

Даний винахід відноситься до інгібіторів натрій-водневого обмінника (антипортера) типу 1 (НВО-1), фармацевтичних композицій, що містять такі інгібітори, і використанню таких інгібіторів для лікування, наприклад, ішемії, зокрема, ішемічного ушкодження міокарда у ссавців, включаючи людей, пов'язаного з операцією.

Ішемічне ушкодження міокарда може відбуватися у амбулаторного пацієнта, а також в перед- та післяопераційний період і може в результаті призводити до раптової смерті, інфаркту міокарда або застійної серцевої недостатності. У медицині існує незадоволена потреба запобігти або звести до мінімуму ішемічне ушкодження міокарда, зокрема, інфаркт міокарда в період до, під час або після хірургічного втручання. Така терапія, як очікується, буде зберігати життя пацієнтів і зменшувати число госпіталізацій, підвищувати якість життя і знижувати загальні витрати на лікування пацієнтів із високим ризиком.

Фармакологічний кардіозахист повинен знижувати число випадків і прогресування інфаркту та дисфункції міокарда, що відбуваються в умовах хірургічних відділень (до і після операції). Крім зниження ушкодження міокарда і поліпшення постішемічної функції міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця, кардіозахист повинен також знижувати число випадків серцевих захворювань і смертності, пов'язаної з інфарктом і дисфункцією міокарда у пацієнтів "групи ризику" (таким, як пацієнти віком більше 65 років, які не переносять фізичне навантаження, які мають захворювання серцевих артерій, цукровий діабет, гіпертензію), яким необхідно хірургічне втручання не на серці.

Механізм(и), відповідальний(і) за ушкодження міокарда, які спостерігаються після ішемії і відновлення кровотоку (реперфузії), зрозумілі не повністю.

У ряді публікацій розкрито використання гуанідинових похідних, які можуть застосовуватися для лікування, наприклад, аритмій.

У патенті США №5698581, виданому 16 грудня 1997 (EP 676395 A2, опублікована в 1995), розкриваються деякі заміщені N-гетероарилгуанідини як інгібітори системи обмінного транспорту (Na^+/H^+), застосовні для лікування, наприклад, аритмій.

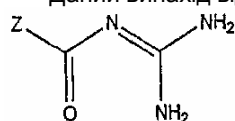
У заявці EP 803501 A1, опублікованій 10 жовтня 1997, розкриваються похідні гуанідину, придатні в якості інгібіторів обміну (Na^+/H^+).

У WO 94/26709 розкриті гуанідинові похідні як інгібітори обміну (Na^+/H^+) у клітинах.

У заявці PCT/JP97/04650, опублікованій 25 червня 1998г, розкривається N-[(заміщений п'ятичленний гетероарил)карбоніл]гуанідинові сполуки, що, як встановлено, можуть застосовуватися в якості інгібіторів обміну Na^+/H^+ і в результаті ефективні при лікуванні різних захворювань, таких як гіпертензія, аритмія, стенокардія, інфаркт міокарда, атеросклероз і ускладнення діабету.

Таким чином, у даній області існує явна потреба і продовжується безупинний пошук у відношенні лікування ішемії міокарда в перед- і післяопераційний період.

Даний винахід відноситься до сполуки формули I:



Формула I

його проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, де

Z приєднаний через атом вуглецю і являє собою п'ятичленне діазадинасичене кільце, яке має два сусідні атоми азоту, причому зазначене кільце необов'язково є моно-, ди- або тризаміщеним до трьох замісниками, незалежно обраними з R^1 , R^2 та R^3 ;

або

Z приєднаний через атом вуглецю і являє собою п'ятичленне, триазадинасичене кільце, причому зазначене кільце необов'язково є моно- або дизаміщеним до трьох замісниками, числом до двох, незалежно обраними з R^4 та R^5 ;

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 , кожний незалежно, обрані з водню, гідрокси($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілу, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілу, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілтіо, ($\text{C}_3\text{-C}_4$)циклоалкілу, ($\text{C}_3\text{-C}_7$)циклоалкіл($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілу, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілу, моно-N- або ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілкарбамоїлу, M або M($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілу, причому будь-який із попередніх ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкільних залишків необов'язково має від одного до дев'яти атомів фтору; зазначені ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіл або ($\text{C}_3\text{-C}_4$)циклоалкіл необов'язково є моно- або дизаміщеними, незалежно, гідрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілтіо, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілсульфонілом, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілсульфонілом, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілом, моно-N- або ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілкарбамоїлу або моно-N- або ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіламіносальфонілом; і зазначений ($\text{C}_3\text{-C}_4$)циклоалкіл необов'язково має від одного до семи атомів фтору;

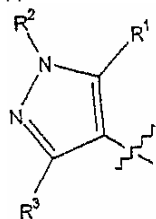
де M є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти- восьмичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно обраних із кисню, сірки та азоту, або біциклічним кільцем, що складається з двох конденсованих частково насичених кілець, повністю насичених або повністю ненасичених три- шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню;

причому зазначений M є необов'язково заміщеним по одному кільцю, якщо дана частина є моноциклічною, або по одному або обох кільцях, якщо дана частина є біциклічною, при атомі вуглецю або азоту до трьох замісниками, незалежно обраними з R^6 , R^7 і R^8 , де один із R^6 , R^7 та R^8 є, необов'язково, частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три- семичленним кільцем, яке необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно обраних із кисню, сірки та азоту, необов'язково заміщеним ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілом, і крім того, R^6 , R^7 і R^8 необов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкоксикарбоніл, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіл, форміл, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алканойл, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алканойлокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алканойламіно, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілсульфоніламідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або -ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілтіо, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілсульфініл, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіламіносальфоніл, ($\text{C}_2\text{-C}_4$)алкеніл, ($\text{C}_2\text{-C}_4$)алкініл або ($\text{C}_5\text{-C}_7$)циклоалкеніл,

де зазначені замісники R^6 , R^7 і R^8 , які представляють собою ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкіл, ($\text{C}_1\text{-$

C₄) алканол, (C₁-C₄) алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкіламіно або (C₃-C₇) циклоалкіл є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄) алкоксикарбонілом, (C₃-C₇) циклоалкілом, (C₁-C₄) алканоліом, (C₁-C₄) алканоліаміно, (C₁-C₄) алканоліокси, (C₁-C₄) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄) алкілсульфоніламідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, нітро, (C₁-C₄) алкілтіо, (C₁-C₄) алкілсульфінілом, (C₁-C₄) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкіламіноссульфонілом або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору.

Краща група сполук, позначена як група А, містить такі сполуки, що мають формулу I, як описано вище, де Z являє собою



де R¹ і R³, кожний незалежно, являють собою водень, (C₁-C₄) алкіл, (C₃-C₇) циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄) алкіл, причому зазначений (C₁-C₄) алкіл необов'язково заміщений атомами фтору у кількості від одного до дев'ятих, і зазначені замісники R¹ та R³ є необов'язково моно- або дизаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкілтіо, (C₁-C₄) алкілсульфінілом або (C₁-C₄) алкілсульфонілом; та

R² є незаміщеним (C₁-C₄) алкілом або (C₃-C₇) циклоалкілом; або R² являє собою феніл, феніл(C₁-C₄) алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, і зазначений замісник R², необов'язково моно-, ди- або три заміщений, незалежно, галогеном, (C₁-C₄) алкілом, (C₁-C₄) алкокси, гідрокси, (C₁-C₄) аоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄) алкіламіно, (C₁-C₄) алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначений (C₁-C₄) алкіл або (C₁-C₄) алкокси необов'язково заміщені атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращою серед групи сполук А, позначена як група В, містить ті сполуки, де

R¹ являє собою (C₁-C₄) алкіл або (C₃-C₇) циклоалкіл;

R² являє собою феніл, необов'язково моно- або дизаміщений і

R³ являє собою водень, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[1-(2-хлорфеніл)-5-метил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-метил-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-етил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-(2,6-дихлорфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин та

їхні фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі В, є сполуки, в яких

a. R² є 2-хлорфенілом, а

R¹ є метилом;

b. R² є 2-трифторметилфенілом, а

R¹ є метилом;

c. R² є фенілом, а

R¹ є етилом;

d. R² є 2-трифторметилфенілом, а

R¹ є циклопропілом;

e. R² є фенілом, а

R¹ є циклопропілом;

f. R² є 2,6-дихлорфенілом, а

R¹ є циклопропілом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, які є кращими серед сполук групи А, позначена як група С, містить ті сполуки, в яких

R¹ являє собою (C₁-C₄) алкіл або (C₃-C₇) циклоалкіл;

R² являє собою нафталініл, хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазініл, хіноксалініл, хіназолініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензодіоксаніл або бензодіоксоліл, причому зазначений замісник R² необов'язково монозаміщений; і

R³ є воднем, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[5-метил-1-(хінолін-6-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-метил-1-(нафталін-1-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі С сполук є сполуки, у яких

a. R² є нафталінілом, а

R¹ є метилом;

b. R² є 5-хінолінілом, а

R¹ є циклопропілом;

c. R² є 8-хінолінілом, а

R¹ є циклопропілом;

d. R² є 6-хінолінілом, а

R^1 є метилом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, які є кращими серед сполук групи А, позначена як група D, містить ті сполуки, у яких

R^1 є воднем;

R^2 є фенілом, необов'язково моно- або дизаміщеним, і

R^3 є (C_1 - C_4)алкілом або (C_3 - C_7)циклоалкілом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[3-метил-1-(нафталін-1-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[3-метил-1-(ізохінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращою сполукою в групі D є сполука, у якої

R^2 є фенілом і

R^3 є метилом, або його фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи А, позначена як група E, містить ті сполуки, у яких

R^1 є воднем;

R^2 являє собою нафталініл, хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензодіоксаніл або бензодіоксоліл, причому зазначений замісник R^2 необов'язково монозаміщений; і

R^3 є (C_1 - C_4)алкілом або (C_3 - C_7)циклоалкілом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі сполук E є сполуки, у яких

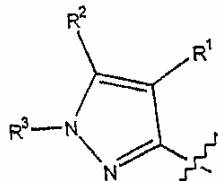
a. R^2 є 1-нафталінілом, а

R^3 є метилом;

b. R^2 є 5-ізохінолілолом, а

R^3 є метилом; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група F, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, де Z являє собою



R^1 являє собою водень, (C_1 - C_4)алкіл, (C_3 - C_7)циклоалкіл, феніл або феніл(C_1 - C_4)алкіл, причому зазначений (C_1 - C_4)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначені замісники R^1 необов'язково моно- або дизаміщені, незалежно, гідрокси, (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алкілсульфінілом або (C_1 - C_4)алкілсульфонілом; та R^2 і R^3 представляють собою, кожний незалежно, незаміщений (C_1 - C_4)алкіл або (C_3 - C_7)циклоалкіл; або R^2 і R^3 являють собою, кожний незалежно, феніл або феніл (C_1 - C_4)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначені замісники R^2 і R^3 є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси, гідрокси, трифторметокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіно, (C_1 - C_4)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C_1 - C_4)алкіл або (C_1 - C_4)алкокси необов'язково заміщені атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращою сполукою формули I є

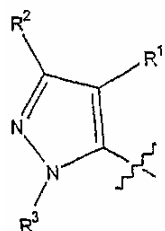
[4-метил-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоніл]гуанідин і його фармацевтично прийнятна сіль. Особливо кращою сполукою в групі сполук F є сполука, у якої

R^3 є фенілом;

R^1 є метилом і

R^2 є H, або його фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група G, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, у яких Z являє собою



де

R^1 і R^3 являють собою, кожний незалежно, водень, (C_1 - C_4)алкіл, (C_3 - C_7)циклоалкіл, феніл або феніл(C_1 - C_4)алкіл, причому зазначений (C_1 - C_4)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначені замісники R^1 і R^3 є необов'язково моно- або дизаміщеними, незалежно, гідрокси, (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алкілсульфінілом або (C_1 - C_4)алкілсульфонілом; і R^2 являє собою незаміщений (C_1 - C_4)алкіл або (C_3 - C_7)циклоалкіл; або R^2 являє собою феніл, феніл(C_1 - C_4)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шести членних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R^2 необов'язково моно-, ди або тризаміщений, незалежно, галогеном, (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкокси, гідрокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіно, (C_1 -

C₄)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкокси необов'язково заміщені одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи G, позначена як група H, містить такі сполуки, у яких

R¹ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄) циклоалкіл;

R² є фенілом, необов'язково моно- або дизаміщеним, і

R³ є воднем, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи G, позначена як група I, містить ті сполуки, у яких

R¹ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл;

R² являє собою нафталініл., хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензодіоксаніл або бензодіоксоліл, причому зазначений замісник R² необов'язково монозаміщений; і

R³ є воднем.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи G, позначена як група J, містить ті сполуки, у яких

R¹ є воднем,

R² є фенілом, необов'язково моно- або дизаміщеним, і

R³ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇) циклоалкіл.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[2-метил-5-феніл-2Н-піразол-3-карбоніл]гуанідин;

[2-метил-5-(нафталін-1-іл)-2Н-піразол-3-карбоніл]гуанідин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращою сполукою в групі сполук J є сполука, у якої

R² є фенілом і

R³ є метилом, або його фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи G, позначена як група K, містить ті сполуки, у яких

R¹ є воднем,

R² являє собою нафталініл, хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензодіоксаніл або бензодіоксоліл, причому зазначений замісник R² необов'язково монозаміщений; і

R³ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл, або їх фармацевтично прийнятні солі.

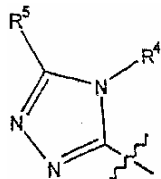
Особливо кращою сполукою в групі сполук K є сполука, у якої

R² є 1-нафталінілом і

R³ є метилом, і його фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група L, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, де

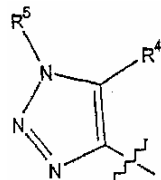
Z являє собою



R⁴ являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до десятих, зазначений замісник R⁴ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і R⁵ являє собою незаміщений (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл;

або R⁵ являє собою феніл, феніл(C₁-C₄)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R⁵ необов'язково моно-, ди або тризаміщений, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкокси необов'язково заміщені одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група M, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, у яких Z являє собою

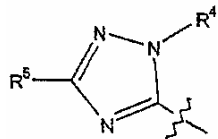


R⁴ являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл(C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначений замісник R⁴ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і R⁵ являє собою незаміщений (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл;

або R⁵ являє собою феніл, феніл (C₁-C₄)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R⁵ необов'язково моно-, ди або тризаміщений, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C₁-C₄)алкіл або

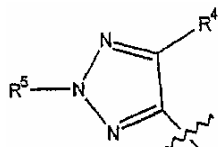
(C₁-C₄)алкокси необов'язково заміщені одним - дев'ятьма, атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група N, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, у яких Z являє собою



де R⁴ являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначений замісник R⁴ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і R⁵ являє собою незаміщений (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл; або R⁵ являє собою феніл, феніл (C₁-C₄)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R⁵ необов'язково моно-, ди- або тризаміщений, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкокси необов'язково заміщені одним - дев'ятьма, атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група O, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, у яких Z являє собою



R⁴ являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначений замісник R⁴ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і R⁵ являє собою незаміщений (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл;

або R⁵ являє собою феніл, феніл (C₁-C₄)алкіл, піридил або піримідиніл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R⁵ необов'язково моно-, ди- або тризаміщений, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або сульфонамідо, причому зазначені (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкокси необов'язково заміщені одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращою серед сполук групи O, позначена як група P, містить ті сполуки, у яких

R⁴ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл і

R⁵ являє собою феніл, необов'язково моно- або заміщений, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[5-метил-2-феніл-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-метил-2-(3-метоксифеніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин;

[2-(3-бромфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі сполук P є сполуки, у яких

a. R⁵ є фенілом і

R⁴ є метилом;

b. R⁵ є 3-метоксифенілом і

R⁴ є метилом;

c. R⁵ є 3-бромфенілом і

R⁴ є метилом;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи O, позначена як група Q, містить ті сполуки, у яких

R⁴ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл і

R⁵ являє собою нафталініл, хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензопіраніл, бензотіофеніл, бензодіоксаніл або бензодіоксоліл, причому зазначені замісники R⁵ необов'язково монозаміщені; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[2-(нафталін-1-іл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин;

[2-(ізохінолін-5-іл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-метил-2-(хінолін-5-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі сполук Q є сполуки, у яких

a. R⁵ є 1-нафталінілом і

R⁴ є метилом;

b. R⁵ є 5-ізохінолінілом і

R⁴ є метилом і

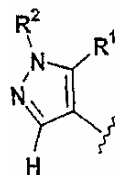
c. R⁵ є 5-хінолінілом і

R⁴ є метилом; або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до наступних сполук:
 5-метил-2-(5-хінолініл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,
 5-метил-2-(5-ізохінолініл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,
 2-(1-нафталініл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,
 етил 5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 етил 5-метил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 етил 5-метил-1-нафталініл-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 етил 5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 етил 5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 метил 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 н-бутил 1-(ізохінолін-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату,
 5-метил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 5-метил-1-нафталініл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти,
 1-(ізохінолін-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти або
 фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Краща група сполук, позначена як група R, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, у

яких Z являє собою



R^1 являє собою (C_3 - C_7)циклоалкіл, феніл або феніл(C_1 - C_4)алкіл, причому зазначений (C_3 - C_7)циклоалкіл необов'язково заміщений одним-трьма атомами фтору, і зазначений замісник R^1 необов'язково моно- або дизаміщений незалежно (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алкілсульфінілом або (C_1 - C_4)алкілсульфонілом; і

R^2 являє собою (C_1 - C_4)алкіл, (C_3 - C_4)циклоалкіл, М або М(C_1 - C_4)алкіл, причому будь-який із зазначених попередніх (C_1 - C_4)алкільних фрагментів необов'язково має від одного до дев'яти атомів фтору; зазначений (C_1 - C_4)алкіл або (C_3 - C_4)циклоалкіл необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алісільсульфінілом, (C_1 - C_4)алкілсульфонілом, (C_1 - C_4)алкілом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкілкарбамоїлом або моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіносульфонілом; і зазначений (C_3 - C_4)циклоалкіл необов'язково має від одного до семи атомів фтору;

де М є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти-восьмичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, або біциклічним кільцем, що складається з конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених три- - шестичленних кілець, узятих незалежно, що необов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню;

зазначений М необов'язково заміщений біля одного кільця, якщо дана частина є моноциклічною, або біля одного або обох кілець, якщо дана частина є біциклічною, при атомі вуглецю або азоту до трьох замісниками, незалежно обраними з R^6 , R^7 і R^8 , де один із R^6 , R^7 і R^8 є, необов'язково, частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три-семичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, необов'язково заміщеним (C_1 - C_4)алкілом, і додатково R^6 , R^7 і R^8 необов'язково представляють гідрокси, нітро, галоген, (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбоніл, (C_1 - C_4)алкіл, форміл, (C_1 - C_4)алканойл, (C_1 - C_4)алканойлокси, (C_1 - C_4)алканойламіно, (C_1 - C_4)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1 - C_4)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алкілсульфініл, (C_1 - C_4)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіносульфоніл, (C_2 - C_4)алкеніл, (C_2 - C_4)алкініл або (C_5 - C_7)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R^6 , R^7 і R^8 , що представляють собою (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_4)алкіл, (C_1 - C_4)алканойл, (C_1 - C_4)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіно або (C_3 - C_7)циклоалкіл, є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбонілом, (C_3 - C_7)циклоалкілом, (C_1 - C_4)алканойлом, (C_1 - C_4)алканойламіно, (C_1 - C_4)алканойлокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1 - C_4)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, нітро, (C_1 - C_4)алкілтіо, (C_1 - C_4)алкілсульфінілом, (C_1 - C_4)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C_1 - C_4)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщеними одним-дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращою сполукою формули I є сполука [1-(нафталін-1-іл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин або його фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращою серед сполук групи R, позначена як група S, містить ті сполуки, у яких

R^1 є циклопропілом, а

R^2 є 1-нафталінілом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращою серед сполук групи R, позначена як група Т, містить ті сполуки, у яких

R^1 є (C_3 - C_7) циклоалкілом, а

R^2 є п'яти- - шестичленним моноциклічним ароматичним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту,

причому зазначений R^2 необов'язково заміщений біля атома вуглецю або атома азоту повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти- - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два

гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки, азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом,

зазначене кільце R² є також необов'язково моно- або дизаміщеним незалежно при вуглеці або азоті гідроксилом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно необов'язково монозаміщені гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщений одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращою серед сполук групи Т, позначена як група U, містить ті сполуки, у яких

