

#### ПРИКЛАД 57

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота



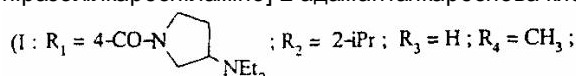
AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 0,43г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.36, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 0,15г сполуки В і 0,39мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу. Після перемішування реакційної суміші на протязі ночі при КТ утворений преципітат осушили і промили ацетонітрилом. Преципітат вилучили 4мл метанолу, поступово додали 4мл води, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок вилучили 1.2N розчином  $\text{HCl}$ , і преципітат після розтирання у порошок осушили. Преципітат вилучили у 3мл води, суміш підлужили до pH 9 додаванням 1.3N розчину  $\text{NaOH}$ , і утворений преципітат осушили і промили водою. Після просушування над  $\text{P}_2\text{O}_5$  було одержано 0,24г цільового продукту з т. пл.=270-272°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,5:d:6H; 1,3:s:6H; 1,4:s:6H; 1,5-2,2:2u.c.:16H; 2,65:mt:1H; 3,6:s:6H; 4,2-4,4:u.c.:1H; 6,55:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:2H; 7,6:d:1H; 7,8:s:1H.

#### ПРИКЛАД 58

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[[3-(діетиламіно)-1-піролідиніл]карбоніл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота



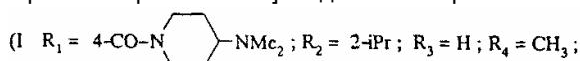
AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 0,39г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.41, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 0,13г сполуки В і 0,34мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу. Після перемішування реакційної суміші на протязі ночі при КТ нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили 5мл метанолу, поступово додали 5мл води, і суміш піддали концентрації у вакуумі. Залишок вилучили 1.2N розчином  $\text{NaCl}$ , а утворені кристали осушили. Кристали розчинили у воді, розчин підлужили до pH 9 додаванням 1.3N розчину  $\text{NaOH}$ , і утворений преципітат осушили. Після рекристалізації в ацетонітрилі було одержано 0,07г цільового продукту з т. пл.=175°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,0:d:6H; 1,1-1,3:u.c.:6H; 1,5-2,8:4u.c.:17H; 2,8-4,2:3u.c.+1s:15H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,2-7,4:u.c.:3H; 7,5:bs:1H.

#### ПРИКЛАД 59

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[[4-(диметиламіно)-1-піперидил]карбоніл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота



AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 0,45г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.37, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 0,17г сполуки В і 0,43мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 2мл ацетонітрилу. Після кристалізації в нагрітому стані в ацетоні а потім в метанолі було одержано 0,26г цільового продукту з т. пл.=200°C (розклад).

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,4-2,3:2u.c.:16H; 2,5:bs:2H; 2,7:s+mt:7H; 2,8-3,8:2u.c.+s:10H; 4,4-4,8; u.c.:1H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 60

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(2-ціаноетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонова кислота

(I:  $R_1 = 4\text{-CONMe(CH}_2)_2\text{CN}$ ;  $R_2 = 2\text{-iPr}$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 3,48г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.38, і 20мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 1,43г сполуки В і 3,6мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 25мл ацетонітрилу. Після перемішування реакційної суміші на протязі ночі при КТ, суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили 64мл метанолу, додали 64мл води і суміш знову концентрували у вакуумі. Залишок вилучили 1.2N розчином соляної кислоти, а утворений преципітат осушили і промили 1.2N розчином соляної кислоти. Преципітат вилучили в 5мл метанолу, суміш нагріли до дефлегмації і залишили охолоджуватися до



RN, а преципітат осушили. Після просушування преципітату над  $P_2O_5$  було одержано 3,78г цільового продукту з т. пл.=249°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:12H; 2,42-3,0:u.c.:8H; 3,3-3,75:u.c.:8H; 6,58:d:2H; 6,73:s:1H; 7,1-7,42:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 61

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-4-[N-метил-N-(3-амінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONMe(CH}_2)_3\text{NH}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 1г сполуки, одержаної у Прикладі 60, 10мл 20%-го розчину гідроксиду амонію і 0,1г нікелю Ренею® у 20мл етанолу гідрогенізували на протязі 4 годин при КТ і атмосферному тиску. Каталізатор відфільтрували на целіті® і промили етанолом, потім метанолом, а фільтрат піддали частковій концентрації. Утворений кристалізований продукт осушили, а фільтрат концентрували у вакуумі. Кристалізований продукт і залишок процесу концентрації вилучили 1.2N розчином соляної кислоти, а преципітат осушили і промили 1.2N розчином соляної кислоти. Преципітат розчинили у воді, водяну фазу нейтралізували до pH 7 додаванням 1,3N NaOH, утворений преципітат осушили, промили водою і просушили над  $P_2O_5$ . Преципітат вилучили у 2-пропанолі, суміш нагріли до дефлегмації і залишили її охолоджуватися до КТ, а преципітат осушили. Після просушування було одержано 0,54г цільового продукту з т. пл.=239-241°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:14H; 2,4-3,8:u.c.:8H; 3,5:mt:2H; 3,64:s:6H; 6,6:d:2H; 6,72:s:1H; 7,1-7,45:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 62