R¹ є циклопропілом, і

R² являє собою феніл, необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені замісники (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно необов'язково монозаміщені гідрокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщені одним - п'ятьма атомами фтору;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин або [5-циклопропіл-1-(2,6-дихлорфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Іншими особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[1-(2-хлор-4-метилсульфонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-бромфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-фторфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-4-метиламіносульфонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2,5-дихлорфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2,3-дихлорфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-5-амінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-5-аміносульфонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-5-метилсульфонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-хлор-5-диметиламіносульфонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2-трифторметил-4-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Особливо кращими сполуками в групі U є сполуки, в яких

a. R² є 2-хлор-4-метилсульфонілфенілом;

b. R² є 2-хлорфенілом;

c. R² є 2-трифторметил-4-фторфенілом;

d. R² є 2-бромфенілом;

e. R² є 2-фторфенілом;

f. R² є 2-хлор-5-метоксифенілом;

g. R² є 2-хлор-4-метиламіносульфонілфенілом;

h. R² є 2,5-дихлорфенілом;

i. R² є 2,3-дихлорфенілом;

j. R² є 2-хлор-5-амінокарбонілфенілом;

k. R² є 2-хлор-5-аміносульфонілфенілом;

l. R² є 2-фтор-6-трифторметилфенілом;

m. R² є 2-хлор-6-метилсульфонілфенілом;

n. R² є 2-хлор-5-диметиламіносульфонілфенілом

o. R² є 2-трифторметил-4-хлорфенілом; або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи R, позначена як група W, містить ті сполуки, у яких

R² являє собою п'яти- - шестичленне неароматичне гетероциклічне кільце, що містить один - два гетероатоми, обрані незалежно з азоту, сірки і кисню, або R² являє собою незаміщений (C₁-C₄)алкіл, незаміщений (C₃-C₇)циклоалкіл або феніл(C₁-C₄)алкіл, причому зазначений феніл(C₁-C₄)алкіл необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

причому зазначені замісники (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно

необов'язково монозаміщені гідрокси, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщені одним - п'ятьма, атомами фтору;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращими серед сполук групи R, позначена як група X, містить ті сполуки, у яких

R² являє собою біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню, причому зазначений замісник R² необов'язково заміщений при вуглеці або азоті до трьох замісниками, незалежно обраними з R⁶, R⁷ і R⁸, причому один із R⁶, R⁷ і R⁸ необов'язково є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три- -семичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з кисню, сірки або азоту, необов'язково заміщеним (C₁-C₄)алкілом, і крім того R⁶, R⁷ і R⁸ необов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіл, форміл, (C₁-C₄)алканоїл, (C₁-C₄)алканоїлокси, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфоніл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або (C₅-C₇)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R⁶, R⁷ і R⁸, що представляють собою (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканоїл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно або (C₃-C₇)циклоалкіл, є необов'язково монозаміщеними незалежно гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, (C₁-C₄)алканоїлом, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алканоїлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, нітро, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщені одним - дев'ятьма атомами фтору,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, що є кращими серед сполук групи X, позначена як група Y, містить ті сполуки, у яких

R¹ є (C₃-C₇) циклоалкілом і

R² є біциклічним кільцем, що складається з двох конденсованих п'яти та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню,

причому зазначене R² біциклічне кільце необов'язково монозаміщене при атомі вуглецю або атомі азоту повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти- - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом,

і зазначене R² біциклічне кільце також є необов'язково моно- або дизаміщеним незалежно в атома вуглецю або азоту гідроксом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканоїлом, (C₁-C₄)алканоїлокси, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканоїл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, необов'язково монозаміщені гідроксом, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканоїлом, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алканоїлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщені атомами фтору у кількості від одного до дев'яти,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи Y, позначена як група Z, містить ті сполуки, у яких

R¹ є циклопропілом, і

R² являє собою хіназолінільне, фталазінільне, хінолінільне, ізохінолінільне, циналінільне, бензодіоксанільне, хіноксалінільне, бензопіранільне, бензотіофенільне, бензодіоксолільне, бензімідазолільне, індазолільне, індолільне, бензотриазолільне, бензоксазолільне, бензизоксазолільне, бензотіазолільне, бензізотіазолільне, бензоксадіазолільне або бензотіадіазолільне кільце,

де зазначене R² біциклічне кільце є необов'язково моно- або дизаміщеним незалежно при атомі вуглецю або азоту гідроксил, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканоїлом, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені замісники (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно необов'язково монозаміщені гідроксил, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщені одним - п'ятьма атомами фтору;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи Z, позначена як група AA, містить ті сполуки, у яких

R² являє собою хінолінільне, ізохінолінільне, індазолільне або бензімідазолільне кільце,

причому зазначене R² біциклічне кільце необов'язково моно- або дизаміщене незалежно гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканоїламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-

N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси або (C₁-C₄)алкільний замісники необов'язково монозаміщені гідрокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщені атомами фтору в кількості від одного до п'яти;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин або

[5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Кращими солями безпосередньо попередньої сполуки є моно- або димезилатні солі.

Іншими особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[1-(8-бромхінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(6-хлорхінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(індазол-7-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(бензімідазол-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(1-ізохіноلیل)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[5-циклопропіл-1-(4-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Особливо кращими сполуками в групі AA є сполуки, у яких

a. R² є 8-бромхінолін-5-ілом;

b. R² є 6-хлорхінолін-5-ілом;

c. R² є індазол-7-ілом;

d. R² є бензімідазол-5-ілом;

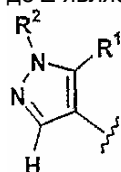
e. R² є 1-ізохінолілом;

f. R² є 4-хінолінілом;

або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Краща група сполук, позначена як група BB, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище,

де Z являє собою



R¹ являє собою (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначений замісник R¹ необов'язково моно- або дизаміщений незалежно (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і R² являє собою п'яти - шестичленне неароматичне гетероциклічне кільце, що містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню, або R² є незаміщеним (C₁-C₄)алкілом або незаміщеним (C₃-C₇)циклоалкілом; або R² являє собою феніл(C₁-C₄)алкіл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню, і зазначені замісники R² необов'язково заміщені при атомі вуглецю або азоту до трьох замісниками незалежно обраними з R⁶, R⁷ і R⁸, причому один із R⁶, R⁷ і R⁸ є необов'язково частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три - семичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, необов'язково заміщеним (C₁-C₄)алкілом, і крім того, R⁶, R⁷ і R⁸ необов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіл, форміл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфоніл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або (C₅-C₇)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R⁶, R⁷ і R⁸, що представляють собою (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно або (C₃-C₇) циклоалкіл, є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язковому заміщеними атомами фтору в кількості від одного до дев'яти,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи BB, позначена як група CC, містить ті сполуки, у яких

R¹ є (C₁-C₄)алкілом, і

R² являє собою біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з азоту, сірки і кисню,

причому зазначене біциклічне кільце R² є необов'язково монозаміщеним при атомі вуглецю або азоту повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом,

зазначене біциклічне кільце R² є також необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі

вуглецю або азоту гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканолілом, (C₁-C₄)алканолілокси, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканолі, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно є необов'язково монозаміщеними гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканолілом, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алканолілокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщеними атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи CC, позначена як група DD, містить ті сполуки, у яких R² являє собою хіназолінільне, фталазинільне, хінолінільне, ізохінолінільне, циналінільне, бензодіоксанільне, хіноксалінільне, бензопіранільне, бензотіофенільне, бензодіоксолільне, бензімідазолільне, індазолільне, індолільне, бензотриазолільне, бензоксазолільне, бензізоксазолільне, бензотіазолільне, бензізотіазолільне або бензотіадіазолільне кільце,

де зазначене R² біциклічне кільце є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, гідроксиллом, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені замісники (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно необов'язково монозаміщені гідроксиллом, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщені атомами фтору в кількості від одного до п'яти;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

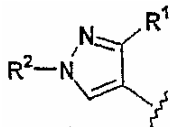
- [1-(індазол-6-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(індазол-5-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(бензімідазол-5-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(1-метилбензімідазол-6-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(5-хінолініл)-5-н-пропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(5-хінолініл)-5-ізопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [5-етил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(2-метилбензімідазол-5-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(1,4-бензодіоксан-6-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(бензотриазол-5-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(3-хлоріндазол-5-іл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [1-(5-хінолініл)-5-бутил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [5-пропіл-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
 - [5-ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;
- або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Особливо кращими сполуками в групі DD є сполуки, у яких

- a. R¹ є етилом, і
R² являє собою індазол-6-іл;
- b. R¹ є етилом, і
R² являє собою індазол-5-іл;
- c. R¹ є етилом, і
R² являє собою бензімідазол-5-іл;
- d. R¹ є етилом, і
R² являє собою 1-метилбензімідазол-6-іл;
- e. R¹ є н-пропілом, і
R² являє собою 5-хінолініл;
- f. R¹ є ізопропілом, і
R² являє собою 5-хінолініл;
- g. R¹ є етилом, і
R² являє собою 6-хінолініл;
- h. R¹ є етилом, і
R² являє собою 2-метилбензімідазол-5-іл;
- i. R¹ є етилом, і
R² являє собою 1,4-бензодіоксан-6-іл;
- j. R¹ є етилом, і
R² являє собою бензотриазол-5-іл;
- k. R¹ є етилом, і
R² являє собою 3-хлоріндазол-5-іл;
- l. R¹ є бутилом, і
R² являє собою 5-хінолініл;
- m. R¹ є н-пропілом, і
R² являє собою 6-хінолініл;
- n. R¹ є ізопропілом, і
R² являє собою 6-хінолініл;

або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Краща група сполук, позначена як група EE, містить ті сполуки, що мають формулу I, подану вище, у яких Z являє собою



R¹ являє собою (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений атомами фтору в кількості від одного до дев'яти, зазначений замісник R¹ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом або (C₁-C₄)алкілсульфонілом; і

R² являє собою п'яти- та/або шестичленне неароматичне гетероциклічне кільце, що містить один - два гетероатоми, незалежно обраних з азоту, сірки і кисню, або R² є незаміщеним (C₁-C₄)алкілом або незаміщеним (C₃-C₇) циклоалкілом; або R² являє собою феніл (C₁-C₄)алкіл або біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно обраних з азоту, сірки і кисню, зазначені замісники R² необов'язково заміщені при атомі вуглецю або азоту, до трьох замісниками, незалежно обраними з R⁶, R⁷ і R⁸, де один із R⁶, R⁷ і R⁸ є необов'язково частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три - семичленним кільцем, що необов'язково містить один - три гетероатоми, незалежно обраних із кисню, сірки та азоту, необов'язково заміщеним (C₁-C₄)алкілом, і, крім того, R⁶, R⁷ і R⁸ необов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіл, форміл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфоніл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або (C₅-C₇)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R⁶, R⁷ і R⁸, що представляють собою (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно або (C₃-C₇)циклоалкіл є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, нітро, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом, або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи EE, позначена як група FF, містить ті сполуки, у яких

R¹ є (C₁-C₄)алкілом, і

R² являє собою біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно обраних з азоту, сірки і кисню,

причому зазначене біциклічне кільце R² є необов'язково монозаміщеним при атомі вуглецю або азоту повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, незалежно обраних із кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом,

зазначене R² біциклічне кільце є також необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю або азоту гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом, або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи FF, позначена як група GG, містить ті сполуки, у яких

R² являє собою хіназолінільне, фталазінільне, хінолінільне, ізохінолінільне, циналінільне, бензодіоксанільне, хіноксалінільне, бензопіранільне, бензотіофенільне, бензодіоксолільне, бензімідазолільне, індазолільне, індолільне, бензотриазолільне, бензоксазолільне, бензизоксазолільне, бензотіазолільне, бензізотіазолільне, бензоксадіазолільне або бензотіадіазолільне кільце,

причому зазначене біциклічне кільце R² є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно замісники є, необов'язково, монозаміщеними гідрокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносальфонілом, або необов'язково заміщеними одним - п'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками формули I є наступні сполуки:

[1-(індазол-7-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[1-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин;

[3-метил-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин або їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо кращими сполуками в групі сполук GG є сполуки, у яких

a. R¹ є метилом, і

R² являє собою індазол-7-іл;

b. R¹ є метилом, і

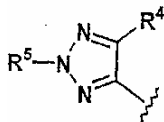
R² являє собою 2,1,3-бензотіадіазол-4-іл;

c. R¹ є метилом, і

R² являє собою хінолін-5-іл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група HH, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, де Z являє собою



R⁴ являє собою (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇) циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл необов'язково заміщений одним - дев'ятьма атомами фтору, зазначений замісник R⁴ необов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл або (C₁-C₄)алкілсульфоніл; і R⁵ є п'яти - шестичленним неароматичним гетероциклічним кільцем, яке містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню, або R⁵ є незаміщеним (C₁-C₄)алкілом або (C₃-C₇) циклоалкілом; або R⁵ є феніл (C₁-C₄)алкілом або біциклічним кільцем, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять один - чотири гетероатоми, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню, причому зазначені замісники R⁵ необов'язково заміщені при атомі вуглецю або азоту до трьох замісниками, незалежно обраними з R⁶, R⁷ і R⁸, де один із R⁶, R⁷ і R⁸ є необов'язково частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три - семичленним кільцем, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно обраних з атомів кисню, сірки та азоту, необов'язково заміщеним (C₁-C₄)алкілом, і, крім того, R⁶, R⁷ і R⁸ необов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіл, форміл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамід, (C₁-C₄)алкілсульфонамід, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфоніл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або (C₃-C₇)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R⁶, R⁷ і R⁸, що представляють собою (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно або (C₃-C₇)циклоалкіл є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамід, (C₁-C₄)алкілсульфонамід, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, нітро, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи HH, позначена як група II, містить ті сполуки, у яких

R⁴ є (C₁-C₄)алкілом, і

R⁵ являє собою біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню,

причому зазначене біциклічне кільце R⁵ є необов'язково моно заміщеним при атомі вуглецю повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з атомів кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом,

зазначене біциклічне кільце R⁵ є також необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю або азоту гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамід, (C₁-C₄)алкілсульфонамід, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканойл, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканойлом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-C₄)алканойлокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамід, (C₁-C₄)алкілсульфонамід, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи II, позначена як група JJ, містить ті сполуки, у яких

R⁵ являє собою хіназолінільне, фталазинільне, хінолінільне, ізохінолінільне, циналінільне, бензодіоксанільне, хіноксалінільне, бензопіранільне, бензотіофенільне, бензодіоксолільне, бензімідазолільне, індазолільне, індолільне, бензотриазолільне, бензоксазолільне, бензізоксазолільне, бензотіазолільне, бензізотіазолільне, бензоксадіазолільне або бензотіадіазолільне кільце,

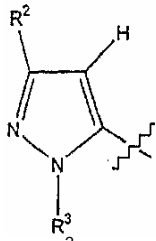
де зазначене біциклічне кільце R⁵ є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканойламіно, (C₁-

C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкільні, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно замісники є не обов'язково монозаміщеними гідрокси, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом, або не обов'язково заміщеними одним - п'ятьма атомами фтору;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Краща група сполук, позначена як група КК, містить ті сполуки, що мають формулу I, як описано вище, де Z являє собою



R² являє собою (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, M або M(C₁-C₄)алкіл, причому будь-який з вищевказаних (C₁-C₄)алкільних залишків не обов'язково містить від одного до дев'яти атомів фтору; зазначений (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл не обов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, (C₁-C₄)алкілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом; і зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл не обов'язково містить від одного до семи атомів фтору;

де M є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти- -восьмичленним кільцем, що не обов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно обраних із кисню, сірки та азоту, або біциклічним кільцем, що складається з двох конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених три- - шестичленних кілець, узятих незалежно, що не обов'язково містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню;

причому зазначене M є не обов'язково заміщеним по одному кільцю, якщо дана частина є моноциклічною, або по одному або обом кільцям, якщо дана частина є біциклічною, при атомі вуглецю або азоту до трьох замісниками, незалежно обраними з R⁶, R⁷ і R⁸, де один із R⁶, R⁷ і R⁸ є не обов'язково частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим три - семичленним кільцем, що не обов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно обраних з кисню, сірки та азоту, не обов'язково заміщеного (C₁-C₄)алкілом, і крім того, R⁶, R⁷ і R⁸ не обов'язково являють собою гідрокси, нітро, галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіл, форміл, (C₁-C₄)алканол, (C₁-C₄)алканоліокси, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфоніламідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфініл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфоніл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або (C₅-C₇)циклоалкеніл,

де зазначені, замісники R⁶, R⁷ і R⁸, що представляють собою (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканол, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно або (C₃-C₇) циклоалкіл є не обов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₃-C₇)циклоалкілом, (C₁-C₄)алканолілом, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алканоліокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіл аміно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, тіолом, нітро, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або не обов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору; і

R³ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₃-C₇) циклоалкіл, феніл або феніл (C₁-C₄)алкіл, причому зазначений (C₁-C₄)алкіл не обов'язково заміщений одним - дев'ятьма атомами фтору, зазначений замісник R³ не обов'язково моно- або дизаміщений, незалежно, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або (C₁-C₄)алкілом, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи КК, позначена як група LL, містить ті сполуки, у яких

R³ є (C₁-C₄)алкілом;

R² являє собою феніл, причому зазначений феніл не обов'язково монозаміщений при атомі вуглецю повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що не обов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, і зазначене кільце не обов'язково монозаміщене (C₁-C₄)алкілом;

зазначене кільце R² є також не обов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю гідрокси, галогеном, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алканолілом, (C₁-C₄)алканоліокси, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, ціано, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алканол, (C₁-C₄)алкілтіо, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно є не обов'язково монозаміщеними гідрокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом, (C₁-C₄)алканолілом, (C₁-C₄)алканоліламіно, (C₁-C₄)алканоліокси, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C₁-C₄)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфінілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіносульфонілом або не обов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи КК, позначена як група ММ, містить ті сполуки, у яких R^3 є (C_1-C_4) алкілом;

R^2 є біциклічним кільцем, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно,

причому зазначене біциклічне кільце R^2 є, необов'язково, монозаміщеним при атомі вуглецю повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, яке містить, необов'язково, один - два гетероатоми, обраних незалежно з кисню, сірки та азоту, і зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C_1-C_4) алкілом;

зазначене біциклічне кільце R^2 є також моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю гідрокси, галогеном, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, ціано, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алканойл, (C_1-C_4) алкілтіо, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно є необов'язково монозаміщеними гідрокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи КК, позначена як група NN, містить ті сполуки, у яких

R^3 є (C_1-C_4) алкілом;

R^2 являє собою п'яти - шестичленне моноциклічне ароматичне кільце, що містить один -два гетероатоми, обраних незалежно з атомів кисню, сірки та азоту,

причому зазначене кільце R^2 є необов'язково монозаміщеним при атомі вуглецю повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних незалежно з атомів кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C_1-C_4) алкілом,

зазначене кільце R^2 є також необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю або азоту гідрокси, галогеном, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, ціано, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алканойл, (C_1-C_4) алкілтіо, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно є необов'язково монозаміщеними, незалежно, гідрокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору, або їх фармацевтично прийнятні солі,

Група сполук, яка є кращою серед сполук групи КК, позначена як група ОО, містить ті сполуки, у яких

R^3 є (C_1-C_4) алкілом;

R^2 являє собою біциклічне кільце, що складається з двох конденсованих п'яти- та/або шестичленних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених кілець, узятих незалежно, що містять від одного до трьох гетероатомів, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню,

причому зазначене біциклічне кільце R^2 є необов'язково монозаміщеним при атомі вуглецю або азоту повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти - шестичленним кільцем, що необов'язково містить один - два гетероатоми, обраних, незалежно, із кисню, сірки та азоту, причому зазначене кільце необов'язково монозаміщене (C_1-C_4) алкілом,

зазначене біциклічне кільце R^2 є також необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, при атомі вуглецю або азоту гідрокси, галогеном, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, ціано, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом,

де зазначені (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алканойл, (C_1-C_4) алкілтіо, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно є необов'язково мoneзаміщеними гідрокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонілом, (C_1-C_4) алканойлом, (C_1-C_4) алканойлокси, (C_1-C_4) алканойламіно, (C_1-C_4) алкоксикарбоніламіно, сульфонамідо, (C_1-C_4) алкілсульфонамідо, аміно, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіно, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкілкарбамоїлом, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфінілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом або моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіносульфонілом, або необов'язково заміщеними одним - дев'ятьма атомами фтору або їх фармацевтично прийнятні солі.

32

В іншому аспекті даний винахід відноситься до складних ефірів:

5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,

5-метил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,

5-метил-1-нафталініл-1Н-піразол-4-карбоксилату,

5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,

5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату,

5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату або

н-бутил-1-(ізохінолін-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату,

причому зазначені складні ефіри є бензиловими, (C₁-C₆)алкіловими або (C₄-C₈)циклоалкіловими, і зазначений (C₄-C₈)циклоалкіл необов'язково монозаміщений (C₁-C₄)алкілом, або солям зазначених складних ефірів.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до наступних сполук:

5-метил-2-(5-хінолініл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,

5-метил-2-(5-ізохінолініл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,

2-(1-нафталініл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти,

5-метил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти,

5-метил-1-нафталініл-1H-піразол-4-карбонової кислоти,

5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти,

5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти,

5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти,

5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти або

1-(ізохінолін-5-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти, або хлорангідридам зазначених кислот, або солям зазначених сполук або зазначених хлорангідридів.

В іншому аспекті даний винахід представляє спосіб лікування ссавця (наприклад, людини), що має захворювання або патологічний стан, опосередковане НВО-1, шляхом введення ссавцю фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу зменшення ушкодження тканини (наприклад, власне кажучи, запобігання ушкодження тканини, створюючи захист тканини), що відбуває в результаті ішемії, що, включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку), що потребує таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених ліків.

Переважно ішемізовані тканини, узяті окремо або у вигляді групи, являють собою ті випадки, коли ішемізована тканина є тканиною серця, мозку, печінки, нирок, легень, очеревини (кишечнику), скелетних м'язів, селезінки, підшлункової залози, нервів, спинного мозку, сітчастої оболонки, судинної або кишкової тканиною.

Особливо переважно, коли ішемізованою тканиною є тканина серця.

Особливо переважно, коли сполуки вводять для профілактики ішемічного ушкодження міокарда до, під час і після операції.

Переважно, сполуки даного винаходу вводять профілактично.

Ішемічне ушкодження може відбуватися під час трансплантації органів.

Переважно, сполуки даного винаходу вводять до, під час або відразу після операції на серці або інше хірургічне втручання.

В одному з аспектів даного винаходу сполуку формули I застосовують місцево.

Краще дозування становить приблизно від 0,001 до 100мг/кг/доба сполуки формули I або її проліків.

Особливо краще дозування становить від приблизно 0,01 до 50мг/кг/доба сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті даний винахід стосується способу зменшення ушкодження тканини (наприклад, власне кажучи, запобігання ушкодження тканини, створюючи захист тканини) під час операції (наприклад, операції артеріокоронарного шунтування (АКШ), судинної хірургії, кризьшкірної катетерної коронарної ангіопластики (ККАП) або будь-якого кризьшкірного введення катетера в коронарні судини (КВКА), трансплантації органів або іншого хірургічного втручання, не на серці), що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу зменшення ушкодження тканини міокарда (наприклад, власне кажучи, запобігання ушкодження тканини, створюючи захист тканини) у пацієнтів із наявністю явищ ішемії серця (гострих коронарних синдромів, наприклад, інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії) або головного мозку (наприклад, інсульту), що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до довгострокового способу зменшення ушкодження тканини міокарда (наприклад, власне кажучи, запобігання ушкодження тканини, створюючи захист тканини) у пацієнта з діагностованою ішемічною хворобою серця (наприклад, попередній інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія) або пацієнтів із високим ризиком інфаркту міокарда (вік >65 років і два або більше чинників ризику по відношенню до ішемічної хвороби серця), що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу профілактики ішемічного ушкодження, що включає тривале пероральне введення ссавцю, який потребує таке лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, проліків зазначеної сполуки або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування серцево-судинних захворювань, що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу лікування атеросклерозу, що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування гіпертензії, що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування аритмії, що включає введення

сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування стенокардії, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування гіпертрофії серця, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

Ще один аспект винаходу відноситься до способу лікування захворювань нирок, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

Інший аспект винаходу відноситься до способу лікування ускладнень діабету, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування рестенозу, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування захворювань, пов'язаних із проліферацією клітин, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування ракових захворювань, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування фіброзних захворювань, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування гломерулярного нефросклерозу, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

В іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування гіпертрофії або гіперплазії органів, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування фіброзу легень, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування церебральних ішемічних захворювань, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування міокардіального шоку, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування дисфункції міокарда, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до способу лікування цереброваскулярних захворювань, що включає введення сравцю (наприклад, жінці або чоловіку) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які складаються з терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків і фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій для відновлення ушкодження тканини, що трапляється в результаті ішемії, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків і фармацевтично прийнятний носій.

Ще одним аспектом даного винаходу є комбінації сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків та інших сполук, що описані нижче.

Ще один аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки та препарат для лікування серцево-судинних захворювань, і до використання таких композицій для зменшення ушкодження тканин, що відбуваються в результаті ішемії тканини у сравців (наприклад, у людей, чоловіків і жінок).

У вищевказаних фармацевтичних композиціях і способах кращі сполуки формули I включають кращі групи сполук, які описані вище і позначені як групи з А по групу ОО.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб зменшення ушкодження тканин (наприклад, власне кажучи, запобігання ушкодження тканини, створюючи захист тканини), що відбуває в результаті або яке могло б відбутися в результаті ішемії, що включає введення сравцю (наприклад, чоловіку або жінці)

а) першої сполуки, причому зазначена перша сполука є сполукою формули I, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків; і

б) другої сполуки, причому зазначена друга сполука є препаратом для лікування серцево-судинних захворювань, причому кількості першої і другої сполук дають у результаті терапевтичний ефект.

Іншим аспектом винаходу є набір, що складається з:

а) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків, і фармацевтично прийнятних основи, носія або розріджувача у

вигляді стандартної лікарської форми разового дозування;

б) терапевтично ефективної кількості препарату для лікування серцево-судинних захворювань і фармацевтично прийнятної основи, носія або розріджувача в другий у вигляді стандартної лікарської форми разового дозування; і

с) засобу для розміщення зазначених першої і другої стандартних форм, причому кількості першої і другої сполук дають у результаті терапевтичний ефект.

У вищевказаних комбінованих композиціях, способах сполучення і наборах комбінацій кращими препаратами для лікування серцево-судинних захворювань є, наприклад, β -блокатори (наприклад, ацебутолол, атенолол, бопіндолол, лабетолол, меліндолол, надолол, окспренол, піндолол, пропранолол, соталол), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін, ніфедипін, нізолдипін, нітрэндипін, верапаміл), речовини, що відкривають калієві канали, аденозин, агоністи аденозину, інгібітори АПФ (наприклад, каптопріл, еналапріл), нітрати (наприклад, ізосорбід динітрат, ізосорбид 5-мононітрат, гліцерилтринітрат), діуретики (наприклад, гідрохлортіазид, індапамід, піретанід, ксіпамід), глікозиди (наприклад, дигоксин, метилдигоксин), тромболітики (наприклад, tPA), інгібітори тромбоутворення (наприклад, реопро), аспірин, дипіридамола, хлорид калію, клонідин, празозин або агоністи аденозинових рецепторів А₃.

У вищевказаних комбінованих композиціях, комбінованих способах і наборах для комбінування кращі сполуки формули I включають кращі групи сполук, описані вище, позначені як групи з А по групу ОО.

Даний винахід також відноситься до комбінованої фармацевтичної композиції, що включає: терапевтично ефективну кількість композиції, що складається з

першої сполуки, причому зазначена перша сполука є сполукою формули I, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;

другої сполуки, причому зазначена друга сполука є інгібітором глікогенфосфорилази, та/або неонов'язково

фармацевтичну основу, носій або розріджувач.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб зменшення ушкодження тканини (наприклад, власне кажучи, попередження ушкодження тканини), що відбувається, або яке могло б відбутися, у результаті ішемії, що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку)

а) першої сполуки, причому зазначеною першою сполукою є сполука формули I, її проліки або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки або зазначених проліків; і

б) другої сполуки, причому друга сполука є інгібітором глікогенфосфорилази, і причому кількості першої і другої сполук дають у результаті терапевтичний ефект.

Іншим аспектом даного винаходу є набір, що включає:

а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки або зазначених проліків і фармацевтично прийнятні основу, носій або наповнювач, у вигляді першої стандартної лікарської форми разового дозування;

б) терапевтично ефективну кількість інгібітору глікогенфосфорилази і фармацевтично прийнятні основу, носій або наповнювач, у вигляді другої стандартної лікарської форми разового дозування, і

с) засобу для розміщення зазначеної першої і другої стандартних форм, в яких кількості першої і другої сполуки дають у результаті терапевтичний ефект.

У вищевказаних комбінованих композиціях, комбінованих способах і наборах кращі сполуки формули I включають кращі групи сполук, описані вище, позначені як групи з А по групу ОО.

У вищевказаних комбінованих композиціях, комбінованих способах і наборах кращими інгібіторами глікогенфосфорилази є:

{(1S)-[(R)-гідрокси-диметилкарбамоїлметил]-2-фенілетил}амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

{(1S)-[(R)-гідрокси(метоксиметилкарбамоїл)метил]-2-феніл-етил}амід 5,6-дихлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

{(1S)-[(R)-гідрокси(метоксиметилкарбамоїл)метил]-2-феніл-етил}амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

{(1S)-[(R)-гідрокси[(2-гідроксиетил)метилкарбамоїл]метил]-2-фенілетил}амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

{(1S)-[(R)-гідрокси(метилпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-2-фенілетил}амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти або

{(1S)-[(R)-гідрокси[метил(2-піридин-2-ілетил)карбамоїл]метил]-2-фенілетил}амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти гідрохлорид

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-ізоксазолідин-2-іл-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-[1,2]оксазінан-2-іл-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-((3S)-гідроксипіролідин-1-іл)-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-3-((3S,4S)-дигідрокситролідин-1-іл)-(2R)-гідрокси-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-3-((3R,4S)-дигідроксипіролідин-1-іл)-(2R)-гідрокси-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти або

[(1S)-бензил-(2R)-гідрокси-3-морфолін-4-іл-3-оксопропіл]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-2-(3-гідроксिमінопіролідин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[2-(цис-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[2-((3S,4S)-дигідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-2-(цис-3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти

[2-(1,1-діоксотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
(2-оксо-2-тіазолідин-3-іл-етил)амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[(1S)-(4-фторбензил)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[2-оксо-2-((1RS)-оксо-1-тіазолідин-3-іл)етил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[(1S)-бензил-2-((3RS)-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[(1S)-(2-фторбензил)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти

[(1S)-бензил-2-((3S,4S)-дигідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[(1S)-бензил-2-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти
[(1S)-бензил-2-(3-гідроксіміноазетидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти або
[(1S)-бензил-2-(4-гідроксімінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]амід 5-хлор-1Н-індол-2-карбонової кислоти.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної комбінованої композиції, що включає терапевтично ефективну кількість композиції, що складається з:

першої сполуки, причому зазначена перша сполука є сполукою формули I, її проліками або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки або зазначених проліків;

другої сполуки, причому зазначена друга сполука є інгібітором альдегідредуктази, та/або необов'язково фармацевтичної основи, носія або розріджувача.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб зменшення ушкодження тканини (наприклад, власне кажучи, попередження ушкодження тканини, створюючи захист тканини) що відбувається, або яке могло б відбуватися, у результаті ішемії, що включає введення ссавцю (наприклад, жінці або чоловіку)

а) першої сполуки, причому зазначеною першою сполукою є сполука формули I, її проліки або фармацевтично прийнята сіль зазначеної сполуки або зазначених проліків; і

б) другої сполуки, причому друга сполука є інгібітором альдегідредуктази, і при цьому кількості першої і другої сполук дають у результаті терапевтичний ефект.

Іншим аспектом даного винаходу є набір, що включає:

а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, її проліків або фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або зазначених проліків і фармацевтично прийнятні основу, носій або наповнювач, у вигляді першої стандартної лікарської форми одиничного дозування;

б) терапевтично ефективну кількість інгібітору альдегідредуктази і фармацевтично прийнятні основу, носій або наповнювач, у вигляді другої стандартної лікарської форми одиничного дозування, і

с) засобу для розміщення зазначеної першої і другої стандартних форм, у яких кількості першої і другої сполуки дають у результаті терапевтичний ефект.

У вищенаведених комбінованих композиціях, комбінованих способах і наборах кращі сполуки формули I включають кращі групи сполук, описані вище, позначені як групи з А по групу ОО.

У вищенаведених комбінованих композиціях, комбінованих способах і наборах терапії кращим інгібітором альдегідредуктази є зополрестат: 3,4-дигідро-4-оксо-3-[[5-трифторметил]-2-бензотіазоліл]метил]-1-фталазиноцтова кислота.

У способах лікування, при яких застосовуються комбінації, описані вище, кращі наступні шляхи введення, режими та ін.

Кращими ішемізованими тканинами, узятими окремо або у вигляді групи, є ті, у яких ішемізована тканина є тканиною серця, головного мозку, печінки, нирок, легень, очеревини, скелетних м'язів, селезінки, підшлункової залози, нервів, спинного мозку, сітчастої оболонки, судинної мережі або кишечника.

Особливо кращою ішемізованою тканиною є тканина серця.

Особливо переважно, коли дані сполуки застосовуються для запобігання ішемічного ушкодження міокарда до і після операції.

Переважно сполуки даного винаходу застосовують профілактично.

Ішемічне ушкодження може відбуватися під час пересадки органів.

Переважно, сполуки даного винаходу застосовують перед операціями на серці та інші оперативні втручання, під час або відразу після них.

В одному з аспектів даного винаходу зазначені сполуки застосовують місцево.

У ще одному з аспектів цього способу ушкодження тканини міокарда зменшують під час операції.

В іншому аспекті даного способу ушкодження тканини міокарда зменшують у пацієнтів, у яких присутні прояви ішемії серця і мозку.

У ще одному аспекті даного способу ушкодження тканини міокарда зменшують шляхом довгострокового введення комбінації препаратів пацієнту з діагностованою ішемічною хворобою серця.

Термін "зменшення", як передбачається, включає часткове запобігання або профілактику, яка, хоча і є більшою, ніж дія, яка була б без прийому якогось препарату або при прийомі плацебо, все ж виявляється менше 100% у порівнянні з практично повним запобіганням.

Термін "ушкодження, що відбувається в результаті ішемії", як він застосовується тут, відноситься до патологічних станів, безпосередньо зв'язаних із зниженням кровотоку в тканині, наприклад, через тромб або закупорку судин, що доставляють кров у розглядувану тканину, і що призводить, серед іншого, до зниженої доставки кисню до такої тканини, порушеної життєдіяльності тканини, дисфункції тканини та/або некрозу. В альтернативному випадку, коли кровотік або перфузія органа можуть бути адекватними в кількісному відношенні, ємність крові або перфузійного середовища відносно кисню, що переноситься, можуть бути знижені, наприклад, у середовищі зі зниженим вмістом кисню, так що подача кисню в тканину знижується і результатом є порушена життєдіяльність тканини, дисфункція тканини та/або некроз тканини.

Термін "процес лікування", "лікувати" або "лікування", як вони використані тут, включають запобіжне (наприклад, профілактичне) і паліативне лікування.

Під "фармацевтично прийнятним" мається на увазі носій, розріджувач, ексципієнти та/або сіль, що повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами лікарської форми і не є шкідливими для особи, що її приймає.

Вираз "проліки" відноситься до сполук, що є попередниками лікарської речовини, які після введення

виділяють лікарську речовину in vivo за допомогою деяких хімічних або фізіологічних процесів (наприклад, проліки при потрапленні до умов фізіологічного pH або під впливом ферменту перетворюється на бажану форму лікарської речовини).

Прикладами п'яти - шестичленних ароматичних кілець, що необов'язково містять один - два гетероатоми, що вибираються незалежно з кисню, азоту і сірки, є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл та піразиніл.

Прикладами частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти - восьмихленних кілець, що необов'язково містять від одного до трьох гетероатомів, що вибираються незалежно з кисню, сірки та азоту, є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і феніл. Додатковими прикладами п'ятихленних кілець є фурил, тієніл, піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, 2H-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолідиніл, піразоліл, 2-піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2-дитіоліл, 1,3-дитіоліл, 3H-1,2-оксатіоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 3H-1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,3,4-діоксазоліл, 5H-1,2,5-оксатіазоліл і 1,3-оксатіоліл.

Додатковими прикладами шестичленних кілець є 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридиніл, піперидиніл, 1,2-діоксиніл, 1,3-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,3,5-тритіаніл, 4H-1,2-оксазиніл, 2H-1,3-оксазиніл, 6H-1,3-оксазиніл, 6H-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2H-1,2-оксазиніл, 4H-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,4-оксазиніл, о-ізоксазиніл, п-ізоксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл та 1,4,2-оксадіазиніл.

Додатковими прикладами семичленних кілець є азепаїл, оксепініл, тіапініл та 1,2,4-діазепініл.

Додатковими прикладами восьмихленних кілець є циклооктил, циклооктеніл та циклооктадієніл.

Прикладами біциклічних кілець, що складаються із двох конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти- та/або шестичленних кілець, узятих незалежно, необов'язково містять один - чотири гетероатоми, обраних незалежно з атомів азоту, сірки і кисню, є індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, циклопента(b)піридиніл, пірано(3,4-b)піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо(b)тієніл, бензо(c)тієніл, 1H-індазоліл, індоксазиніл, бензоксазоліл, антраніліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, циналініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, інденіл, ізоінденіл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2H-1-бензопіраніл, піридо(3,4-b)піридиніл, піридо(3,2-b)піридиніл, піридо(4,3-b)піридиніл, 2H-1,3-бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазиніл, 1H-2,3-бензоксазиніл, 4H-3,1-бензоксазиніл, 2H-1,2-бензоксазиніл та 4H-1,4-бензоксазиніл.

Під алкіленом мається на увазі насичений вуглеводень (прямий ланцюг або розгалужений), у якого атом водню віддалений від кожного з кінцевих атомів вуглецю. Прикладами таких груп (беручи до уваги, що позначена довжина охоплює конкретний Приклад) є метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен.

Під галогеном мається на увазі хлор, бром, йод або фтор.

Під алкілом мається на увазі насичений вуглеводень із прямим ланцюгом або насичений вуглеводень із розгалуженим ланцюгом. Прикладами таких алкільних груп (передбачається, що позначена довжина охоплює конкретний приклад) є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, вторинний бутил, третинний бутил, пентил, ізопентил, неопентил, третинний пентил, 1-метилбутил, 2-метил-бутил, 3-метилбутил, гексил, ізогексил, гептил та октил.

Під алкокси мається на увазі насичений алкіл із прямим ланцюгом або насичений алкіл із розгалуженим ланцюгом, приєднаний через кисень. Прикладами таких алкоксигруп (передбачається, що позначена довжина охоплює конкретний приклад) є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, третинний бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, третинний пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси та октокси.

Як він використаний тут, термін моно-N- або ди-N,N-(C₁-C_x)алкіл... відноситься до (C₁-C_x)алкільного залишку, взятого незалежно, коли він являє собою ди-N,N-(C₁-C_x) алкіл... (x означає цілі числа).

Повинно бути зрозуміло, що якщо карбоциклічний або гетероциклічний замісник може бути зв'язаний, або інакше з'єднаний, із позначеним субстратом через різні атоми кільця без позначення конкретної точки зв'язування, то передбачаються всі можливі точки, або через атом вуглецю, або, наприклад, через тривалентний атом азоту. Наприклад, термін "піридил" означає 2-, 3- або 4-піридил, термін "тієніл" означає 2- або 3-тієніл, і т.д.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до нетоксичних аніонних солей, які містять такі аніони, як (але не обмежуючись ними) хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, оксалат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, метансульфонат та 4-толуолсульфонат. Коли існує більше ніж один основний замісник, вираз включає полізаміщені солі (наприклад, дисолі). Вираз також відноситься до нетоксичних катіонних солей, таких як (але не обмежується ними) солі натрію, калію, кальцію, магнію, амонію або протонованого бензатину (N,N'-добензилетилендіамін), холіну, етанолуміну, діетанолуміну, етилендіаміну, мегламіну (N-метилглюкамін), бенетаміну (N-бензилфенетиламін), піперазіну або трометаміну (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол).

Як вони використані тут, вирази "інертний для реакції розчинник" та "інертний розчинник" відноситься до розчинника або суміші розчинників, які не взаємодіють із вихідними матеріалами, реагентами, проміжними сполуками або продуктами таким чином, щоб несприятливо впливати на вихід бажаного продукту.