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-N-метил-N-(2-карбамоїлетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONMe(CH}_2)_2\text{CONH}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 0,2г сполуки, одержаної у Прикладі 60, 0,12мл 30%-го розчину перекису водню у воді і 0,18мл 6N NaOH у 10мл 95%-го етанолу перемішали на протязі 3 годин 30 хвилин при КТ. Потім до суміші додали 0,06мл 30%-го розчину перекису водню і 0,06мл 6 N NaOH, і все це перемішали при КТ протягом 1 години 30 хвилин. Нерозчинну речовину відфільтрували, додали до фільтрату воду, водну фазу промили двічі дихлорметаном, підкислили її до pH 3 додаванням 1,2N розчину соляної кислоти і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу просушили над  $MgSO_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з елююванням сумішшю толуол/метанол у співвідношенні 90:10 (об.). Після розтирання у порошок в ефірі було одержано 0,018г цільового продукту з т. пл.=164-166°C.

#### ПРИКЛАД 63

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-N-метил-N-(2-карбоксіетил)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONMe(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 0,04г сполуки, одержаної у Прикладі 60, і 0,042мл 4-метоксibenзілового спирту у 3мл дихлорметану охолодили до 0°C, барботували струменем газоподібного хлороводню на протязі 30 хвилин, реакційну суміш розділили додаванням 17мл дихлорметану і поставили на 2 години перемішування при 0°C. Далі суміш концентрували у вакуумі, проміжний імідат вилучили у 9мл ацетону, додали 2мл 1,2 N розчин соляної кислоти, і суміш поставили на перемішування на протязі 5 днів при КТ. Потім до неї додали 6мл диметилформаміду і 1мл 1.2N розчину соляної кислоти. Суміш гріли у стані дефлегмації на протязі 3 днів і потім поставили на 72 години перемішування при КТ. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили дихлорметаном, органічну фазу екстрагували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водну фазу промили дихлорметаном, підкислили до pH 1 додаванням концентрованої соляної кислоти і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу просушили над  $MgSO_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. Після розтирання у порошок в ефірі з наступним просушуванням при 60°C над  $P_2O_5$  було одержано 0,03г цільового продукту з т. пл.=166-168°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1:d:6H; 1,5-1,9:u.c.:12H; 1,9-2,8:u.c.:5H; 2,8-3,0:mt:3H; 3,2-3,6:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,0-7,5:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 64

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-(2-пропеніл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-CONHCH}_2\text{CH=CH}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 53, із 0,49г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.42, і 25мл  $\text{SOCl}_2$  з подальшим використанням 0,65г сполуки В і 1,6мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 10мл ацетонітрилу. Після перемішування суміші на протязі ночі при КТ нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат піддали концентрації у вакуумі. Залишок вилучили у 10мл метанолу, потім додали 10мл води, а твердий продукт просушили і промили метанолом. Твердий продукт вилучили ацетонітрилом. Суміш нагріли до дефлегмації і залишили охолоджуватися до КТ, а преципітат осушили і піддали просушуванню над  $P_2O_5$ . Було одержано 1,6г цільового продукту з т. пл.=304°C.

ЯМР: 1,1:d:6H; 1,5-2,2:u.c.:12H; 2,5:bs:2H; 2,65:qt:1H; 3,65:s:6H; 3,9:t:2H; 5,0-5,2: u.c.:2H; 5,8-6,0:u.c.:1H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:3H; 7,6:d:1H; 7,85:s:1H; 8,7:t:1H.

#### ПРИКЛАД 65

Йодид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-триметиламонійпропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $R_1=4\text{-CONMe(CH}_2)_3\text{ }^{\oplus}\text{NMe}_3\text{I}^{\ominus}$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 0,1г сполуки, одержаної у Прикладі 1', і 0,04г метилйодиду у 6мл дихлорметану перемішали на протязі 24 годин при КТ. Потім її концентрували у вакуумі, залишок розтерли у порошок в ефірі, а утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 0,12г цільового продукту з т. пл.=222°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,5-2,3:u.c.:14H; 2,5:bs:2H; 2,7:qt:1H; 2,75-3,7: u.c.:22H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-

7,5:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 66

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-N'-метил-N'-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(Me)COOtBu; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Розчин 1,17г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.43, і 0,3мл триетиламіну в 3мл диметилформаміду охолодили до -10°C, додали до нього 0,21мл етилхлорформіату в атмосфері азоту, і суміш перемішували 15 хвилин при -10°C. Окремо суміш із 0,77г сполуки В і 2мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 3мл диметилформаміду витримали 45 хвилин при 80°C. Після охолодження до КТ цей розчин додали до розчину приготовленого змішаного ангідриду, і суміш перемішували три дні при КТ. Нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили у 32мл метанолу, поступово додали 32мл води, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок вилучили водою, а утворений кристалізований продукт декантували, промили водою і просушили. Кристали вилучили дихлорметаном, нерозчинну речовину відфільтрували, і фільтрат хроматографували на силікагелі з елюванням сумішшю DCM/MeOH у співвідношеннях від 100:0,5 до 100:2,5 (об.). Після розтирання у порошок у пентані було одержано 1г цільового продукту з т. пл.=118-120°C.