Хімік середньої кваліфікації зрозуміє, що деякі сполуки даного винаходу будуть містити один або більше атомів, які можуть бути в конкретній стереохімічній або геометричній конфігурації, що дає стереоізомери і конфігураційні ізомери. Усі такі ізомери та їхні суміші входять до даного винаходу. До даного винаходу також включені гідрати зазначених сполук.

ДМФ означає N,N-диметилформамід. ДМСО означає диметилсульфоксид. ТГФ означає тетрагідрофуран.

Предмет винаходу також включає мічені ізотопом сполуки, що ідентичні тим, що описані формулою I, але з урахуванням того факту, що один або більше атомів замінені атомом(ами), що мають атомну масу

або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно виявляються в природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути введені до сполук даного винаходу, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl , відповідно. Сполуки даного винаходу, їхні проліки і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук або зазначених проліків, що містять вищезгадані ізоотопи та/або інші ізоотопи інших атомів, входять до об'єму даного винаходу. Деякі мічені ізоотопами сполуки даного винаходу, наприклад, ті, до яких включені такі радіоактивні ізоотопи, як ^3H та ^{14}C , застосовуються в дослідженнях по розподілу ліків та/або субстрату в тканинах. Ізоотопи тритій, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо переважними через легкість їхнього одержання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги, одержувані в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшує період піврозпаду in vivo або можливість більш низького дозування і, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Мічені ізоотопами сполуки формули I даного винаходу і їхні проліки можуть бути в цілому отримані шляхом здійснення методик, розкритих у схемах та/або Прикладах, нижче, шляхом заміни неміченого ізоотопом реагенту легко доступним міченим ізоотопом реагентом.

Інші характерні ознаки і переваги будуть очевидні з опису і формули винаходу, у яких описаний даний винахід.

У цілому сполуки даного винаходу можуть бути отримані за допомогою способів, що включають способи, відомі хімікам, зокрема у світлі опису, що тут міститься. Деякі способи одержання сполук даного винаходу подані як додаткові характерні ознаки даного винаходу та ілюструються тут наступними схемами реакцій. Інші способи описані в експериментальному розділі.

У короткому викладі, у загальному випадку, сполука формули Z-C(O)OH з'єднується з гуанідином у присутності відповідного сполучного агента.

СХЕМА I

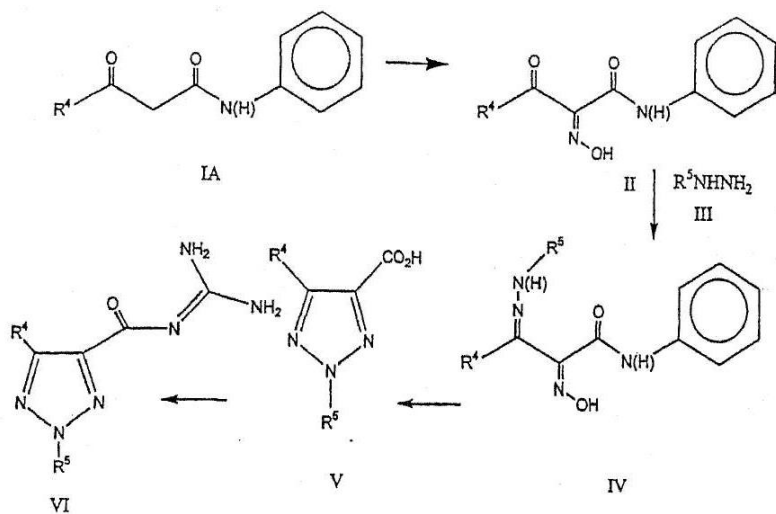
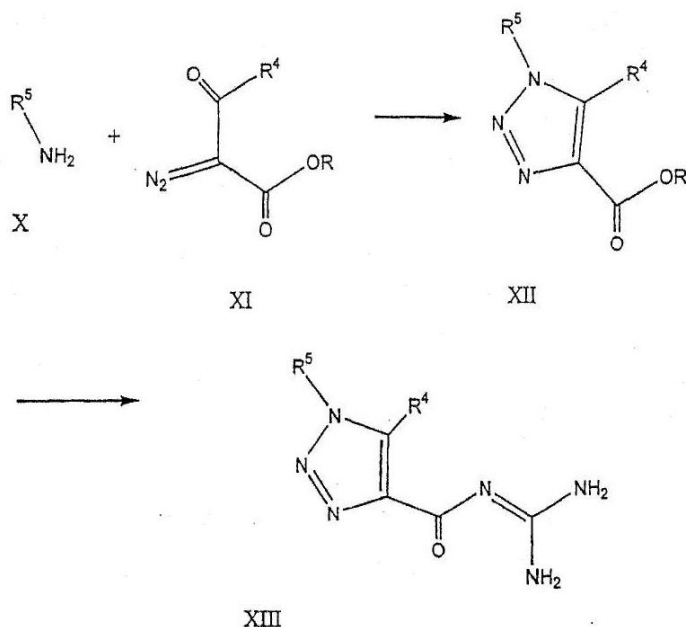
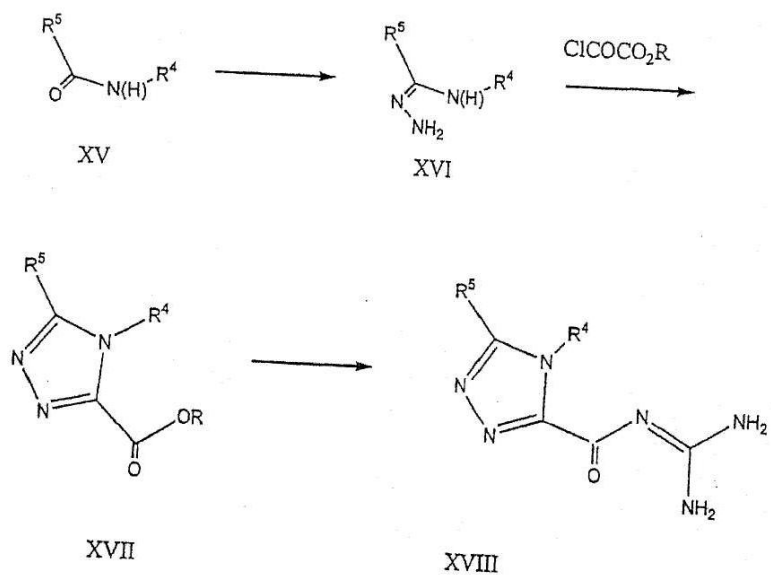


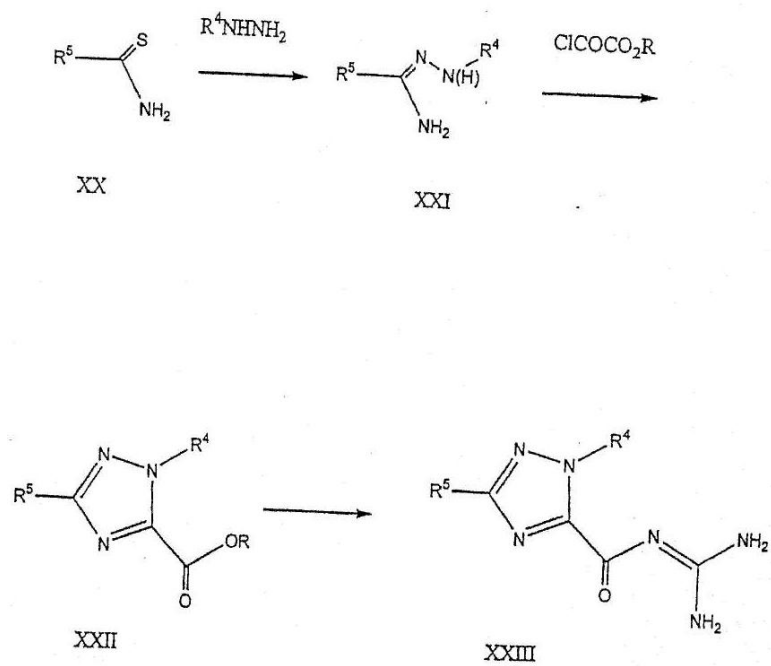
СХЕМА II



CXEMA III



CXEMA IV



CXEMA V

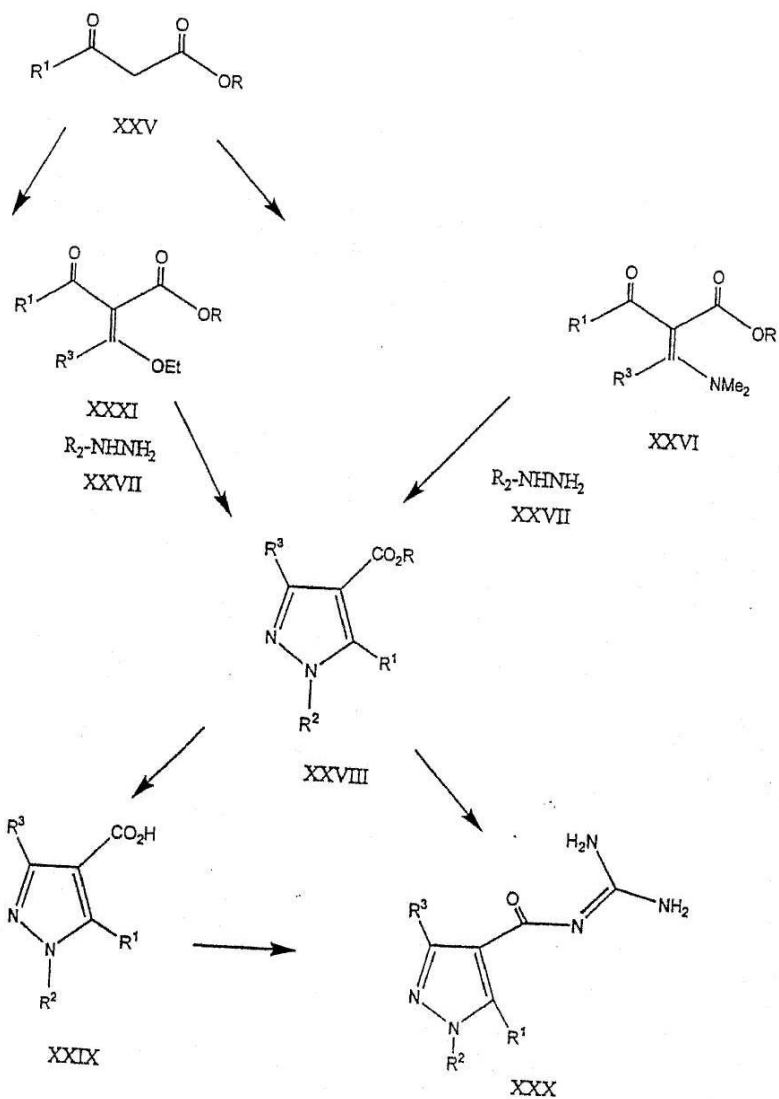


СХЕМА VII

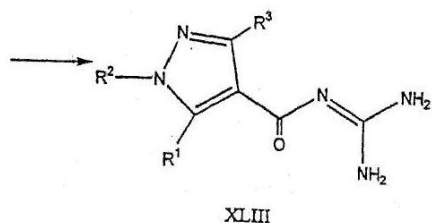
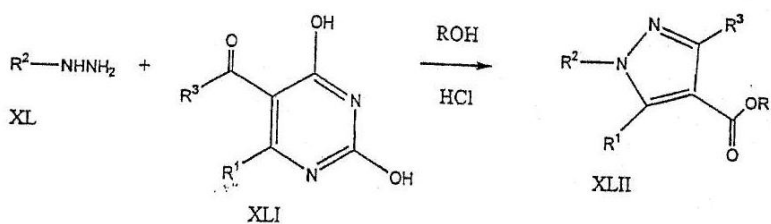
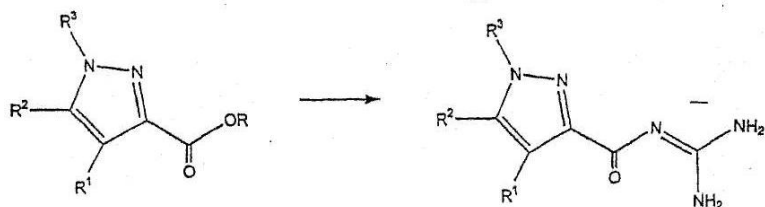
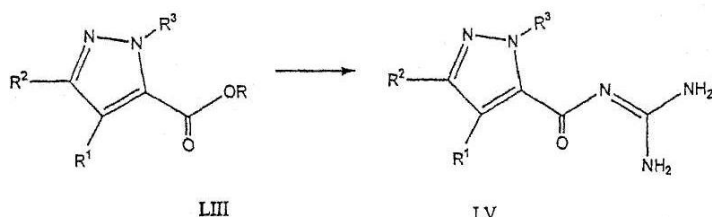
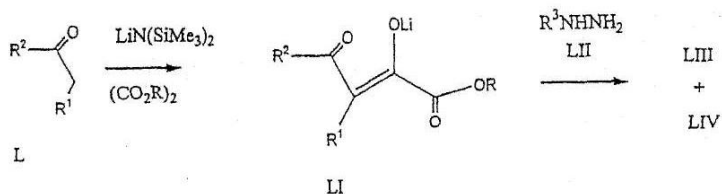


СХЕМА VIII



У відповідності зі схемою I сполуку формули IA, де R⁴ визначений як зазначено вище, розчиняють або суспендують у водному розчині гідроксиду лужного металу (наприклад, 1н розчині гідроксиду натрію) разом із нітритом натрію і цю суміш додають у водний розчин кислоти (наприклад, 10%, за об'ємом, розчин сірчаної кислоти) до pH, рівного приблизно 0, при температурі, рівній приблизно від 0°C до приблизно 5°C протягом приблизно від 30хв. до приблизно 1 години. Отриману суміш фільтрують з одержанням оксиму формули II. Або ж сполуку формули IA розчиняють у суміші оцтова кислота/пропіонова кислота 1:1 і додають нітрит натрію у вигляді твердої речовини при приблизно 0°C. Реакційну суміш перемішують при приблизно 0°C протягом 2 годин, потім виливають у льодяну воду і фільтруванням одержують оксим формули II.

Сполуку формули II вводять у реакцію зі сполукою формули III, де R⁵ визначений як зазначено вище, у протонному розчиннику, такому як етанол, при температурі, рівній від приблизно 50°C до приблизно 110°C протягом від приблизно 10хв. до приблизно 1 години з утворенням гіdraзону формули IV.

Гідразон формули IV циклізують і піддають гідролізу до триазолу формули V у спиртовому розчиннику, такому як 2-етоксиетанол, у лужних умовах (наприклад, гідроксид калію) при температурі від приблизно 100°C до приблизно 175°C протягом від приблизно 1/2 години до приблизно 2 годин із наступним підкисленням для одержання триазольної кислоти формули V.

Кислоту формули V з'єднують із гуанідином у присутності відповідного зв'язуючого агента. Відповідним зв'язуючим агентом є речовина, що трансформує карбонову кислоту на реакційноздатну форму, яка утворює амідний зв'язок при реакції з аміном.

Зв'язуючий агент може бути реактивом, що робить цю конденсацію в умовах процесу в одній реакційній посудині, коли його змішують разом із карбоною кислотою і гуанідином. Прикладами зв'язуючих агентів є

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид/гідроксибензотриазол (ЕДК/ГБТ), дициклогексилкарбодіімід/гідроксибензотриазол (ГБТ), 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (ЕЕДХ) та діетилфосфорилціанід. Сполучення здійснюються в інертному розчиннику, переважно, апротонному розчиннику, при температурі від приблизно -20°C до приблизно 50°C протягом від 1 години до приблизно 48 годин у присутності надлишку гуанідину в якості основи. Приклади розчинників включають ацетонітрил, дихлорметан, диметилформамід і хлороформ або їхні суміші.

Зв'язуючий агент може бути також такою речовиною, що перетворює карбонову кислоту на активовану проміжну сполуку, що виділяється та/або утворюється на першій стадії і їй дають прореагувати із гуанідином на другій стадії. Прикладами таких зв'язуючих агентів і активованих проміжних сполук є тіонілхлорид або оксалілхлорид для утворення хлорангідриду кислоти, ціануровий фторангідрид для утворення фторангідриду кислоти або алкілхлорформіат, такий як ізобутил- або ізопропенілхлорформіат або пропанфосфоновий ангідрид (ангідрид пропанфосфонової кислоти, ПФА) (із третинною аміною основою) для утворення змішаного ангідриду карбонової кислоти, або карбонілдіімідазол для утворення ацилімідазолу. Якщо зв'язуючим агентом є оксалілхлорид, зручно використовувати невелику кількість диметилформаміду в якості співрозчинника з іншим розчинником (таким як дихлорметан) для каталізу утворення хлорангідриду кислоти. Це активоване похідне кислоти може з'єднуватися шляхом змішування з надлишком гуанідину у відповідному розчиннику разом із відповідною основою. Сполученнями придатних розчинника/основи є, наприклад, дихлорметан, диметилформамід або ацетонітрил або їхні суміші в присутності надлишку гуанідину в якості основи. Інші відповідні комбінації розчинник/основа включають воду або ((C₁-C₅)спирт) або їхню суміш разом із співрозчинником, таким як дихлорметан, тетрагідрофуран або діоксан, і основу, таку як гідроксид натрію, калію або літію, у кількості достатній для того, щоб поглинути кислоту, виділену при реакції. Використання таких зв'язуючих агентів і відповідний вибір розчинників і температур відомі досвідченим фахівцям і можуть бути легко визначені по літературним даним. Приклади цих та інших умов, що підходять для реакцій приєднання карбонових кислот, описані в Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E.Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984; and The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5 (Academic Press, NY 1979-1983).

У відповідності зі схемою II первинний амін формули X, де R⁵ визначений як зазначено вище, вводять у реакцію з α-діазо-β-кето-складним ефіром формули XI, де R⁴ визначений як зазначено вище, а R є нижчим алкілом, у присутності тетрахлориду титана, аналогічно методу, описаному в Eguchi S. et al., Synthesis 1993, 793, з утворенням складного ефіру триазолкарбонової кислоти формули XII. Складний ефір формули XII перетворюють безпосередньо на ацилгуанідин XIII шляхом реакції з гуанідином у спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 60°C до приблизно 110°C, переважно, у киплячому зі зворотним холодильником метанолі протягом проміжку часу, рівному 8-20 годинам.

У відповідності зі схемою III сполука формули XV, де R⁴ і R⁵ визначені як зазначено вище, піддають взаємодії з реагентом Лавессона (тобто 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід) в апротонному розчиннику, такому як диметоксиетан, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 120°C протягом приблизно від однієї до восьми годин. Отриманий тіоамід обробляють алкілюючим агентом, таким як метилйодид, в інертному полярному розчиннику, такому як ацетон, звичайно при кімнатній температурі протягом від приблизно восьми годин до приблизно сорока восьми годин. Отриману сполуку вводять у реакцію з безводним гіdraзином у спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C протягом приблизно від однієї до восьми годин з одержанням сполуки формули XVI (аналогічно описаному в Doyle and Kuzer, Synthesis 1974, 583).

Сполуку формули XVI обробляють моноалкілоксалілхлоридом в апротонному розчиннику при температурі від приблизно 25°C до приблизно 50°C протягом приблизно від однієї до восьми годин з одержанням сполуки формули XVII, карбоксильного складного ефіру, де R є нижчим алкілом. Складний ефір формули XVII безпосередньо з'єднується з гуанідином в апротонному розчиннику при температурі приблизно від 60°C до приблизно 110°C, переважно в киплячому зі зворотним холодильником метанолі, протягом проміжку часу від восьми до двадцятих годин, з одержанням триазолкарбонілгуанідинів формули XVIII.

У відповідності зі схемою IV сполуку формули XX, де R⁵ визначений як зазначено вище, обробляють метилйодидом в інертному розчиннику, звичайно при кімнатній температурі протягом приблизно від чотирьох до двадцяти чотирьох годин. Отриману сполуку вводять у реакцію з безводним R⁴-гіdraзином (де R⁴ визначений як зазначено вище) у спиртовому розчиннику при температурі приблизно від 0°C до приблизно 25°C протягом приблизно від однієї до восьми годин з одержанням амідразонової сполуки формули XXI (аналогічно описаному в Doyle and Kurzer, Synthesis 1974, 583).