#### ПРИКЛАД 67

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-метиламінопропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти


(I: R<sub>1</sub>=4-CONMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHMe; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,6г сполуки, одержаної у Прикладі 66, і 4,2мл концентрованої соляної кислоти у 2,7мл метанолу і 1,8мл води перемішали на протязі 20 хвилин при КТ. Потім додали етанол, і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок вилучили етанолом, а розчинник випарили у вакуумі. Залишок вилучили ефіром, а утворений преципітат осушили і промили ефіром. Після просушування у вакуумі при 60°C було одержано 0,51г цільового продукту з т.пл.=240°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,1:d:6H; 1,5-2,4:u.c.:14H; 2,6:d:3H; 2,7:mt:1H; 2,8-3,6:u.c.+s:7H; 6,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,7:s:1H; 7,1-7,45:u.c.:4H.

#### ПРИКЛАД 68

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-(4-метилфенілсульфоніламіно)-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub> = 4-NHSO<sub>2</sub>--Me; R<sub>2</sub> = 2-iPr; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me;

AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,92г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.44, і 7мл SOCl<sub>2</sub> є 7мл дихлорметану витримали у нагрітому до 40°C стані на протязі 1 години. Потім суміш концентрували у вакуумі, і одержаний таким чином хлорангідрид використовували без подальшої обробки. Окремо суміш із 0,54г сполуки В і 1,35мл біс(триметилсиліл) ацетаміду в 5мл ацетонітрилу витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 1 години. Після охолодження до КТ цей розчин додали до одержаного хлорангідриду, туди ж додали 0,25мл триетиламіну, і суміш перемішали на протязі 2 годин при КТ. Потім її концентрували у вакуумі, залишок вилучили 10%-м розчином соляної кислоти, суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:3:0,5 (об.). У результаті було одержано 0,9г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 0,85:d:6H; 1,52-2,25:u.c.:12H; 2,34:s:3H; 2,45-2,06:u.c.:3H; 3,55s:6H; 6,55:d:2H; 6,65:s:1H; 6,84:dd:1H; 6,95-7,05:u.c.:2H; 7,23-7,36:u.c.:3H; 7,58:d:1H.

#### ПРИКЛАД 69

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламіно)пропаноїламіно]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Net<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 68, із 0,27г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.46, у 5мл SOCl<sub>2</sub> і 5мл дихлорметану з одного боку і 0,155г сполуки В і 0,39мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу і 0,14мл триетиламіну з другого боку. У результаті було одержано 0,13г цільового продукту з т. пл. 180°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,25:t:6H; 1,55-2,22:u.c.:12H; 2,5-2,72:u.c.:3H; 2,85:t:2H; 3,2:qr:4H; 3,4:mt:2H; 3,68:s:6H; 6,6:d:2H; 6,72:s:1H; 7,15:d:1H; 7,25-7,5:u.c.:2H; 7,58:d:1H.

#### ПРИКЛАД 70

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-ацетил-N-(3-діетиламінопропіл)аміно]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-N(COMe)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Net<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 68, із 0,38г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.48, і 3мл SOCl<sub>2</sub> у 3мл дихлорметану з наступним використанням 0,164г сполуки В і 0,36мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу і 0,075мл триетиламіну. У результаті було одержано 0,24г цільового продукту з т. пл.=220°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,0:d:6H; 1,5:t:6H; 1,45-2,2:u.c.:17H; 2,5-2,72:u.c.:3H; 2,9-3,15:u.c.:6H; 3,6:s:6H; 3,7:t:2H; 6,59:d:2H; 6,74:s:1H; 7,15-7,42:u.c.:5H.

#### ПРИКЛАД 71

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламінопропіл)аміно]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота


(I: R<sub>1</sub>=4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Net<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,2г сполуки, одержаної у Прикладі 70, і 1мл концентрованої соляної кислоти у 5мл води і 5мл етанолу витримали у нагрітому до дефлегмації стані на протязі 16 годин. До суміші додали воду, відрегулювали її кислотність на pH 5 добавленням 10% NaOH, а преципітат просушили. У результаті було одержано 0,145г цільового продукту з т. пл.=180°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,05:d:6H; 1,19:t:6H; 1,4-2,2:u.c.:14H; 2,4-2,63:u.c.:3H; 2,98-3,3:u.c.:8H; 3,62:s:6H; 6,5-6,85:u.c.:5H; 7,05:d:1H; 7,3:t:1H.

#### ПРИКЛАД 72

Гідрохлорид 2-[5-[2-(циклопропметилокси)-6-метоксифеніл]-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $R_1=4\text{-CONMc}(\text{CH}_2)_3\text{NMc}_2$ ;  $R_2=24\text{Pr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_2\text{-}$ ); AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 3,87г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.49, і 2,4мл SOCl<sub>2</sub> у 50мл дихлорметану витримали при температурі 60°C протягом 8 годин. Суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, а розчинник випарили у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид використовувався без подальшої обробки. Окремо суміш із 1,27г сполуки В і 2,65г біс(триметилсиліл)ацетаміду у 80мл ацетонітрилу витримали 3 години при температурі 80°C. Потім до суміші додали розчин одержаного хлорангідриду у 80мл ацетонітрилу і витримали її 3 години при температурі 60°C. Нерозчинну речовину відфільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили у 16мл метанолу, додали 16мл води, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок вилучили водою, суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:5,0,5 (об.). У результаті було одержано 2,1г цільового продукту.