Сполуку формули XXI піддають взаємодії з моноалкілоксалілхлоридом в апротонному розчиннику при температурі приблизно від 25°C до приблизно 50°C протягом приблизно від однієї до восьми годин з одержанням сполуки формули XXII, карбоксильного складного ефіру, де R є нижчим алкілом. Складний ефір формули XXII безпосередньо з'єднується з гуанідином у спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 60°C до приблизно 110°C, переважно в киплячому зі зворотним холодильником метанолі, протягом проміжку часу від восьми до двадцяти годин з одержанням триазолкарбонілгуанідинів формули XXIII.

У відповідності зі схемою V сполуку формули XXV, де R¹ визначений як зазначено вище, з'єднують із надлишком (CH₃O)₂C(R³)N(CH₃)₂ (N,N-диметиламіддиметилацеталь), де R³ визначений як зазначено вище, необов'язково в присутності кислотного каталізатора, такого як п-толуолсульфонова кислота при температурі приблизно від 90°C до приблизно 110°C, протягом приблизно однієї - двох годин з одержанням сполуки формули XXVI, як зазначено вище.

Сполуку формули XXVI циклізують зі сполукою формули XXVII, де R² визначений як описано вище, в інертному розчиннику, такому як етанол при температурі від приблизно 20°C до приблизно 30°C, протягом приблизно від п'яти хвилин до приблизно однієї години з наступним нагріванням до температури приблизно від 70°C до приблизно 110°C протягом від приблизно двох годин до приблизно чотирьох годин з утворенням піразолу формули XXVIII.

Альтернативно, у відповідності зі схемою V сполуку формули XXV, де R¹ визначений як зазначено вище, з'єднують із складним триетилортоєфіром (тобто R³O(OEt)₃, де R³ визначений як зазначено вище) і оцтовим ангідридом при температурі від приблизно 120°C до приблизно 150°C, протягом приблизно від двох до приблизно п'яти годин з одержанням сполуку формули XXXI.

Сполуку формули XXXI циклізують із сполукою формули XXVII, де R² визначений як зазначено вище, з утворенням піразолу формули XXVIII.

Піразол формули XXVIII гідролізують за допомогою основи, такої як гідроксид натрію або гідроксид літію, у розчиннику, такому як вода та/або метанол, та/або ТГФ, звичайно при кімнатній температурі або підвищеній температурі (тобто при нагріванні зі зворотним холодильником) протягом приблизно від однієї години до приблизно п'яти годин з одержанням кислоти формули XXIX.

Кислоту формули XXIX з'єднують із гуанідном у присутності відповідного зв'язуючого агента, як описано для вищевказаної сполуки кислоти формули V і гуанідину. В одному з варіантів кислоту формули XXIX активують тіонілхлоридом при температурі від приблизно 60°C до приблизно 90°C, протягом від приблизно п'ятнадцяти хвилин до приблизно двох годин. Отриманий активований хлорангідрид кислоти з'єднують із гуанідин гідрохлоридом і неорганічною основою (наприклад, гідроксидом натрію) у безводному тетрагідрофурані і, необов'язково, метанолі та/або воді. Розчин нагрівають, звичайно зі зворотним холодильником, протягом приблизно від однієї години до приблизно восьми годин з одержанням сполуку формули XXX.

Альтернативно, у відповідності зі схемою V сполука формули XXVIII, може бути безпосередньо перетворена на сполуку формули XXX декількома способами. Наприклад, сполуку формули XXVIII можна нагрівати в присутності надлишку гуанідину в полярному протонному розчиннику, наприклад, метанолі або ізопропанолі при відповідній температурі, звичайно при кип'ятінні зі зворотним холодильником, протягом приблизно від однієї години до приблизно сімдесяти двох годин. Це перетворення може бути також проведене шляхом повторного видалення розчинника, наприклад, видалення етанолу або толуолу приблизно чотири рази із суміші сполуки формули XXVIII і надлишку гуанідину при тиску приблизно від одного до приблизно 100мм Hg і при температурі від приблизно 25°C до приблизно 95°C. Ця реакція може бути також здійснена у відсутності розчинника шляхом нагрівання суміші сполуки формули XXVIII і надлишку гуанідину при температурі від приблизно 100°C до приблизно 180°C, необов'язково при тиску від приблизно 1 до приблизно 100мм Hg протягом приблизно від п'яти хвилин до приблизно восьми годин.

У відповідності зі схемою VI сполуку формули XXXV, де R³ визначений як зазначено вище, вводять у взаємодію зі сполукою формули XXXVI, де R¹ і R² визначені як зазначено вище, в апротонному розчиннику при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C, протягом приблизно від двох годин до приблизно двадцяти чотирьох годин у присутності відповідної амінової основи, такої як триетиламін, з утворенням сполуки формули XXXVII.

Отриману сполуку формули XXXVII гідролізують і з'єднують із гуанідном, використовуючи один із способів, приведених на раніше описаних схемах, таких як спосіб, що використовує карбонілдімідазол з утворенням сполуки формули XXXVIII.

У відповідності зі схемою VII гідразин формули XL, де R² визначений як зазначено вище, піддають взаємодії з відповідною сполукою формули XLI з утворенням складного ефіру піразолу формули XLII, де R є нижчим алкілом, по методу Bajnati A. and Hubert-Habart, M. Bull. Soc. Chim. France 1988, 540. Отриманий складний ефір піразолу перетворюють на ацилгуанідин формули XLIII із використанням методів гідролізу і сполучення, описаних вище.

В відповідності зі схемою VIII сполуку формули L, де R² та R¹ визначені як зазначено вище, перетворюють на літєву сіль формули LI, де R є нижчим алкілом, по методу, описаному в J. Het. Chem. 1989, 26, 1389. Літєву сіль формули LI з'єднують із гідразином формули LII, де R³ визначений як зазначено вище, в інертному розчиннику, такому як етанол, у присутності мінеральної кислоти при температурі від приблизно 20°C до приблизно 30°C, протягом приблизно від п'яти хвилин до приблизно однієї години з наступним нагріванням до температури приблизно від 70°C до приблизно 110°C протягом від двох годин до приблизно чотирьох годин з утворенням піразолів як формули LIII, так і LIV. Піразоли формул LIII і LIV перетворюють в ацилгуанідини формул LV і LVI, відповідно, використовуючи гідроліз і методи сполучення, описані вище.

Деякі із зазначених способів, придатних для одержання описаних тут сполук, можуть вимагати захисту не задіяних у зазначених реакціях функціональних груп (наприклад, первинних амінів, вторинних амінів, карбоксилів у попередниках сполук формули I). Необхідність у такому захисті буде змінюватися в залежності від природи незадіяної у реакціях функціональної групи та умов способів одержання. Необхідність такого захисту легко визначить досвідчений фахівець. Застосування методів такого захисту і її видалення також знаходяться в компетенції фахівця. У відношенні загального опису захисних груп і їхньої використання див. T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Вихідні матеріали і реагенти для описаних вище сполук легко придбати, або вони легко можуть бути отримані досвідченими фахівцями з використанням загальноприйнятих методів органічного синтезу. Наприклад, ароматичні гідразини, використовувані в даному винаході, можуть бути отримані з відповідних ароматичних амінів шляхом діазотування з наступним відновленням, звичайно з використанням хлориду двовалентного олова, застосовуючи методи, відомі досвідченим фахівцям. Наприклад, багато з використовуваних тут сполук відносяться, або є похідними від сполук, що існують в природі, стосовно яких існує велика наукова зацікавленість і комерційна потреба, і відповідно багато таких сполук можна легко придбати, або про неї є повідомлення в літературі, або їх легко одержати з інших звичайних доступних речовин методами, опублікованими в літературі.

Деякі зі сполук даного винаходу мають асиметричні атоми вуглецю і тому є енантіомерами або діастереомерами. Суміші діастереомерів можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їхніх фізико-хімічних відмінностей методами, відомими як такі, наприклад, хроматографією та/або дрібною кристалізацією. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення суміші енантіомерів на діастереомерну суміш шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів та перетворення (наприклад, гідролізом) окремих діастереомерів на відповідні

чисті енантіомери. Усі такі ізомери, включаючи діастереомери, енантіомери і їхні суміші, розглядаються як частина даного винаходу. А також, деякі зі сполук винаходу є атропізомерами (наприклад, заміщені біарили) і розглядаються як частина даного винаходу.

Досвідчені фахівці розуміють, що сполуки формули I можуть існувати в декількох таутомерних формах. Усі такі таутомерні форми розглядаються як частина даного винаходу. Наприклад, усі таутомерні форми карбонілгуанідинової частини сполук формули I включені до даного винаходу. Також, наприклад, все енол-кетто форми сполук формули I включені до об'єму даного винаходу.

Деякі зі сполук винаходу є кислотними, і вони утворюють сіль із фармацевтично прийнятним катіоном. Усі сполуки даного винаходу є основними, і утворюють сіль із фармацевтично прийнятним аніоном. Усі такі солі, включаючи дисолі, входять до об'єму даного винаходу і можуть бути отримані загальноприйнятими методами. Наприклад, вони можуть бути отримані просто шляхом контакту кислотної та основної речовини у водному, неводному або частково водному середовищі. Солі виділяють одним із способів: фільтруванням, осадженням за допомогою речовини, що не розчиняє їх, або, у випадку водних розчинів, ліофілізацією, якщо це прийнятно.

Крім того, коли сполуки цього винаходу утворюють метаболіти, гідрати або сольвати, вони також входять до об'єму цього винаходу.

У сполученні зі сполуками даного винаходу можуть використовуватися інші серцево-судинні засоби, відомі фахівцям, наприклад, β -блокатори (наприклад, ацебутолол, атенолол, бопіндолол, лабетолол, мепіндолол, надолол, окспренол, піндолол, пропранолол, соталол), блокатори кальцевих каналів (наприклад, амлодипін, нифедипін, нізолдипін, нитрендипін, верапаміл), речовини, що відкривають калієві канали, аденозин, агоністи аденозину, інгібітори АПФ (наприклад, каптоприл, еналаприл), нітрати (наприклад, ізосорбид динітрат, ізосорбид 5-мононітрат, гліцерилтринітрат), діуретики (наприклад, гідрохлортiazид, індапамід, піретанід, ксіпамід), глікозиди (наприклад, дигоксин, метилдигоксин), тромболітики (наприклад, tPA), інгібітори тромбоутворення (наприклад, реопро), аспірин, дипіридамол, хлорид калію, клонідин, празозин, інгібітори альдегідредуктази (наприклад, зополрестат) і агоністи аденозинових рецепторів A₃.

При режимі комбінованої терапії, як сполуки даного винаходу, так і інші лікарські терапевтичні засоби вводять ссавцям (наприклад, чоловікам або жінкам) загальноприйнятими способами.

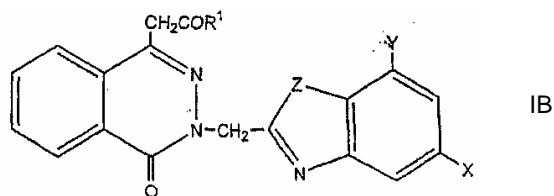
Для комбінованої терапії в якості другої сполуки (активного засобу) може використовуватися будь-який інгібітор альдегідредуктази. Термін інгібітор альдегідредуктази відноситься до сполук, що пригнічують біоперетворення глюкози на сорбіт, що каталізується ферментом альдегідредуктазою. Таке пригнічення легко визначається фахівцями стандартними дослідженнями (J. Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980. "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Ряд інгібіторів альдегідредуктази описаний і приведений нижче, однак досвідченим фахівцям відомі й інші інгібітори альдегідредуктази. Описи патентів США, перераховані нижче, згадані тут для інформації. До того ж разом із посиланням на відповідну патентну літературу, що описує сполуку, у дужках знаходяться звичайні хімічні назви по USAN (Номенклатура лікарських засобів, зареєстрованих у США) або інша назва, де вона може застосовуватися.

Активність інгібіторів альдегідредуктази в тканині може бути визначена шляхом визначення кількості інгібітору альдегідредуктази, яка необхідна для зниження кількості сорбіту в тканині (тобто шляхом пригнічення подальшого вироблення сорбіту внаслідок блокування альдегідредуктази) або зниження рівня фруктози (шляхом пригнічення вироблення сорбіту внаслідок блокування альдегідредуктази і, в результаті, вироблення фруктози). Без наміру бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією або механізмом, припускають, що інгібітор альдегідредуктази, шляхом пригнічення альдегідредуктази, запобігає або знижує ішемічне ушкодження, як описано далі.

Відповідно, приклади інгібіторів альдегідредуктази, застосовні в композиціях і способах даного винаходу, включають:

1. 3-(4-бром-2-фторбензил)-3,4-дигідро-4-оксо-1-фталазин-оцтову кислоту (поналрестат, US 4251528);
2. N-[[5-(трифторметил)-6-метокси-1-нафталініл]тіокеометил]-N-метилгліцин (толрестат, US 4600724);
3. 5-[(Z,E)- β -метилцинамідилден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазоліденоцтову кислоту (епалрестат, US 4464382, US 4791126, US 4831045);
4. 3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-3,4-дигідро-2,4-діоксо-1(2H)-хіназоліноцтову кислоту (зенарестат, US 4734419 і 4883800);
5. 2R,4R-6,7-дихлор-4-гідрокси-2-метилхроман-4-оцтову кислоту (US 4883410);
6. 2R,4R-6,7-дихлор-6-фтор-4-гідрокси-2-метилхроман-4-оцтову кислоту (US 4883410);
7. 3,4-дигідро-2,8-діізопропіл-3-оксо-2H-1,4-бензоксазин-4-оцтову кислоту (US 4771050);
8. 3,4-дигідро-3-оксо-4-[(4,5,7-трифтор-2-бензотіазоліл)метил]-2H-1,4-бензотіазин-2-оцтову кислоту (SPR-210, US 5252572);
9. N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-метилбензолацетамід (ZD5522, US 5270342 та US 5430060);
10. (S)-6-фторспіро[хроман-4,4'-імідазолідин]-2',5'-діон (ізорбініл, US 4130714);
11. d-2-метил-6-фторспіро(хроман-4,4'-імідазолідин)-2',5'-діон (US 4540704);
12. 2-фторспіро(9H-флуорен-9,4'-імідазолідин)-2',5'-діон (US 4438272);
13. 2,7-дифторспіро(9H-флуорен-9,4'-імідазолідин)-2',5'-діон (US 4436745, US 4438272);
14. 2,7-дифтор-5-метоксиспіро(9H-флуорен-9,4'-імідазолідин)-2',5'-діон (US 4436745, US 4438272);
15. 7-фторспіро(5H-інденон [1,2-b]піридин-5,3'-піролідин)-2,5'-діон (US 4436745, US 4438272);
16. d-цис-6'-хлор-2',3'-дигідро-2'-метилспіро(імідазолідин-4,4'-4'-н-пірано(2,3-b)піридин)-2,5'-діон (US 4980357);
17. спіро[імідазолідин-4,5'(6H)-хінолін]-2,5'-діон-3'-хлор-7',8'-дигідро-7'-метил-(5'-цис) (US 5066659);
18. (2S,4S)-6-фтор-2',5'-діоксиспіро(хроман-4,4'-імідазолідин)-2-карбоксамід (US 5447946) та
19. 2-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-6-фторспіро[ізохінолін-4(1H),3'-піролідин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон (ARI-509, US 5037831).

Інші інгібітори альдегідредуктази включають сполуки, що мають формулу IB:



IB

або їх фармацевтично прийнятні солі, де

Z являє собою O або S;

R являє собою гідрокси або групу, здатну відділятися *in vivo* з одержанням сполуки формули IB, де R¹ є OH; і

X і Y є однаковими або різними і вибираються з водню, трифторметилу, фтору і хлору.

Краща підгрупа у вищенаведеній групі інгібіторів альдегідредуктази включає пронумеровані сполуки 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 та 17 та наступної сполуки формули IB:

20. 3,4-дигідро-3-(5-фторбензотіазол-2-ілметил)-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=F; Y=H];

21. 3-(5,7-дифторбензотіазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Y=F];

22. 3-(5-хлорбензотіазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Cl; Y=H];

23. 3-(5,7-дихлорбензотіазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Y=Cl];

24. 3,4-дигідро-4-оксо-3-(5-трифторметилбензоксазол-2-ілметил)фалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=CF₃; Y=H];

25. 3,4-дигідро-3-(5-фторбензоксазол-2-ілметил)-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=F; Y=H];

26. 3-(5,7-дифторбензоксазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Y=F];

27. 3-(5-хлорбензоксазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Cl; Y=H];

28. 3-(5,7-дихлорбензоксазол-2-ілметил)-3,4-дигідро-4-оксофалазин-1-ілоцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=Y=Cl];

29. зополрестат; 3,4-дигідро-4-оксо-3-[[5-(трифторметил)-2-бензотіазоліл]метил]-1-фалазиноцтову кислоту [R¹=гідрокси; X=трифторметил; Y=H].

У сполуках 20-23 і 29 Z є S. У сполуках 24-28 Z є O.

У вищенаведеній підгрупі сполуки 20-29 більш переважні, причому 29 особливо переважна.

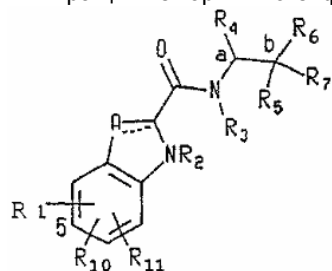
Особливо кращим інгібітором альдегідредуктази є 3,4-дигідро-4-оксо-3-[[5-(трифторметил)-2-бензотіазоліл]метил]-1-фалазиноцтова кислота.

Сполуки - інгібітори альдегідредуктази відповідно до даного винаходу можна легко придбати, або вони можуть бути легко синтезовані досвідченими фахівцями з використанням загальноприйнятих методів органічного синтезу, зокрема, маючи на увазі описи, що стосуються справи патентних заяв.

Може використовуватися така кількість інгібітору альдегідредуктази відповідно до даного винаходу, яка ефективна для дії даного винаходу. Звичайно, ефективне дозування для інгібіторів альдегідредуктази даного винаходу знаходяться в інтервалі від приблизно 0,1 мг/кг/доба до 100 мг/кг/доба однократно, або за декілька прийомів, переважно від 0,1 мг/кг/доба до 20 мг/кг/доба однократно або за декілька прийомів.

У якості другої сполуки відповідно до даного винаходу може використовуватися будь-який інгібітор глікогенфосфорилази. Термін "інгібітор глікогенфосфорилази" відноситься до будь-якої речовини або агента, або до будь-якого сполучення речовин та/або агентів, які знижують, сповільнюють або усувають ферментативну дію глікогенфосфорилази. Відома до даного часу ферментативна дія глікогенфосфорилази полягає у розкладанні глікогену шляхом каталізу оборотної реакції макромолекули глікогену і неорганічного фосфату з утворенням глюкоз-1-фосфату і макромолекули глікогену, яка на один глікозильний залишок коротше, ніж вихідна молекула глікогену (прямий напрямом глікогенолізу). Така дія легко визначається досвідченими фахівцями шляхом стандартних досліджень (наприклад, як описано тут далі). Ряд таких сполук включені в наступні опубліковані міжнародні патентні заявки: публікації заявок PCT WO 96/39384 і W096/39385. Однак, досвідченим фахівцям відомі й інші інгібітори глікогенфосфорилази.