#### ПРИКЛАД 73

Гідрохлорид 2-[5-(2-гідрокси-6-метоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $R_1=4\text{-CONMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{H}$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Суміш із 1г сполуки, одержаної у Прикладі 72, 20мл метанолу і 20мл соляної кислоти витримали 5 годин при 60°C. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, і суміш концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 90:10 (об.), а потім сумішшю DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH у співвідношенні 80:20:2 (об.). У результаті було одержано 0,6г цільового продукту з т. пл. > 250°C.

#### ПРИКЛАД 74

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламінопропаноїл)аміно]-2-метилфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1=4\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{Net}_2$ ;  $R_2=2\text{-Me}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{Me}$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

А) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-(2-метил-4-нітрофеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 68, із 3,2г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.50, і 20мл SOCl<sub>2</sub> в 40мл дихлорметану. Далі використовували 2,4г сполуки В і 6мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 15мл ацетонітрилу і потім 1,1мл триетиламіну. Після перемішування на протязі ночі при КТ суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили водно-ацетоновою сумішшю, а з утвореного преципітату злили рідину і просушили його. Далі преципітат хроматографували на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:3:0,2 (об.). У результаті було одержано 4,3 цільового продукту з т. пл.=150°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,6-2,2:u.c.:12H; 2,25:s:3H; 2,62:mt:2H; 3,63:s:6H; 6,68:d:2H; 6,88:s:1H; 7,03-7,43:u.c.:2H; 7,58:s:1H; 8,05:dd:1H; 8,28:d:1H; 12,4 :bs:1H.

В) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-(4-аміно-2-метилфеніл)-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Суміш із 4,2г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 0,5г нікелю Ренею® у 40мл метанолу і 2мл диметилформаміду гідрогенізували на протязі 4 годин при КТ і атмосферному тиску. Каталізатор відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили ефіром, а утворений преципітат осушили. У результаті було одержано 3,37г цільового продукту з т. пл.=205°C.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,42-2,1:u.c.:15H; 2,52:mt:2H; 3,57:s:6H; 5,1:bs:2H; 6,1:dd:1H; 6,22:d:1H; 6,42-6,68:u.c.:4H; 7,17-7,25:u.c.:2H.


С) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламінопропаноїл)аміно]-2-метилфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Суміш із 0,3мл гідрохлориду 3-діетиламінопропаноїлової кислоти і 3мл SOCl<sub>2</sub> в 6мл дихлорметану витримали при 35°C на протязі 45 хвилин і потім концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид додали до розчину 0,87г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 0,157мл триетиламіну у 5мл дихлорметану. Суміш концентрували у вакуумі, а залишок хроматографували на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:5:0,5 (об.). У результаті було одержано 0,5г цільового продукту з т. пл.=190°C.

ЯМР: 1,28:t:6H; 1,6-2,2:u.c.:15H; 2,5-3,2:u.c.:10H; 3,6:s:6H; 6,63:d:2H; 6,75:s:1H; 7,05:d:1H; 7,28-7,48:u.c.:3H; 7,55:d:1H; 10,18:s:1H.

#### ПРИКЛАД 75

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(1-піперидил)пропаноїл]аміно]-2-метилфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $R_1 = 4\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{-N}$   ;  $R_2=2\text{-Me}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{Me}$ ; AA(OH)=2-карбоксі-2-адамантил)

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 74, етап С, із 0,1г 3-(1-піперидил)пропанової кислоти і 1мл  $\text{SOCl}_2$  у 2мл дихлорметану. Далі були використані 0,337г сполуки, одержаної на етапі В Прикладу 74, і 0,17мл триетиламіну у 5мл дихлорметану. У результаті було одержано 0,2г цільового продукту з т. пл.  $240^\circ\text{C}$ .

ЯМР: 1,22-2,1:u.c.:21H; 2,22-2,38:u.c.:10H; 3,58:s:6H; 6,5:d:2H; 6,6:s:1H; 6,9:d:1H; 7,18-7,3:u.c.:3H; 7,38:d:1H; 10,1:s:1H.

#### ПРИКЛАД 76

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламіно)пропаноїламіно]-2-ізобутилфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота


(I:  $\text{R}_1=4\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{Net}_2$ ;  $\text{R}_2=2\text{-iBu}$ ;  $\text{R}_3=\text{H}$ ;  $\text{R}_4=\text{Me}$ ;  $\text{AA}(\text{OH})=2\text{-карбокси-2-адамантил}$ )

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 68, із 0,15г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.52, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  у 2мл дихлорметану з одного боку і 0,084г сполуки В і 0,21мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу і 0,79мл триетиламіну з другого боку. У результаті було одержано 0,014г цільового продукту з т. пл.  $180\text{-}200^\circ\text{C}$ .

ЯМР: 0,75:d:6H; 1,15:t:6H; 1,4-2,25:u.c.:15H; 2,5:s:2H; 2,8:t:2H; 3,1:qr:4H; 3,3:t:2H; 3,55:s:6H; 6,5:d:2H; 6,6:s:1H; 6,8-7,6:u.c.:5H; 10,3:s:1H.

#### ПРИКЛАД 77

2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[3-(діетиламіно)пропанотаміно]-2-циклопентилфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

(I:  $\text{R}_1=4\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{Net}_2$ ;  $\text{R}_2=2\text{-}$   ;  $\text{R}_3=\text{H}$ ;  $\text{R}_4=\text{Me}$ ;  $\text{AA}(\text{OH})=2\text{-карбокси-2-адамантил}$ )

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 68, із 0,32г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.54, і 2мл  $\text{SOCl}_2$  у 5мл дихлорметану з одного боку і 0,17г сполуки В і 0,42мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл ацетонітрилу і 0,154мл триетиламіну з другого боку. У результаті було одержано 0,035г цільового продукту з т. пл.  $175\text{-}185^\circ\text{C}$ .

ЯМР ( $\text{DMSO}+\text{TFA}$ ): 1,1-2,55:u.c.:26H; 2,5-2,75:u.c.:5H; 3,15:mt:4H; 3,35:mt:2H; 3,62:s:6H; 6,55:d:2H; 6,65:s:1H; 7,03:d:1H; 7,25:t:1H; 7,35:dd:1H; 7,55:d:1H.

#### ПРИКЛАД 78

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-(2-діетиламіноетил)карбамоїл]-3-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $\text{R}_1=4\text{-CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $\text{R}_2=3\text{-iPr}$ ;  $\text{R}_3=\text{H}$ ;  $\text{R}_4=\text{Me}$ ;  $\text{AA}(\text{OH})=2\text{-карбокси-2-адамантил}$ )

Суміш із 0,36г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.55, і 5мл  $\text{SOCl}_2$  у 15мл хлороформу перемішували на протязі ночі при КТ. Суміш концентрували у вакуумі, залишок вилучили толуолом, і суміш знову концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином хлорангідрид використовувався без подальшої обробки. Окремо суміш із 0,123г сполуки В і 0,315мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 10мл ацетонітрилу нагрівали до стану дефлегмації на протязі 30 хвилин. Цей розчин додали до розчину одержаного хлорангідриду у 15мл ацетонітрилу, і суміш нагрівали до дефлегмації на протязі 3 годин. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили 15мл  $\text{MeOH}$  і 5мл води, і суміш перемішали 2 години при кімнатній температурі. Далі її концентрували у вакуумі, залишок вилучили хлороформом, органічну фазу промили водою і просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарили у вакуумі. Після кристалізації у хлороформі було одержано 0,35г цільового продукту з т. пл.  $210^\circ\text{C}$  (розклад). (Продукт кристалізувався з 1 моль хлороформу).

#### ПРИКЛАД 79

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(2-аміноацетиламіно)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонової кислоти

(I:  $\text{R}_1=4\text{-NHCOCH}_2\text{NH}_2$ ;  $\text{R}_2, \text{R}_3=-(\text{CH}_2)_4-$ ;  $\text{R}_4=\text{Me}$ ;  $\text{AA}(\text{OH})=2\text{-карбокси-2-адамантил}$ )

А) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Цю сполуку одержали способом, описаним у Прикладі 15, із 4г сполуки, одержаної в розділі Препарат 4.56, і 20мл  $\text{SOCl}_2$  в 20мл дихлорметану. Далі використовували 2,74г сполуки В і 6,86мл біс(триметилсиліл)ацетаміду в 20мл ацетонітрилу і 0,8мл триетиламіну. Після концентрації у вакуумі залишок вилучили етанолом, а утворений преципітат осушили. Преципітат вилучили у метанолі, осушили і промили ефіром. У результаті було одержано 5,8г цільового продукту.

ЯМР ( $\text{DMSO}+\text{TFA}$ ): 1,5-2,25:u.c.:16H; 2,42-2,65:u.c.:4H; 2,8:mt:2H; 3,6:s:6H; 6,61:d:2H; 6,75:s:1H; 7,06:d:1H; 7,3:t:1H; 7,4:s:1H; 7,65:d:1H.

В) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Суміш із 3г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 0,5г нікелю Ренею® у 200мл диметилформаміду гідрогенізували при КТ і атмосферному тиску. Каталізатор відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок вилучили водою, і утворений преципітат осушили. Після просушування було одержано 2,16г цільового продукту.

ЯМР ( $\text{DMSO}+\text{TFA}$ ): 1,42-2,2:u.c.:16H; 2,3-2,8:u.c.:6H; 3,6:s:6H; 6,55:d:2H; 6,7:s:1H; 6,98:d:1H; 7,12:d:1H; 7,25:t:1H.

С) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[2-трет-бутоксикарбоніламіно]ацетиламіно]-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамантанкарбонова кислота

Суміш із 0,3г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 0,258мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 2мл толуолу витримали на протязі 1 години при  $60^\circ\text{C}$ . Після охолодження до КТ додали 0,64мл Вос-гліцин-N-карбоксангідриду і 0,006мл N-метилморфоліну, і суміш перемішували на протязі ночі при КТ. Далі до неї додали буферний розчин рН 4, суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу просушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі Н з елюванням сумішшю

DCM/MeOH у співвідношенні від 100:1 до 100:5 (об.). У результаті було одержано 0,14 цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,32:s:9H; 1,45-2,12:u.c.:16H; 2,35-2,6:u.c.:6H; 3,55:s:6H; 3,65:s:2H; 6,5:d:2H; 6,62:s:1H; 6,83:d:1H; 7,13-7,3:u.c.:3H.