Кращі інгібітори глікогенфосфорилази включають сполуки, що мають формулу IC:



Формула IC

і їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, де пунктирна лінія (---) представляє необов'язковий зв'язок;

A являє собою -C(H)=, -C((C₁-C₄)алкіл)= або -C(галоген)=, коли пунктирна лінія (---) є зв'язком, або A є метилом або -CH((C₁-C₄)алкіл)-, коли пунктирна лінія (---) не є зв'язком;

R₁, R₁₀ або R₁₁, кожний незалежно, являють собою H, галоген, 4-, 6- або 7-нітро, піано, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, фторметил, дифторметил або трифторметил;

R₂ є H;

R₃ є H або (C₁-C₅)алкілом;

R₄ являє собою H, метил, етил, н-пропіл, гідрокси-(C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкокси (C₁-C₃)алкіл, феніл(C₁-C₄)алкіл, фенілгідрокси(C₁-C₄)алкіл, феніл(C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкіл, тієн-2-або -3-іл(C₁-C₄)алкіл або фур-2-або -3-іл(C₁-C₄)алкіл, де кільця R₄ є моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, при вуглеці H, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, трифторметилом, гідрокси, аміно або ціано; або

R₄ являє собою пірид-2-, -3- або -4-іл(C₁-C₄)алкіл, тіазол-2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, імідазол-1-, -2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, пірол-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл, оксазол-2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, піразол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, ізоксазол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, ізотіазол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, піридазин-3-або -4-іл(C₁-C₄)алкіл, піримідин-2-і -4-, -5-або -6-іл(C₁-C₄)алкіл, піразин-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл або 1,3,5-триазин-2-іл(C₁-C₄)алкіл, де зазначені попередні гетероцикли R₄ є необов'язково моно- або дизаміщеними, незалежно, галогеном, трифторметилом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, аміно або гідрокси, і зазначені моно- або дизамісники зв'язані з вуглецем;

R₅ являє собою H, гідрокси, фтор, (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алканол, аміно(C₁-C₄)алкокси, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно(C₁-C₄)алкокси, карбокси(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₅)алкоксикарбоніл(C₁-C₄)алкокси, бензилоксикарбоніл(C₁-C₄)алкокси або карбонілокси, причому зазначений карбонілокси зв'язаний вуглець-вуглецевим зв'язком із фенілом, тіазолілом, імідазолілом, 1H-індолілом, фурилом, піролілом, оксазолілом, піразолілом, ізоксазолілом, ізотіазолілом, піридазинілом, піримідинілом, піразинілом або 1,3,5-триазинілом, і де зазначені попереднього кільця R₅ є необов'язково монозаміщеними галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, аміно або трифторметилом, і зазначені монозамісники зв'язані з вуглецем;

R₇ є H, фтором або (C₁-C₅)алкілом або

R₅ і R₇ можуть бути узяті разом і являти собою оксо;

R₆ являє собою карбокси, (C₁-C₈)алкоксикарбоніл, C(O)NR₈R₉ або C(O)R₁₂, де

R₈ являє собою H, (C₁-C₃)алкіл, гідрокси або (C₁-C₃)алкокси і

R₉ являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, метиленперфторований (C₁-C₈)алкіл, феніл, піридил, тієніл, фурил, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піраніл, піперидиніл, морфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл або 1,3,5-триазиніл, де зазначені попередні кільця R₉ зв'язані вуглець-азотним зв'язком; або

R₉ є моно-, ди- або тризаміщеним (C₁-C₅)алкілом, причому зазначені замісники є, незалежно, H, гідрокси, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкіламіно; або

R₉ є моно- або дизаміщеним (C₁-C₅)алкілом, де зазначені замісники являють собою, незалежно, феніл, піридил, фурил, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піраніл, піридиніл, піперидиніл, морфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл або 1,3,5-триазиніл,

де неароматичні кільця R₉, які містять азот, необов'язково монозаміщені при азоті (C₁-C₆)алкілом, бензілом, бензоїлом або (C₁-C₆)алкоксикарбонілом, і де кільця R₉ є необов'язково монозаміщеними при вуглеці галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, аміно або моно-N- і ди-N,N-(C₃-C₅)алкіламіно, за умови що не включений жодний четвертинний атом азоту і відсутні зв'язки азот-кисень, азот-азот або азот-галоген;

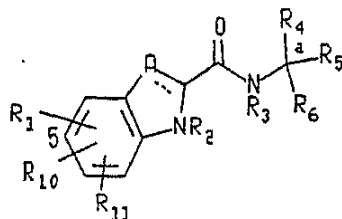
R₁₂ являє собою піперазин-1-іл, 4-(C₁-C₄)алкілпіперазин-1-іл, 4-формілпіперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, тіазолідин-3-іл, 1-оксотіазолідин-3-іл, 1,1-діоксотіазолідин-3-іл, 2-(C₁-C₆)алкоксикарбонілпіролідин-1-іл, оксазолідин-3-іл або 2(R)-гідроксиметилпіролідин-1-іл або

R₁₂ являє собою 3- та/або 4-моно- або дизаміщений оксазетидин-2-іл, 2-, 4- та/або 5-моно- або дизаміщений оксазолідин-3-іл, 2-, 4- та/або 5-моно- або дизаміщений тіазолідин-3-іл, 2-, 4- та/або 5-моно- або дизаміщений 1-оксотіазолідин-3-іл, 2-, 4- та/або 5-моно- або дизаміщений 1,1-діоксотіазолідин-3-іл, 3- та/або 4-моно- або дизаміщений піролідин-1-іл, 3-, 4- та/або 5-моно-, ди- або тризаміщений піперидин-1-іл, 3-, 4- та/або 5- моно-, ди- або тризаміщений піперазин-1-іл, 3-заміщений азетидин-1-іл, 4- та/або 5-моно- або дизаміщений 1,2-оксазинан-2-іл, 3- та/або 4- моно- або дизаміщений піразолідин-1-іл, 4- та/або 5- моно- або дизаміщений ізоксазолідин-2-іл, 4- та/або 5- моно- та/або дизаміщений ізотіазолідин-2-іл, де зазначені замісники R¹² являють собою, незалежно, H, галоген, (C₁-C₅)алкіл, гідрокси, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкіламіно, форміл, оксо, гідроксиіміно, (C₁-C₅)алкокси, карбокси, карбамоїл, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкілкарбамоїл, (C₁-C₄)алкоксиіміно, (C₁-C₄)алкоксиметокси, (C₁-C₆)алкоксикарбоніл, карбокси(C₁-C₅)алкіл або гідрокси (C₁-C₅)алкіл;

за умови, що якщо R₄ є H, метилом, етилом або н-пропілом, R₅ являється OH;

за умови, що якщо R₅ і R⁷ є H, то R₄ не є H, метилом, етилом, н-пропілом, гідрокси(C₁-C₃)алкілом або (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкілом і R₆ являє собою C(O)NR₈R₉, C(O)R₁₂ або (C₁-C₄)алкоксикарбоніл.

Кращі інгібітори глікогенфосфорилази включають сполуки, що мають формулу ID:



Формула ID

і їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, де

пунктирна лінія (---) є необов'язковим зв'язком;

A являє собою -C(H)=, -C((C₁-C₄)алкіл)=, -C(галоген)= або -N=, де пунктирна лінія (---) є зв'язком, або A є метилом або -CH((C₁-C₄)алкіл)-, коли пунктирна лінія (---) не є зв'язком;

R₁, R₁₀ або R₁₁, кожний незалежно, являють собою H, галоген, ціано, 4-, 6- або 7-нітро, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, фторметил, дифторметил або трифторметил;

R₂ є H;

R₃ є Н або (C₁-C₅)алкілом;

R₄ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, гідрокси(C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкіл, феніл(C₁-C₄)алкіл, фенілгідрокси(C₁-C₄)алкіл, (феніл)((C₁-C₄)алкокси)(C₁-C₄)алкіл, тієн-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл або фур-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл, де кільця R₄ є моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, при вуглеці воднем, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, трифторметилом, гідрокси, аміно або ціано; або

R₄ являє собою пірид-2-, -3- або -4-іл(C₁-C₄)алкіл, тiazол-2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, імідазол-2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, пірол-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл, оксазол-2-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, піразол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, ізоксазол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, ізотіазол-3-, -4- або -5-іл(C₁-C₄)алкіл, піридазин-3- або -4-іл(C₁-C₄)алкіл, піримідин-2-і -4-, -5- або -6-іл(C₁-C₄)алкіл, піразин-2- або -3-іл(C₁-C₄)алкіл або 1,3,5-триазин-2-іл(C₁-C₄)алкіл або індол-2-(C₁-C₄)алкіл, де зазначені попередні гетероцикли R₄ являються моно- або дизаміщеними, незалежно, галогеном, трифторметилом, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, аміно, гідрокси або або ціано, і зазначені моно- або дизамісники зв'язані з вуглецем; або

R₄ являє собою R₁₅-карбонілоксметил, де вказаний R₁₅ являє собою феніл, тiazоліл, імідазоліл, 1Н-індоліл, фурил, піроліл, оксазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, пірилазиніл, піримідиніл, піразиніл або 1,3,5-триазиніл, і де вказані попередні кільця R₁₅ є необов'язково моно- або дизаміщені, незалежно, галогеном, аміно, гідрокси, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси або трифторметилом, а вказані моно- або ди-замісники зв'язані з вуглецем;

R₅ є Н;

R₆ являє собою карбокси, (C₁-C₈)алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, C(O)NR₈R₉ або C(O)R₁₂,

де

R₈ являє собою Н, (C₁-C₆)алкіл, цикло(C₃-C₆)алкіл, цикло(C₃-C₆)алкіл(C₁-C₅)алкіл, гідрокси або (C₁-C₈)алкокси і

R₉ являє собою Н, цикло(C₃-C₈)алкіл, цикло(C₃-C₈)-алкіл(C₁-C₅)алкіл, цикло(C₄-C₇)алкеніл, цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₅)алкокси, цикло(C₃-C₇)алкокси, гідрокси, метиленперфторований(C₁-C₈)алкіл, феніл або гетероцикл, де зазначений гетероцикл являє собою піридил, фурил, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піраніл, піридиніл, піперидиніл, морфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, тіохроманіл або тетрагідробензотіазоліл, де зазначені гетероциклічні кільця приєднані вуглець-азотним зв'язком; або

R₉ являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₈)алкокси, де зазначений (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₈)алкокси є необов'язково монозаміщеним цикло(C₄-C₇)алкен-1-ілом, фенілом, тієнілом, піридилом, фурилом, піролілом, піролідинілом, оксазолілом, тiazолілом, імідазолілом, піразолілом, піразолінілом, піразолідинілом, ізоксазолілом, ізотіазолілом, піранілом, піперидинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, 1-оксотіоморфолінілом, 1,1-діоксотіоморфолінілом, піридазинілом, піримідинілом, піразинілом, піперазинілом, 1,3,5-триазинілом або індолілом, і де зазначений (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₈)алкокси є, необов'язково, додатково моно- або дизаміщені, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₅)алкокси, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкіламіно, ціано, карбокси або (C₁-C₄)алкоксикарбонілом; і

де кільця R₉ є необов'язково моно- або дизаміщеними, незалежно, при вуглеці галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, гідрокси, гідрокси(C₁-C₄)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкілом, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно, ціано, карбокси, (C₁-C₅)алкоксикарбонілом, карбамоїлом, формілом або трифторметилом, і зазначені кільця R₉ можуть бути, необов'язково, додатково моно- або дизаміщеними, незалежно, (C₁-C₅)алкілом або галогеном;

за умови, що жодний четвертинний азот не включений у якийсь гетероцикл R₉;

R₁₂ являє собою морфоліно, тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, тiazолідин-3-іл, 1-оксотіазолідин-3-іл, 1,1-діоксотіазолідин-3-іл, піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піперазин-4-іл, азетидин-1-іл, 1,2-оксазинан-2-іл, піразолідин-1-іл, ізоксазолідин-2-іл, ізотіазолідин-2-іл, 1,2-оксазетидин-2-іл, оксазолідин-3-іл, 3,4-дигідроізохінолін-2-іл, 1,3-дигідроізоіндол-2-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінол-1-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]тіазин-4-іл, 3,4-дигідро-2Н-хіноксалін-1-іл, 3,4-дигідробензо[с][1,2]оксазин-1-іл, 1,4-дигідробензо[д][1,2]оксазин-3-іл, 3,4-дигідробензо[е][1,2]оксазин-2-іл, 3Н-бензо[д]ізоксазол-2-іл, 3Н-бензо[с]ізоксазол-1-іл або азепа-н-1-іл,

де зазначені кільця R₁₂ є необов'язково моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, (C₁-C₅)алкілом, (C₁-C₅)алкокси, гідрокси, аміно, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкіламіно, формілом, карбокси, карбамоїлом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкілкарбамоїлом, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₅)алкоксикарбонілом, бензилоксикарбонілом, (C₁-C₅)алкоксикарбоніл(C₁-C₅)алкілом, (C₁-C₄)алкоксикарбоніламіно, карбокси(C₁-C₅)алкілом, карбамоїл(C₁-C₅)алкілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₅)алкілкарбамоїл(C₁-C₅)алкілом, гідрокси (C₁-C₅)алкілом, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкілом, аміно(C₁-C₄)алкілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіно(C₁-C₄)алкілом, оксо, гідроксиіміно або (C₁-C₆)алкоксиіміно, і де не більше ніж два замісники вибираються з оксо, гідроксиіміно або (C₁-C₆)алкоксиіміно, і замісники оксо, гідроксиіміно або (C₁-C₆)алкоксиіміно знаходяться при неароматичному вуглеці; і

де зазначені кільця R₁₂ є необов'язково додатково моно- або дизаміщеними, незалежно, (C₁-C₅)алкілом або галогеном;

за умови, що коли R₆ є (C₁-C₅)алкоксикарбонілом або бензилоксикарбонілом, то R₁ являє собою 5-галоген, 5-(C₁-C₄)алкіл або 5-ціано, і R₄ являє собою (феніл)(гідрокси)(C₁-C₄)алкіл, (феніл)((C₁-C₄)алкокси)(C₁-C₄)алкіл, гідроксиметил або Ar(C₁-C₂)алкіл, де Ar являє собою тієн-2- або -3-іл, фур-2- або -3-іл або феніл, де зазначений Ar є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, галогеном; за умови, що коли R₄ є бензилом, і R₅ є метилом, R₁₂ не є 4-гідроксипіперидин-1-ілом, або коли R₄ є бензилом і R₅ є метилом, R₆ не є C(O)N(CH₃)₂;

за умови, що коли R₁ і R₁₀ і R₁₁ є Н, R₄ не є імідазол-4-ілметилом, 2-фенілетилом або 2-гідрокси-2-фенілетилом;

за умови, що коли як R₈, так і R₉ є н-пентилом, R₁ є 5-хлором, 5-бромом, 5-ціано, 5-(C₁-C₅)алкілом, 5-(C₁-C₅)алкокси або трифторметилом;

за умови, що коли R₁₂ є 3,4-дигідроізохінол-2-ілом, зазначений 3,4-дигідроізохінол-2-іл не заміщений

карбокси-(C₁-C₄)алкілом;

за умови, що коли R₈ є Н, і R₉ є (C₁-C₆)-алкілом, R₉ не заміщений карбокси або (C₁-C₄)алкоксикарбонілом при вуглеці, що зв'язаний з атомом азоту N із NHR₉; і

за умови, що коли R₆ є карбокси, і R₁, R₁₀, R₁₁ і R₅, усі є Н, то R₄ не є бензилом, Н, (феніл)(гідрокси)метилом, метилом, етилом або н-пропілом.

У цілому, ефективне дозування для фармакологічних комбінованих композицій даного винаходу, наприклад, активність комбінацій, що містять інгібітор глікогенфосфорилази і сполуки даного винаходу, що зменшують ішемічне ушкодження, знаходиться в інтервалі від 0,005 до 50мг/кг/доба, переважно, від 0,01 до 25мг/кг/доба, і найбільш переважно, від 0,1 до 15мг/кг/доба.

Сполуки даного винаходу пригнічують транспортну систему обміну натрій/протон (Na⁺/H⁺) і, отже, можуть застосовуватися в якості терапевтичних або профілактичних засобів у відношенні захворювань, зумовлених або таких, що ускладнилися через акселерацію транспортної системи обміну натрій/протон (Na⁺/H⁺), наприклад, серцево-судинних захворювань [як, наприклад, атеросклероз, гіпертензія, аритмія (наприклад, ішемічна аритмія, аритмія в результаті інфаркту міокарда, міокардіального шоку, дисфункції міокарда, аритмія після КККП (крізьшкірної катетерної коронаро-пластики) або після тромбозу, і т.д.), стенокардія, гіпертрофія серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність (наприклад, застійна серцева недостатність, гостра серцева недостатність, гіпертрофія серця і т.д.), рестеноз після КККП, КККВ, шок (наприклад, геморагічний шок, ендотоксинний шок і т.д.)], захворювань нирок (як наприклад, цукровий діабет, діабетична нефропатія, ішемічна гостра ниркова недостатність і т.д.), порушень в органах, пов'язаних з ішемією або ішемічною реперфузією [(як, наприклад, порушення, пов'язані з реперфузією у серцевому м'язі після ішемії, гостра ниркова недостатність або порушення, викликані хірургічним лікуванням, таким як операція аортокоронарного шунтування (АКШ), судинна хірургія, пересадка органів, операції не на серці або крізьшкірна катетерна коронаропластика (КККП)], судинних захворювань головного мозку (наприклад, ішемічний удар, геморагічний удар і т.д.), ішемічних захворювань головного мозку (наприклад, захворювання, пов'язані з інсультом, захворювання, що викликаються після крововиливу в головний мозок у якості ускладнення, або набряк головного мозку). Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися в якості засоби для захисту міокарда під час операції аортокоронарного шунтування (АКШ), операціях на судинах, крізьшкірної катетерної коронаропластики (КККП), КККВ, пересадки органів або при операціях не на серці.

Переважно, сполуки винаходу можуть використовуватися в якості засобів для захисту міокарда до, під час і після операції артеріокоронарного шунтування (АКШ), операцій на судинах, крізьшкірної катетерної коронаропластики (КККП), трансплантації органів або при хірургії не на серці.

Переважно, сполуки винаходу можуть використовуватися в якості засобів для захисту міокарда у пацієнтів, у яких присутні явища серцевої (гострі коронарні синдроми, наприклад, інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія) або церебральної ішемії (наприклад, інсульт).

Переважно, сполуки винаходу можуть використовуватися в якості засобів для тривалого захисту міокарда у пацієнтів із діагностованим коронарним захворюванням серця (наприклад, попереднім інфарктом міокарда або нестабільною стенокардією) або пацієнтів, у яких високий ризик інфаркту міокарда (вік більше 65 і два або більше факторів ризику у відношенні коронарного захворювання).

На додаток до цього, сполуки даного винаходу чудові у відношенні їх сильної пригнічуючої дії на проліферацію клітин, наприклад, на проліферацію фіброblastних клітин і проліферацію клітин гладкої мускулатури кровеносних судин. З цієї причини сполуки даного винаходу є цінними терапевтичними засобами для застосування при захворюваннях, у яких, проліферація клітин є первинною або вторинною причиною, і тому можуть використовуватися в якості засобів від атеросклерозу та у якості засобів від пізніх ускладнень діабету, проти ракових захворювань, фіброзних захворювань, таких як фіброз легень, фіброз печінки або фіброз нирок, гломерулярний нефросклероз, гіпертрофії і гіперплазії органів, зокрема, гіперплазії або гіпертрофії простати, фіброзу легень, ускладнень діабету або рецидивної стриктури після КККП або захворювань, зумовлених ушкодженням ендотеліальних клітин.

Застосовність сполук даного винаходу в якості лікарських засобів при лікуванні захворювань, подібних тим, що зазначені вище, у ссавців (наприклад, у людей), наприклад, для захисту міокарда під час операції або захисту міокарда у пацієнтів із присутніми явищами серцевої або церебральної ішемії або для тривалого захисту серця у пацієнтів із діагностованим коронарним захворюванням серця або при ризику коронарного захворювання, серцевою дисфункцією або міокардіальним шоком, демонструється активністю сполук даного винаходу при звичайних передклінічних дослідженнях по захисту серця [см. дослідження *in vivo* у Klein, H. et al., *Circulation* 92:912-917 (1995); дослідження на ізольованому серці в Scholz, W. et al., *Cardiovascular Research* 29:260-268 (1995); дослідження з протиаритмічної дії у Yasutake M. et al., *Am. J. Physiol.* 36:H2430-H2440 (1994); дослідження з ЯМР у Koike et. al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112:765-775 (1996)] і додатковими дослідженнями *in vitro* і *in vivo*, описаними нижче. Такі дослідження дають також можливість порівняти активності сполук даного винаходу з активністю інших відомих сполук. Результати цих порівнянь застосовні для визначення рівнів дозування для лікування таких захворювань у ссавців, включаючи людей.