Д) Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(2-аміноацетиламіно)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

Суміш із 0,14г сполуки, одержаної на попередньому етапі, і 5мл концентрованої соляної кислоти у 5мл MeOH перемішали на протязі 30 хвилин при КТ. Потім до неї додали воду, і утворений преципітат осушили. Після просушування було одержано 0,06г цільового продукту з т. пл.=220°C.

ЯМР:1,59-2,5: u.c.:16H; 2,42-2,75:u.c.:6H; 3,7:s:6H; 3,88:mt:2H; 6,68:d:2H; 6,75:s:1H; 6,95:d:1H; 7,2-7,48:u.c.:3H; 8,2:mt:1H; 9,85:s:1H; 12,4:bs:1H.

#### ПРИКЛАД 80

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[3-діетиламінопропаноїл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-і-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,16г гідрохлориду 3-діетиламінопропаноїл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідро-і-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти і 2мл SOCl<sub>2</sub> у 2мл дихлорметану витримали на протязі 1 години при 40°C. Потім її концентрували у вакуумі, залишок вилучили дихлорметаном, і суміш при КТ додали до розчину 0,5г сполуки, одержаної на етапі В Прикладу 79, і 0,124мл триетиламіну у 3мл дихлорметану. Після перемішування на протязі ночі при КТ до суміші додали воду, суміш екстрагували дихлорметаном, органічні фази просушили над MgSO<sub>4</sub>, і розчинник випарили у вакуумі. Залишок хроматографічно обробили на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH у співвідношенні 100:3 (об.). У результаті було одержано 0,11г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,21:t:6H; 1,41-2,2:u.c.:16H; 2,35-2,7:u.c.:6H; 2,84:t:2H; 3,01-3,12:u.c.:4H; 3,35:t:2H; 3,6:s:6H; 6,55:d:2H; 6,7:s:1H; 6,9:d:1H; 7,12-7,3:u.c.:2H.

#### ПРИКЛАД 81

Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(2-аміноетилсульфоніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

(I: R<sub>1</sub>=4-NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>=Me; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

А) Калійна сіль 2-фталімідетансульфокислоти

Цю сполуку і сполуку етапу В) одержали способом, описаним в [J. Am. Chem. Soc, 1947,69, 1393-1401].

Суміш із 30г тауріну, 25г ацетату калію і 90мл оцтової кислоти витримали у стані дефлегмації на протязі 10 хвилин і потім додали 37,8г фталевого ангідриду. Суміш підіріли до стану дефлегмації на протязі 2,5 годин, потім профільтрували, і одержаний продукт промили AcOH і потім 2-пропанолом. Далі його промили ефіром і просушили у вакуумі, одержавши 59,14г цільового продукту.

В) Хлорид 2-фталімідетансульфокислоти

60г сполуки, одержаної на етапі А), в 300мл толуолу нагрівали до стану дефлегмації на протязі 1 години при наявності 30,7г пентахлориду фосфору. Потім ще додали 30,7г пентахлориду фосфору, і дефлегмацію продовжили ще 90 хвилин. До реакційного середовища додали 280г льоду, суміш перемішали, нерозчинну речовину відфільтрували і промили водою з льодом. Залишок просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> і рекристалізували у дихлоретані, одержавши 32г цільового продукту з т. пл.=160°C.

С) 2-[5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-(2-фталімідетансульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

Суміш із 0,5г сполуки, одержаної у Прикладі 79 на етапі В, 0,43мл біс(триметилсиліл)ацетаміду і 5мл ацетонітрилу перемішували на протязі 1 години при 70°C. Після природного охолодження суміші до КТ до неї додали 0,63г сполуки, одержаної на етапі В, і 0,30мл триетиламіну. Через 2 години перемішування при КТ суміш підкислили 10%-м розчином соляної кислоти. Потім її профільтрували, і залишок просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, одержавши 0,9г цільового продукту у сирій формі. Далі його рекристалізували в 100% етанолі і обезбарвили на тваринному вугіллі в дихлорметані. Одержаний продукт хроматографічно обробили на силікагелі Н з елююванням сумішшю DCM/MeOH/вода у співвідношенні 100:2:0,2 (об.). У результаті було одержано 0,28г цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,45-2,15:u.c.:16H; 2,4-2,6:u.c.:4H; 2,75:mt:2H; 3,48:s:6H; 3,95-4,15:u.c.:4H; 6,46:d:1H; 6,75:s:1H; 6,9:d:1H; 7,1-7,3:u.c.:2H; 7,7-7,85:u.c.:4H.

Д) Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-(2-аміноетилсульфоніламіно)-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил]-3-піразолілкарбоніламіно]-2-адамantanкарбонової кислоти

Суміш із 0,24г сполуки, одержаної на попередньому етапі, 2мл 95%-го етанолу і 23 мкл гідрату гідразину нагрівали до стану дефлегмації на протязі 2 годин. Реакційне середовище розділили метанолом, кристали відфільтрували і нагріли до дефлегмації у воді, суміш відфільтрували у нагрітому стані. Одержані кристали просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Далі їх повторно розчинили у метанолі, до розчину додали солянокислого ефіру, суміш випарили до сухого стану, а залишок вилучили ефіром і пентаном. Потім суміш відфільтрували і у результаті одержали 60 мг цільового продукту.

ЯМР (DMSO+TFA): 1,48-2,18:u.c.:16H; 2,18-2,62:u.c.:4H; 2,7:mt:2H; 3,19:mt:2H; 3,41:mt:2H; 3,62:s:6H; 6,58:ci:1H; 6,7:s:1H; 6,82:d:1H; 7,08:d:1H; 7,28:t:1H; 7,39:s :1H.

#### ПРИКЛАД 82

(R)-2-Циклогексил-2-[5-(2,6-диметоксифент)-1-[4[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]оцтова кислота

(I: R<sub>1</sub>=4-CON(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)=(P)-(α-карбокси)циклогексилметил).

1,2г гідроксиду натрію у 20,2мл води змішали з 1,62г циклогексил-D-гліцилтрифторацетату. До суміші по краплях додали розчин 1,58г хлорангідриду, одержаного у Прикладі 1 на етапі А), у 40мл безводного тетрагідрофурану, і суміш поставили на 48 годин перемішування при КТ. Далі середовище концентрували, додали до нього льоду і відрегулювали pH на рівень 7 додаванням концентрованої соляної кислоти. Потім суміш відфільтрували, залишок промили водою, а потім пентаном і просушили у вакуумі. Одержаний продукт

ПРИКЛАД 83

Гідрохлорид (S)-2-циклогексил-2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолілкарбоніламіно]оцтової кислоти

Пдрохлорид

(I: R<sub>1</sub>=4-CON(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>=2-iPr; R<sub>3</sub>=H; R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>; AA(OH)-(3)-(α-карбокси)циклогексилметил).

### ПРИКЛАД 84

(I:  $R_1=4\text{-CON(Me)(CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3=\text{H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=9-карбоксибіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)

### ПРИКЛАД 85

(I:  $R_1=5\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$ ;  $R_2=2\text{-iPr}$ ;  $R_3\text{-H}$ ;  $R_4=\text{CH}_3$ ; AA(OH)=2-карбокси-2-адамантил)

Суміш із 0,55г сполуки В, 1,37мл біс(триметилсиліл)ацетаміду у 5мл ацетонітрилу і хлорангідрид у розчині і дихлорметану і 0,5мл триетиламіну нагріли і витримали до стану дефлегмації на протязі 1 години. Через 4 години перемішування при КТ суміш випарили до сухого стану, залишок перемішали з 10мл води, суміш трагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над  $MgSO_4$  і випарили до сухого стану, а залишок сталізували в ацетоні. У результаті було одержано 0,55г цільового продукту.

### ПРИКЛАД 86

Цю сполуку можна одержати також із сполуки за Прикладом 61 наступним чином. Суміш із 0,2г сполуки за прикладом 61, 0,33мл мурашиної кислоти і 0,11мл формальдегіду нагріли і витримали при 100°C на протязі 30 хв. Через 2 години витримання при КТ до суміші додали 1мл 2N розчин соляної кислоти, а потім метанол з метою розчинити смолу, що утворилася. Розчинники випарили, залишок вилучили вакуумом, і суміш нейтралізували 1.3N розчином гідроксиду натрію до pH 7 при охолодженні середовища на льоду. Далі суміш профільтрували, залишок сполоснули водою і потім просушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. У результаті було одержано 0,13г цільового продукту.

### ПРИКЛАД 87

У якості альтернативи нижче описано ще один спосіб одержання сполуки за Прикладом 1.

А) 2-(бензилоксикарбоніламіно)-2-адамантанкарбонова кислота

ЯМР (DMSO+TFA): 1,5:d:2H; 1,8:u.c.:6H; 2:t:4H; 2,4-2,5:u.c.:2H; 5:s:2H; 7,3:bs:5H.

В) Трет-бутиловий ефір 2-(Бензилоксикарбоніл)аміно-2-адамантанкарбонової кислоти

Для розчинення твердої фази до суміші додали 50 мкл концентрованої сірчаної кислоти, через 5 годин середовище охолодили, додали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$ , органічну фазу просушили над  $\text{MgSO}_4$  і випарили у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з елюванням сумішшю гексану з  $\text{AcOEt}$  у співвідношенні 80:20 (об.). У результаті було одержано 612 мг цільової сполуки.

$$\text{ЯМР (CDCl}_3\text{): } 1,4:\text{s}:9\text{H}; 1,5-1,9:\text{u.c.}:8\text{H}; 2:\text{t}:4\text{H}; 2,5:\text{s}:2\text{H}; 4,9:\text{s}:1\text{H}; 5,1:\text{s}:2\text{H}; 7,2-7,4:\text{u.c.}:5\text{H}.$$

С) Гідрохлорид трет-бутилового ефіру 2-аміно-2-адамантанкарбонової кислоти 600 мг продукту з попереднього етапу розчинили у 40мл етанолу, додали 150 мкл концентрованої соляної кислоти, потім 80 мг Pd/C, і середовище гідрогенізували. Через 1 годину каталізатор відфільтрували, а розчинник випарили. У результаті було одержано 503 мг цільового продукту.