Кількісне визначення активності по пригніченню HBO-1

Методологія вимірювання активності HBO-1 людини і активності інгібітору заснована на методі, опублікованому Watson et al., *Am. J. Physiol.* 24:G229-G238, (1991), де вимірюють опосередковане HBO відновлення внутрішньоклітинного рН після внутрішньоклітинного підкислення. Відповідно до цього фіброblastи, що стабільно експресують людський HBO-1 (Counillon, L. et al., *Mol. Pharmacol.* 44:1041-1045 (1993) поміщали в покриті колагеном 96-ямкові планшети (50000 на лунку) і вирощували до злиття в ростовому середовищі (модифіковане по Дюльбекко середовище Ігла з високим вмістом глюкози, 10% фетальної телячої сироватки, 50од/мл пеніциліну і стрептоміцину). Планшети з конфлюентною культурою інкубували протягом 30хв. при 37°C з чутливою до рН флуоресцентною пробою BCECF (5мкМ; Molecular probes, Eugene, OR). Навантажені BCECF клітини інкубували протягом 30 хвилин при 37°C в кислому середовищі, що навантажує, (70мМ холінхлориду, 50мМ NH₄Cl, 5мМ KCl, 1мМ MgCl₂, 1,8мМ CaCl₂, 5мМ глюкози, 10мМ HEPES, рН 7,5) і потім поміщали в планшет-рідер для читання флуоресцентної картини

(Fluorescent Imaging Plate Reader (Molecular Devices, C A)). Флуоресценцію BCECF контролювали, використовуючи довжини хвиль порушення і випромінювання, відповідно, 485нм і 525нм. Внутрішньоклітинне закиснення ініціювали шляхом швидкої заміни кислого середовища, що навантажує, відновлювальним середовищем (120мМ NaCl, 5мМ KCl, 1мМ MgCl₂, 1,8мМ CaCl₂, 5мМ глюкози, 10мМ HEPES, pH 7,5) ± випробувана сполука, і за опосередковуваним HBO-1 відновленням внутрішньоклітинного pH спостерігали по наступному залежному від часу посиленню флуоресценції BCECF. Активність інгібіторів людського HBO-1 розраховують як концентрацію, яка знижує відновлення внутрішньоклітинного pH на 50% (IC₅₀). При цих умовах еталонні інгібітори HBO, амilorид і HOE-642, мали значення IC₅₀ для людського HBO-1, рівні 50мкМ і 0,5мкМ, відповідно.

Для загальної інформації, помічено, що короткі періоди ішемії міокарда, за яких настає відновлення кровотоку в коронарних артеріях, захищають серце від наступної важкої ішемії міокарда (Murry et al., Circulation 74:1124-1136, 1986).

Терапевтична дія сполук даного винаходу по запобіганню ушкодження тканини серця, яке відбувається в результаті ішемічного інсульту, може бути продемонстрована *in vitro* відповідно до того, як зазначено в Liu et al. (Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994), як це конкретно описано нижче. Захист серця, що виражається через зниження площі інфаркту міокарда, може бути створений фармакологічно, шляхом застосуванням агоністів аденозинових рецепторів на ізолюваному серці кролика, що піддається дегенеративній перфузії, як на моделі *in vitro* створення передумов ішемії міокарда (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). Випробування *in vitro*, описане нижче, показує, що випробувана сполука (тобто сполука, що тут заявляється) також може створювати фармакологічним шляхом захист серця, тобто знижує розмір інфаркту міокарда, коли вводиться в ізолюване серце кролика. Дія випробуваної сполуки порівнювана з результатами після створення передумов ішемії і застосуванням агоніста аденозину A1/A3, АФНЕА (N⁶-[2-(4-амінофеніл)етил]аденозину), які, як було показано, створюють фармакологічним шляхом захист серця на ізолюваному серці кролика (Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). Точна методологія описана нижче.

Методика, використана для цих експериментів, близька до тієї, що описана Liu et al., Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994. Самцям новозеландських білих кроликів (3-4кг) робили анестезію пентобарбіталом натрію (30мг/кг, в/в). Після того, як досягалася глибока анестезія (визначають по відсутності реакції ока на спалах світла) тварину інтубували і легені вентильовали 100% O₂, використовуючи апарат для вентиляції легень із позитивним тиском. Виконували ліву торакотомію, оголювали серце і поміщали петлю-пастку (шовк 2-0) вільно навколо видимої гілки лівої коронарної артерії, приблизно на 2/3 відстані в напрямку верхівки серця. Серце видаляли з грудей і швидко (<30сек.) поміщали в апарат Лангендорфа. Серце піддавали дегенеративній перфузії без рециркулювання модифікованим розчином Кребса (NaCl 118,5мМ, KCl 4,7мМ, MgSO₄ 1,2мМ, KH₂PO₄ 1,2мМ, NaHCO₃ 24,8мМ, CaCl₂ 2,5мМ і глюкоза 10мМ) при постійному тиску, рівному 80мМ Hg, і температурі 37°C. Показник pH перфузату підтримували на рівні 7,4-7,5 шляхом пропускання пухирців 95% O₂/5% CO₂. Температуру серця жорстко контролювали шляхом використання резервуарів, що обігріваються, для фізіологічного розчину і водної сорочки навколо як трубок для перфузії, так і ізолюваного серця. Частоту скорочень серця і тиск у лівому шлуночку визначали за допомогою латексного балона, який поміщають у лівий шлуночок і з'єднують трубкою з нержавіючої сталі з датчиком тиску. Внутрішньошлуночковий балон надували так, щоб забезпечити тиск при систолі 80-100мМ Hg і діастолічний тиск ≤10мМ Hg. Загальний коронарний кровотік також безупинно контролювали, використовуючи вставлений датчик потоку на лінії, і нормалізували відносно ваги серця.

Серцю дають прийти до стану рівноваги протягом 30 хвилин, після чого серце повинно показувати стабільний тиск у лівому шлуночку в межах параметрів, зазначених вище. Якщо частота серцевих скорочень падає нижче 180уд/хв. в будь-який час до 30хв. періоду місцевої ішемії, протягом іншого часу експерименту серце б'ється з частотою приблизно 200уд/хв. Стан ішемічного ушкодження виликають загальним припиненням перфузії в серці (загальна ішемія) на 5 хвилин із наступною реперфузією протягом 10 хвилин. Місцеву ішемію створюють шляхом затягування петлі-пастки навколо гілки коронарної артерії. Після 30хв. місцевої ішемії петлю відпускають і серце піддають реперфузії додатково на 120хв.

Фармакологічний захист серця робиться шляхом впливання випробуваної сполуки в заданих концентраціях, що починається за 30хв. до 30 хвилинного періоду місцевої ішемії і продовжується до кінця 120хв. періоду реперфузії. Серця, на які впливають випробуваними сполуками, не піддають попередньому ішемічному ушкодженню. Еталонною сполукою, АФНЕА (500нм), перфузують серця (на які не впливають випробуваною сполукою) протягом 5хв. періоду, що закінчується за 10хв. до 30хв. періоду місцевої ішемії.

Після закінчення 120хв. періоду реперфузії петлю навколо коронарної артерії затягують, і серце піддають перфузії 0,5% суспензією флуоресціюючих часток сульфату цинку-кадмію (1-10мкМ) фірми Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA); це забарвлює весь міокард, за винятком тієї області, де існує ризик розвитку інфаркту (область ризику). Серце видаляють з апарата Лангендорфа, осушують, завертають в алюмінієву фольгу і зберігають протягом ночі при -20°C. Наступного дня серце розрізають на 2мм шари в поперечному перетині від верхівки серця до верхньої частини шлуночків. Шари забарвлюють 1% трифенілтетразоліхлоридом (ТТХ) у забуференому фосфатному фізіологічному розчині протягом 20 хвилин при 37°C. Оскільки ТТХ реагує з живою тканиною (яка містить НАД-залежні дегідрогенази), цей барвник диференціює живу (червоне забарвлення) тканину і мертву тканину (незабарвлена тканина, яка піддалася інфаркту). Інфарктну область (без забарвлення) і область ризику (відсутність флуоресціюючих часток) розраховують для кожного шару лівого шлуночка, використовуючи попередньо відкалібрований аналізатор зображення. Щоб нормалізувати ішемічне ушкодження з урахуванням відмінностей в області ризику між серцями, дані виражають як відношення площі області інфаркту до площі області ризику (% ПІ/ПОР). Усі дані виражають як середнє значення ± СКО і здійснюють статистичне порівняння, використовуючи непараметричний критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні для множинних порівнянь. Вважають, що значимість має місце, коли $p < 0,05$.

Результати вищевикладеного випробування *in vitro* показують, що сполуки даного винаходу створюють значний захист серцю в порівнянні з контрольною групою.

Терапевтична дія сполук даного винаходу по запобіганню ушкодження тканини серця, такого, що у

протилежному разі відбувається в результаті ішемічного інсульту, може бути також продемонстроване *in vivo* відповідно до методики поданої в Liu et al. (Circulation, Vol. 84:350-356, 1991), як конкретно описано тут. При дослідженнях *in vivo* визначають захист серця випробуваною сполукою в порівнянні з контрольною групою, яка одержує фізіологічний розчин (носії для сполуки). Захист серця, що виражається в зниженні ураженої інфарктом ділянки міокарда, може бути створена фармакологічно шляхом застосування агоністів аденозинових рецепторів, що вводяться внутрішньовенно інтактним кроликам під анестезією, досліджуваним у якості моделі передумов ішемії міокарда *in situ* (Liu et al., Circulation, Vol. 84:350-356, 1991). При дослідженні *in vivo* перевіряється, чи можуть сполуки фармакологічно створювати захист серця, тобто зниження розміру ділянки інфаркту міокарда, коли їх парентерально вводять інтактним анестезованим кроликам. Дія сполук даного винаходу може бути порівняна зі створенням передумов ішемії при використанні агоніста аденозину АІ, N⁶-1-(феніл-2R-ізопропіл)аденозину (ФІА), що, як було показано, фармакологічно викликають захист серця у анестезованих інтактних кроликів у дослідженні *in situ* (Liu et al., Circulation 84:350-356, 1991). Методологія описана нижче.

Хірургічне втручання: Самцям новозеландських білих кроликів (3-4кг) робили анестезію пентобарбіталом натрію (30мг/кг, в/в). Трахеотомію роблять через перетин по вентральній серединній лінії шиї, і кроликам роблять штучну вентиляцію легень 100% киснем, застосовуючи апарат для штучної вентиляції легень із позитивним тиском. У ліву яремну вену, для введення ліків, і в ліву сонну артерію, для вимірювання тиску крові, вставляють катетери. Потім серце оголюють за допомогою лівої торакотомії і навколо видимої гілки лівої коронарної артерії пропускають петлю (шовк 00). Ішемію викликають шляхом тугого затягування петлі і закріплення її на місці. Ослаблення петлі дає можливість реперфузії в області, що піддавалася впливу. Ішемія міокарда виявляється за місцевим ціанозом; поновлення кровотоку виявляється за реактивною гіперемією.

Методика: Якщо артеріальний тиск і частота скорочень серця були стабільні протягом 30 хвилин, починають випробування. Передумови стану ішемії створюють шляхом оклюзії коронарної артерії на 5 хвилин із наступною 10 хвилинною реперфузією. Фармакологічна передобробка робиться шляхом вливання випробуваної сполуки протягом, наприклад, 5 хвилин, і витриманням протягом 10 хвилин перед подальшим втручанням, або шляхом вливання агоніста аденозину, ФІА (0,25мг/кг). Після створення передумов ішемічного стану, фармакологічної передобробки або відсутності обробки (тварини, що не піддавалися впливу, контрольна група із застосуванням розчинника-носія), артерію перетягають на 30 хвилин, і потім кровотік відновлюють на дві години, щоб викликати інфаркт. Випробувану сполуку і ФІА розчиняють у фізіологічному розчині або іншому відповідному розчиннику-носії і вводять у кількості від 1 до 5мг/кг, відповідно.

Забарвлювання: (Liu et al., Circulation, Vol. 84:350-356, 1991): Після закінчення 2-годинного періоду реперфузії серця швидко видаляють, підвішують на апарат Лангендорфа і промивають сильним струменем нормального фізіологічного розчину, нагрітого до температури тіла (38°C) протягом 1 хвилини. Шовний шовк, використаний у якості петлі, потім туго зав'язують, щоб знову перекрити артерію, і з перфузатом вливають 0,5% суспензію флуоресціюючих часток сульфату цинку-кадмію (1-10мкм) фірми Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA), щоб забарвити весь міокард, за винятком області ризику (не флуоресціюючий шлуночок). Серця потім швидко заморожують і зберігають протягом ночі при -20°C. Наступного дня серця розрізають на 2мм шари та забарвлюють 1% розчином трифенілтетразолійхлориду (ТТХ). Тому що ТТХ реагує тільки з живою тканиною, це забарвлення диференціює живу тканину (червоне забарвлення) і мертву тканину (незабарвлена інфарктна тканина). Площу інфарктної області (без забарвлення) і площу області ризику (немає флуоресціюючих часток) розраховують для кожного шару лівого шлуночка, використовуючи попередньо відкалібрований аналізатор зображення. Щоб нормалізувати ішемічне ушкодження з урахуванням відмінностей у площі області ризику між серцями, дані виражають у вигляді відношення площі області інфаркту до площі області ризику (% ПІ/ПОР). Усі дані виражають у вигляді середнього значення \pm СКО і порівнюють статистично, використовуючи єдиний фактор ANOVA або непараметричний критерій Манна-Уїтні. Вважають, що значимість має місце, коли $p < 0,05$.

Сполуки даного винаходу можуть бути випробувані на їхню застосовність для зниження або запобігання ішемічного ураження в інших тканинах, крім серця, наприклад, у мозку або печінці, із використанням методик, опублікованих у науковій літературі. Сполуки даного винаходу при подібних випробуваннях можна вводити кращим шляхом і в кращому носії, у кращий момент часу введення - перед епізодом ішемії, під час епізоду ішемії, після ішемічного епізоду (період реперфузії) або протягом будь-яких із стадій експерименту, згаданих нижче.

Перевагу даного винаходу, що полягає в зниженні ішемічного ушкодження мозку, можна продемонструвати, наприклад, на свавцях, використовуючи метод Park et al. (Ann. Neurol. 1988; 24:543-551). За методикою Park et al., дорослим самцям пацюків Sprague Dawley робили анестезію спочатку 2% галотаном, а потім механічною вентиляцією сумішшю закису азоту-кисню (70%:30%), що містить 0,5-1% галотану. Потім робили трахеотомію. Ударний об'єм апарата для штучної вентиляції легень регулювали так, щоб підтримувати артеріальний тиск двоокису вуглецю на рівні приблизно 35мм Hg і адекватне артеріальне насичення киснем ($\text{PaO}_2 > 90\text{мм Hg}$). Температуру тіла можна контролювати ректальним термометром, і температуру у тварин можна підтримувати на нормальному рівні, якщо це необхідно, шляхом зовнішнього підігріву. Тварин потім піддавали субтемперальній кранієктомії, щоб оголити головний стовбур лівої серединної церебральної артерії (СЦА) під операційним мікроскопом, і робили оклюзію виділеної артерії мікробіполярною коагуляцією, щоб викликати великі ішемічні ушкодження в корі головного мозку і базальних гангліях. Після 3 годинної оклюзії СЦА пацюкам робили глибоку анестезію 2% галотаном і виконували торакотомію, щоб улити гепаринизований фізіологічний розчин у лівий шлуночок. Рідину, що витікала, збирали через перетин правого синуса. За промиванням фізіологічним розчином ішло промивання приблизно 200мл розчину 40% формальдегіду, льодяної оцтової кислоти та абсолютного метанолу (ФУМ; 1:1:8, об/об/об), потім тварин обезглавлювали і голову зберігали у фіксаторі протягом 24 годин. Потім мозок видаляли, розсікали, поміщали в парафіновий віск і робили зрізи (приблизно 100 зрізів 0,2мм на мозок). Зрізи потім забарвлювали гематоксилінеозином або сполученням крезилового фіолетового і стійкого синього Луксола і вивчали під світловим мікроскопом для ідентифікації і кількісної оцінки ішемічного

ураження, використовуючи попередньо відкалібрований аналізатор зображення. Об'єми і площі ішемії виражають в абсолютних одиницях (мм^3 і мм^2) і у вигляді відсотка від загальної вивченої області. Вплив композицій і способів даного винаходу по зниженню ішемічного ушкодження мозку, викликаного оклюзією СЦА, констатували на основі зниження площі та об'єму відносного або абсолютного ішемічного ураження в перетинах мозку пацієнтів із групи, що одержувала лікування, у порівнянні з перетинами мозку пацієнтів із контрольної групи, що одержувала плацебо.

Інші способи, що у якості альтернативи могли б використовуватися для демонстрації переваг даного винаходу у вигляді зниження ішемічного ураження мозку, включають описані Nakayama et al. у *Neurology* 1988,38:1667-1673; Memezawa, et al. у *Stroke* 1992,23:552-559; Folbergrova et al. у *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995,92:5057-5059; i Gotti, et al. у *Brain Res.* 1990, 552:290-307.

Перевага сполук, композицій, і способів даного винаходу по зниженню ішемічного ушкодження печінки може бути продемонстровано, наприклад, у свавців по методу Yokoyama et al. (*Am. J. Physiol.* 1990; 258: G564-G570). За методикою Yokoyama et al. голодним дорослим самцям пацієнтів Sprague Dawley роблять анестезію пентобарбіталом натрію (40мг/кг в/в), потім тваринам роблять трахеотомію і роблять механічну вентиляцію легень кімнатним повітрям. Печінку видаляють і поміщають у камеру для створення навколишнього середовища, у якій підтримується постійна температура (37°C), потім її перфузують крізь порталну вену при постійному тиску 15см H_2O за допомогою модифікованого безгемоглобінового буфера Кребса-Хенселейта (в мМ: 118 NaCl, 4,7 KCl, 27 NaHCO_3 , 2,5 CaCl_2 , 1,2 MgSO_4 , 1,2 KH_2PO_4 , 0,05 ЕДТК і 11мМ глюкози плюс 300Од гепарину). Показник рН перфузату підтримують на рівні 7,4 шляхом насичення буфера 95% O_2 - 5% CO_2 . Кожну печінку перфузують при швидкості потоку 20мл/хв способом з однократним пропусканням протягом 30-хвилинного періоду промивання і зрівноважування (передішемічний період) із наступним 2-годинним періодом загальної ішемії і потім 2-годинним періодом реперфузії в умовах, ідентичних умовам передішемічного періоду. Аліквоти (20мл) перфузату відбирають під час передішемічного періоду, відразу після оклюзивного ішемічного періоду і через кожні 30хв. 2-го динного періоду реперфузії. Зразки перфузату оцінюють на появу ферментів клітин печінки, наприклад, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрасферази (АЛТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ), що приймаються за кількісну оцінку ступеня ішемічного ураження тканини печінки під час процедури.

Активність АСТ, АЛТ і ЛДГ у перфузаті може бути визначена декількома способами, наприклад, методом рефлектometri з використанням автоматичного аналізатора Kodak Ektachem 500, описаним Nakano et al. (*Hepatology* 1995;22:539-545). Вплив сполук, композицій і способів даного винаходу по зниженню ішемічного ураження печінки, викликаного оклюзією, констатований на основі зниження виділення ферментів клітин печінки безпосередньо після періоду оклюзії та/або під час періоду постішемічної реперфузії в печінці пацієнтів, що перфузується, у групі, яка одержувала лікування, у порівнянні з печінкою пацієнтів, що перфузується, із контрольної групи, яка одержувала плацебо.

Інші способи і характеристики, що могли б альтернативно використовуватися для демонстрації переваг композицій і способів даного винаходу по зниженню ішемічного ураження печінки, включають описані Nakano et al. (*Hepatology* 1995;22:539-545).

Випробування інгібіторів альдегідредуктази

Самцям пацієнтів Sprague-Dawley створюють діабет шляхом ін'єкції стрептозоцину в дозі 55мг/кг, в/в, у цитратному буфері з рН 4,5. Їх годують за бажанням у контрольованих умовах утримування, температури і освітлення. Після п'яти тижнів розвитку діабету пацюкам роблять анестезію підвищеною дозою пентобарбіталу і тканини швидко видаляють і аналізують на сорбіт і фруктозу.

Рівні сорбіту визначають методом Donald M. Eades et al., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixtures from Biological Sources", *Journal of Chromatography*, 490, 1-8, (1989).

Фруктозу в тканинах пацієнтів визначають ферментативно, використовуючи модифікацію методу Amezama (*Methods in Enzymology*, 89:20-29, 1982), при якій ферицианід заміняють резазурином, барвником, що відновлюється до резорурфину, який має високу флуоресценцію. Рівень флуоресценції резорурфину є стехіометричним стосовно кількості фруктози, окисленою фруктозодегідрогеназою. Зразок для аналізу містить 0,1мл нейтралізованого 6% перхлорною кислотою екстракту нерва в кінцевому об'ємі 1,5мл. Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі в закритому ящику флуоресценцію зразка визначають при збудженні = 560нм, випромінюванні = 580нм на зрізах по 5мМ кожний у флуоресцентному спектрофотометре Perkin-Elmer, модель 650-40. Концентрації фруктози розраховують шляхом порівняння із серіями відомих стандартів фруктози.

Дослідження з інгібітору глікогенфосфорилази

Три різні очищені ізоферменти глікогенфосфорилази (ГФ), де глікогенфосфорилаза знаходиться в активованому "а" стані (називається глікогенфосфорилазою а, або позначається аббревіатурою ГФа), і називається тут людською печінковою глікогенфосфорилазою а (ЛПГФа), людською м'язовою глікогенфосфорилазою а (ЛМГФа) і людською глікогенфосфорилазою мозку а (ЛГФам), можуть бути отримані наступними методами.