ЯМР ( $CD_3OD$ ): 1,6:s:9H; 1,8-2:u.c.:8H; 2-2,2:u.c.:4H; 2,4:s:2H.

D) Метильний ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-[N'-метил-N'-(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

0,33г сполуки, одержаної в розділі Препарат 3.57, розчинили у 20мл гідрохлориду метанолу. Через 72 години перемішування були випарені розчинники. Одержаний гідрохлорид розчинили у 5мл дихлорметану, і до розчину додали 0,5мл триетиламіну і 150 мкл хлориду бензилоксикарбонілу. Через 1 годину реакційне середовище концентрували у вакуумі, а залишок хроматографували на силікагелі з елюванням сумішшю толуолу з ацетоном у співвідношенні від 80:20 до 70:30 (об.). У результаті було одержано 252 мг цільового продукту.

E) 5-(2,6-Диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-[N'-метил-N'-(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонова кислота

Сполуку, одержану на попередньому етапі (252мг), розчинили у 2,5мл діоксану і 90 мкл водного розчину гідроксиду калію (1 г/мл). Через 24 години перемішування середовище підкислили 1мл концентрованої соляної кислоти. Далі його екстрагували за допомогою AcOEt, а органічну фазу просушили над  $MgSO_4$  і одержали 236 мг цільової сполуки.

F) Трет-бутиловий ефір 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-[N'-метил-N'-(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбонової кислоти

Кислоту, одержану на попередньому етапі, розчинили у 2мл ацетонітрилу, до розчину додали 0,5мл тетрафториду вуглецю і 158 мг трифенілфосфіну. Одержану таким чином суміш перемішували на протязі 2 годин.

110мг сполуки, одержаної на етапі С), і 100 мкл триетиламіну додали до утвореного таким чином хлорангідриду. Гідрохлорид триетиламіну преципітував, і суміш перемішували 15 хвилин. Після додавання води суміш екстрагували дихлорметаном, органічну фазу просушили над  $MgSO_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з елюванням сумішшю толуол/ацетон у співвідношенні 80:20 (об.). У результаті було одержано 323 мг цільового продукту.

G) Гідрохлорид трет-бутилового ефіру 5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-[N'-метиламіно]пропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбоніламіно]2-адамантанкарбонової кислоти

Суміш, яка містила сполуку, одержану на попередньому етапі (323 мг), 2 мг Pd/C і 40 мкл концентрованої соляної кислоти у 15мл етанолу перемішували на протязі 24 годин в атмосфері водню. Каталізатор відфільтрували, і фільтрат випарили у вакуумі. Середовище вилучили ефіром і перемішали. Утворений преципітат білого кольору відфільтрували, одержавши 190 мг цільового продукту.

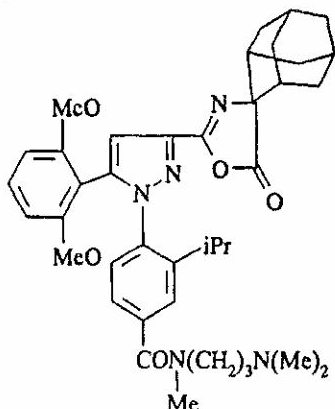
ЯМР ( $CD_3OD$ ): 1,1:d:6H; 1,5:s; 9H; 0,7-1,9:u.c.:8H; 2,2-2,3:u.c.:6H; 2,6:s:2H; 2,7-2,9:q+s:4H; 3:s:3H; 3,1:t:2H; 3,7:s+mt:8H; 6,6:d:2H; 6,8:s:1H; 7,2-7,6:u.c.:5H.

H) Гідрохлорид 2-[5-(2,6-диметоксифеніл)-1-[4-[N-метил-N-(3-диметиламінопропіл]карбамоїл]-2-ізопропілфеніл]-3-піразолкарбоніламіно]2-адамантанкарбонової кислоти

Сполуку, одержану на попередньому етапі (190 мг), суспендували у 50 мкл ацетонітрилу і до суспензії додали 0,5мл розчину метилйодиду у толуолі (89 мкл метилйодиду у 100мл толуолу) і 7 мг карбонату срібла. Нерозчинну речовину відфільтрували, і розчинник випарили у вакуумі. Середовище вилучили 2мл мурашиної кислоти і 0,2мл концентрованої соляної кислоти і перемішували протягом ночі. Після випарювання у вакуумі і розтирання у порошок в ефірі було одержано 90 мг цільового продукту.

ПРИКЛАД 88

Оксазолон сполуки за Прикладом 1':



Розчин 0,23г сполуки за Прикладом 1' перемішали на протязі 4 годин 30 хвилин у 2мл дихлорметану і 0,5мл оцтового агідриду. Розчин випарили у вакуумі, і залишок розтерли у порошок у пентані, відфільтрували і просушили, одержавши 230 мг цільового оксазолону з т. пл. - 129°С (розклад).

ІЧ-спектр: 1800  $cm^{-1}$ .

Масспектр: M:667,9.

ЯМР: 1:d:6H; 1,5-1,9:u.c.:8H; 2:bs:8H; 2,1-2,5:u.c.:6H; 2,65:qt:1H; 2,9 і 3:2s:3H; 3,1:mt:2H; 3,4:mt:2H; 3,65:s:6H; 6,6:d:2H; 6,9:s:1H; 7,1-7,4:u.c.:4H.