Експресія і фериентація

кДНК ЛПГФ і ЛМГФ експресують із плазмиди рКК233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) у штамі XL Blue E.coli (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA). Цей штам висівають у середовище LB (яке складається з 10г триптон, 5г дріжджового екстракту, 5г NaCl і 1мл 1н. NaOH на літр) плюс 50мг/л ампіциліну, 100мг/л піридоксину і 600мг/л MnCl_2 і вирощують при 37°C до густини клітин $\text{OD}_{550}=1,0$. У цей час на клітини впливають 1мМ ізопропіл-1-тіо- β -D-галактозидом (ІПТГ). Через три години після індукування клітини збирають центрифугуванням і осад клітин заморожують при -70°C доти, поки вони не будуть потрібні для очищення.

кДНК ЛГФМ може бути експресирована по декількох методиках, наприклад, методом, описаним Crecar et al. (*J. Biol. Chem.* 270:13748-13756). Метод, описаний Crecar et al. (*J. Bioi. Chem.* 270:13748-13756) для експресії ЛГФМ, полягає в наступному: кДНК ЛГФМ може бути експресирована з плазмиди рТАСТАС в E.coli, штам 25A6. Цей штам висівають у середовище LB (яке складається з 10г триптон, 5г дріжджового екстракту, 5г NaCl і 1мл 1н. NaOH на літр) плюс 50мг/л ампіциліну, і вирощують протягом ночі, потім повторно суспендують у свіжому середовищі LB плюс 50мг/л ампіциліну і знову висівають у 40х об'єм

середовища LB/амп, що містить 250мкМ ізопропіл-1-тіо-β-D-галактозиду (ІПТГ), 0,5мМ піридоксину і 3мМ MgCl₂ і підсолюють при 22°C протягом 48-50 годин. Клітини потім можна зібрати шляхом центрифугування, і осад клітин заморожують при -70°C доти, поки вони не будуть потрібні для очищення.

кДНК ЛПГФ експресують із плазмиди pBlueBac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA), що піддають котрансфекції з лінійної вірусної ДНК BaculoGold (Pharmingen, San Diego, CA) у клітини Sf9. Рекombінантний вірус потім очищають із використанням методу бляшок. Для одержання білка клітини Sf9, вирощені в безсироватному середовищі, інфікують при множинності інфікування (мі), рівному 0,5 і густині суспензії клітин 2x10⁶ клітин/мл. Після росту протягом 72 годин при 27°C клітини центрифугують і осад клітин заморожують при -70°C доти, поки вони не будуть потрібні для очищення.

Очищення глікогенфосфорилази, експресованої у E.coli

Клітини E.coli в осадах, описані вище, повторно суспендують у 25мМ (3-гліцерофосфату (pH 7,0) із 0,2мМ ДТТ, 1мМ MgCl₂ плюс наступні інгібітори протеази:

0,7мкг/мл пепстатину А

0,5мкг/мл лейпептину

0,2мМ фенілметилсульфонілфториду (ФМСФ) і

0,5мМ ЕДТК

лізують попередньою обробкою 200мкг/мл лізоциму і 3мкг/мл ДНКаз з наступною обробкою ультразвуком у 250мл партіях 5х1,5 хвилини на льоду з використанням ультразвукового апарата для руйнування клітин Branson Model 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Лізати клітин E.coli потім освітлюють центрифугуванням при 35000 x g протягом однієї години з наступним фільтруванням крізь фільтри 0,45 мікрон. ГФ у розчинній фракції лізатів (установлено, що вона становить менше 1% загального білка) очищають шляхом спостереження за ферментативною активністю (як описано в розділі "Дослідження на активність ГФа", нижче) отриманий у послідовності стадій хроматографії, детально описаної нижче.

Афінна хроматографія з іммобілізованим металом (ІМАС)

Ця стадія заснована на способі Luong et al. (Luong et al. Journal of Chromatography (1992) 584, 77-84). 500мл профільтрованої розчинної фракції клітинних лізатів (приготовлених із приблизно 160-250г початкового клітинного осаду) завантажували на 130мл колонку хелатуючої сефарози для ІМАС (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey), яка була навантажена врівноважувачим буфером 50мМ CuCl₂ і 25мМ β-гліцерофосфату, 250мМ NaCl і 1мМ імідазолу при pH 7. Колонку промивають врівноважувачим буфером доти, поки A₂₈₀ не повернеться до вихідного рівня. Потім зразок елюють із колонки тим же буфером, що містить 100мМ імідазол для видалення зв'язаної ГФ і інших зв'язаних білків. Фракції, що містять активну ГФ, об'єднують (приблизно 600мл) і добавляють етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТК), DL-дитіотреїтол (ДТТ), фенілметилсульфонілфторид (ФМСФ), лейпептин і пепстатин А для одержання концентрацій 0,3мМ, 0,2мМ, 0,2мМ, 0,5мкг/мл і 0,7мкг/мл, відповідно. Об'єднані фракції з ГФ знесолюють на колонці Sephadex G-25 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri), урівноважений 25мМ Трис-HCl (pH 7,3), 3мМ буфером ДТТ (буфер А) для видалення імідазолу і зберігають на льоду до другої стадії хроматографії.

Хроматографія на 5'-АМФ-сефарозі

Знесолений об'єднаний зразок із ГФ (приблизно 600мл) потім змішують із 70мл 5'-АМФ сефарози (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey), що була урівноважена буфером А (див. вище). Суміш обережно перемішують протягом однієї години при 22°C, потім упаковують в колонку і промивають буфером А доти, поки A₂₈₀ не повернеться до вихідного рівня. ГФ і інші білки елюють з колонки 25мМ трис-HCl, 0,2мМ ДТТ і 10мМ аденозин-5'-монофосфатом (АМФ) із pH 7,3 (буфер В). Фракції, що містять ГФ, об'єднують після ідентифікації шляхом визначення ферментативної активності (описаного нижче) і візуалізації смуги білка ГФ із M_r приблизно 97кД за допомогою електрофореza в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію (ДСН-ЕПАГ) із наступним забарвленням сріблом (2D-срібний барвник II; 2D-silver Stain II "Daichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) і потім об'єднують. Об'єднану ГФ діалізують у буфер 25мМ β-гліцерофосфат, 0,2мМ ДТТ, 0,3мМ ЕДТК, 200мМ NaCl, pH 7,0 (буфер С) і зберігають до використання.

Перед використанням ферменту ГФ фермент перетворюють із неактивної форми, яка експресована штамом XL-1 Blue бактерії E.coli (позначеної ГФb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), на активну форму (позначену ГФа) за методикою, описаною в розділі (А) "Активізація ГФ", нижче.

Очищення глікогенфосфорилази, експресованої у клітинах Sf9

Клітини Sf9 в осадах, описані вище, знову суспендують у 25мМ β-гліцерофосфаті (pH 7,0) із 0,2мМ ДТТ, 1мМ MgCl₂, плюс наступні інгібітори протеази: 0,7 мкг/мл пепстатину А

0,5мкг/мл лейпептину

0,2мМ фенілметилсульфонілфториду (ФМСФ) і

0,5мМ ЕДТК

лізують попередньою обробкою 3мкг/мл ДНКаз з наступною обробкою ультразвуком партіями протягом 3х1 хвилини на льоду, використовуючи ультразвуковий апарат для руйнування клітин Branson Model 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Лізати клітин Sf9 потім освітлювали центрифугуванням при 35000 x g протягом однієї години з наступним фільтруванням крізь фільтри 0,45 мікрон. ГФ у розчинній фракції лізатів (установлено, що вона становить менше 1,5% загального білка) очищають шляхом спостереження за рівнем ферментативної активності (як описано в розділі "Дослідження на активність ГФа", нижче), отриманої в послідовності стадій хроматографії, детально описаної нижче.

Афінна хроматографія з іммобілізованим металом (ІМАС)

Афінну хроматографію з іммобілізованим металом виконують, як описано в розділі вище. Об'єднану знесолену ГФ потім зберігають на льоду до наступної обробки.

Активізація ГФ

Перед наступною хроматографією фракцію неактивного ферменту, який експресований у клітинах Sf9 (позначену ГФb) перетворюють на активну форму (позначену ГФа) шляхом наступної процедури, описаної в розділі (А) "Активізація ГФ", нижче.

Аніонообмінна хроматографія

Після активації очищеної ІМАС ГФб до ГФа шляхом реакції з іммобілізованою фосфорилазкіназою об'єднані фракції ГФа діалізують проти 25мМ трис-НCl, рН 7,5, що містить 0,5мМ ДТТ, 0,2мМ ЕДТК, 1,0мМ фенілметилсульфонілфторид (ФМСФ), 1,0мкг/мл лейпептину і 1,0мкг/мл пепстатину А. Потім зразок завантажують на колонку для аніонообмінної хроматографії моноQ (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). Колонку промивають врівноважувачим буфером доти поки A_{280} не повернеться до вихідного рівня. Потім зразок елюють із колонки лінійним градієнтом 0-0,25М NaCl для видалення зв'язаної ГФ і інших зв'язаних білків. Фракції, що містять ГФ, елюються в інтервалі 0,1-0,2М NaCl, що визначається по контролю елюата на пік поглинання білка при A_{280} . Білок ГФ потім ідентифікують шляхом візуалізації смуги білка ГФ із M_r приблизно 97кД по електрофорезу в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію (ДСН-ЕПАГ) із наступним забарвленням сріблом (20-срібний барвник ІІ; 2D-silver Stain ІІ "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) і потім об'єднують. Об'єднану ГФ діалізують у буфер, що містить 25мМ N,N-біс[2-гідроксиетил]-2-аміноетансульфонову кислоту, 1мМ ДТТ, 0,5мМ ЕДТК, 5мМ NaCl, рН 6,8, і зберігають на льоду до використання.

Визначення ферментативної активності ГФ

А) Активація ГФ: перетворення ГФб на ГФа

Перед визначенням ферментативної активності ГФ фермент перетворюють із неактивної форми, що експресована в штамі E.coli XL-1 Blue (позначена ГФб) (Stragene Cloning Systems, La Jolla, California), на активну форму (позначену ГФа) шляхом фосфорилювання ГФ із використанням фосфорилазкінази в такий спосіб. Фракцію неактивного ферменту, що експресована в клітинах Sf9 (позначена ГФб), також перетворюють на активну форму (позначену ГФа) по наступній методиці.

Реакція ГФ з іммобілізованою фосфорилазкіназою

Фосфорилазкіназу (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) іммобілізують на афі-гелі 10 (Affi-Gel 10) (BioRad Corp., Melville, NY) по інструкціях виробника. У короткому викладі, фермент фосфорилазкіназу (10мг) інкубують з промитими гранулами афі-гелю (1мл) у 2,5мл 100мМ HEPES і 80мМ $CaCl_2$ із рН 7,4 протягом 4 годин при 4°C. Гранули афі-гелю потім промивають один раз тим же самим буфером перед блокуванням 50мМ HEPES і 1М гліцинметиловим ефіром при рН 8,0 протягом однієї години при кімнатній температурі. Буфер, що блокує, видаляють і заміняють 50мМ HEPES (рН 7,4), 1мМ β -меркаптоетанолом і 0,2% NaN_3 для збереження. Перед використанням для перетворення ГФб на ГФа гранули з іммобілізованою на афі-гелі фосфорилазкіназою врівноважують промиванням у буфері, використовуваному для виконання реакції з кіназою, що складається з 25мМ β -гліцерофосфату, 0,3мМ ДТТ і 0,3мМ ЕДТК із рН 7,8 (буфер для випробувань з кіназою).

Частково очищену неактивну ГФб, отриману після хроматографії на 5'АМФ-сефарозі, вище, (із E.Coli) або суміш ГФа і ГФб, отриману після MAC, вище, (із клітин Sf9), розбавляють 1:10 буфером для випробувань із кіназою, потім змішують із вищезгаданим ферментом, фосфорилазкіназою, іммобілізованою на гранулах афі-гелю. ІаАТФ додають до 5мМ, а $MgCl_2$ до 6мМ. Отриману суміш обережно перемішують при 25°C протягом від 30 до 60 хвилин. Зразок відокремлюють від гранул і устанавлюють відсоток активації ГФб за рахунок перетворення на ГФа шляхом визначення ферментативної активності ГФ у присутності та у відсутності 3,3мМ АМФ. Потім розраховують загальну ферментативну активність ГФ у %, пов'язану з ферментативною активністю ГФа (АМФ-незалежною), у такий спосіб:

$$\% \text{ загальної ЛПГФа} = \frac{\text{Активність ЛПГФ} - \text{АМФ}}{\text{Активність ЛПГФ} + \text{АМФ}}$$

Альтернативно, перетворення ГФб на ГФа може бути проконтрольоване шляхом ізоелектричного фокусування на основі зміни електрофоретичної рухливості, яка констатується після перетворення ГФб на ГФа. Зразки ГФ аналізують ізоелектричним фокусуванням (ІЕФ), використовуючи систему Pharmacia PfastGel (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) із застосуванням гелів заводського виготовлення (інтервал рІ 4-6,5) і методу, рекомендованого виробником. Розділені смуги ГФа і ГФб потім візуалізують на гелях за допомогою забарвлення сріблом (2D-silver Stain ІІ "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan). Ідентифікацію ГФа і ГФб роблять шляхом порівняння з отриманими з E.coli стандартами ГФа і ГФб, що здійснюють паралельно на тих же гелях, що й експериментальні зразки.

В) Визначення активності ГФа

Активність у відношенні лікування/профілактики захворювання/патологічного стану інгібуючих глікогенфосфорилазу сполук даного винаходу, яка описана тут, може бути безпосередньо визначена шляхом оцінки дії сполук даного винаходу на активність активованої форми глікогенфосфорилази (ГФа) одним із двох способів; активність глікогенфосфорилази а вимірюється в прямому напрямку шляхом контролю синтезу глюкозо-1-фосфату з глікогену або по наступній зворотній реакції, кількісним визначенням синтезу глікогену з глюкозо-1-фосфату по виділенню неорганічного фосфату. Усі реакції можуть здійснюватися в трьох повтореннях у 96-ячковому планшеті для мікротитрування, і зміна поглинання, зумовлена утворенням продукту реакції, вимірюється при довжині хвилі, визначеної нижче, на пристрої, що зчитує, ELISA MCC/340 MKII (Lab Systems, Finland), з'єднаним із пристроєм для укладання мікропланшетів - Titer Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

Щоб кількісно визначити ферментативну активність ГФа в прямому напрямку утворення глюкозо-1-фосфату з глікогену контролюють загальним методом багатоферментного зв'язування Pesce et al. [Pesce M.A., Bodourian, S.H., Harris, R.C. and Nicholson, J.F. (1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717], модифікованим у такий спосіб: 1-100мкг ГФа, 10 одиниць фосфоглюкомутази і 15 одиниць глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Boeringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) розбавляють до 1мл у буфері А (описаному далі). Буфер А має рН 7,2 і містить 50мМ HEPES, 100мМ KCl, 2,5мМ етиленглікольтетраоцтову кислоту (ЕГТК), 2,5мМ $MgCl_2$, 3,5мМ KH_2PO_4 і 0,5мМ дитіотреїтол. 20мкл цього стандартного основного розчину додають до 80мкл буфера А, що містить 0,47мг/мл глікогену, 9,4мМ глюкози, 0,63мМ окисленої форми нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату (НАДФ⁺). Сполуки, які потрібно випробувати, додають у вигляді 5мкл розчину в 14% диметилсульфоксиді (ДМСО) перед додаванням ферментів. Вихідну швидкість

ферментативної активності ГФа у відсутності інгібіторів визначають шляхом додавання 5мл 14% ДМСО, а повністю подавлений ступінь ферментативної активності ГФа одержують шляхом додавання 20мл 50ММ позитивної контрольної випробуваної речовини, кофеїну. Реакцію здійснюють при кімнатній температурі шляхом кількісного визначення перетворення окисленої НАДФ на відновлений НАДФН при 340нм.

Щоб кількісно визначити ферментативну активність ГФа в зворотному напрямку, перетворення глюкозо-1-фосфату на глікоген плюс неорганічний фосфат кількісно визначають по загальному методу, описаному Enger et al. [Enger H.D., Shechosky, S. and Madsen, N.B, (1970) Can. J. Biochem. 48, 746-754], модифікованому в такий спосіб: 1-100мкг ГФа розбавляють до 1мл буфером В (описаним далі). Буфер В має рН 7,2 і містить 50ММ HEPES, 100ММ KCl, 2,5ММ ЕГТК, 2,5ММ MgCl₂ і 0,5ММ дитіотреїтол. 20мл цього стандартного основного розчину додавають до 80мл буфера В з 1,25мг/мл глікогену, 9,4ММ глюкози і 0,63ММ глюкозо-1-фосфату. Сполуки, які потрібно випробувати, додавають у вигляді 5мл розчину в 14% диметилсульфоксиді (ДМСО) перед додаванням ферменту. Вихідну швидкість ферментативної активності ГФа у відсутності інгібіторів визначають шляхом додавання 5мл 14% ДМСО, а повністю подавлений ступінь ферментативної активності ГФа одержують шляхом додавання 20мл 50ММ кофеїну. Цю суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години і неорганічний фосфат, виділений із глюкозо-1-фосфату, визначають кількісно по загальному методу Lanzetta et al. [Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. and Candia, O.A. (1979) Anal. Biochem. 100, 95-97], модифікованому в такий спосіб: 150мкл 10мг/мл молібдату амонію, 0,38мг/мл малахітового зеленого в 1н. HCl додають 100мкл ферментативної суміші. Після 20 хвилин інкубації при кімнатній температурі вимірюють поглинання при 620нм.

Вищенаведені дослідження, проведені з рядом концентрацій випробуваних сполук, дає можливість визначення значення IC₅₀ (концентрація випробуваної сполуки, необхідна для 50% пригнічення) у відношенні пригнічення активності ферменту ГФа цією випробуваною сполукою *in vitro*.

Введення сполук даного винаходу може відбуватися будь-яким шляхом, що доставляє сполуку даного винаходу переважно в бажану тканину (наприклад, печінка та/або тканина серця). Ці способи включають пероральний шлях, парентеральний, інтрадуоденальний шляхи, і т.д. В основному сполуки даного винаходу вводять у вигляді однократного (наприклад, один раз на добу) або багаторазового введення або шляхом постійного уливання.

Сполуки даного винаходу застосовні, наприклад, для зниження або зведення до мінімуму ушкодження, що наноситься безпосередньо будь-якій тканини, яка може бути чутливою до ушкодження ішемією/реперфузією (наприклад, серце, головний мозок, легені, нирки, печінка, кишечник, кісткові м'язи, сітківка) у результаті настання стану ішемії (наприклад, інфаркту міокарда). Цю активну сполуку, таким чином, корисно застосовувати профілактично для запобігання, тобто (перспективно або профілактично) для гальмування або зупинки ушкодження тканини (наприклад, тканини міокарда) у пацієнтів, що схильні до ризику ішемії (наприклад, ішемії міокарда).

В основному, сполуки даного винаходу вводяться перорально або парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або інтрамедулярно). Може бути також показане місцеве застосування, наприклад, коли пацієнт страждає шлунково-кишковими розладами, або коли медикаментозне лікування краще застосовувати на поверхні тканини або органа, що визначається лікарем, який спостерігає.

Кількість і вибір часу введення застосовуваних сполук буде, зрозуміло, залежати від суб'єкта, який потребує лікування, від важкості захворювання, від способу введення і від судження лікаря, що прописує. Таким чином, через відмінності від пацієнта до пацієнта дозування, подане нижче, є лише керівництвом, і лікар може підбирати дози ліків для досягнення лікувальної дії, які лікар вважає відповідними для пацієнта. При розгляді ступеня бажаної лікувальної дії лікар повинен врахувати ряд факторів, такі як вік пацієнта, наявність існуючого до цього захворювання, а також наявність інших захворювань (наприклад, серцево-судинного захворювання).

Так, наприклад, при одному зі способів введення сполуки даного винаходу можуть вводитися безпосередньо перед операцією (наприклад, в межах двадцяти чотирьох годин перед операцією, наприклад, операцією на серці), під час операції або після операції (наприклад, в межах двадцяти чотирьох годин після операції), коли існує ризик ішемії міокарда. Сполуки даного винаходу можна застосовувати в режимі тривалого щоденного введення.

Застосовувана кількість сполук даного винаходу є такою, що ефективна для захисту від ішемії. Краще дозування становить, приблизно, від 0,001 до 100мг/кг/доба сполуки даного винаходу. Особливо кращим дозуванням є приблизно від 0,01 до 50мг/кг/доба сполуки даного винаходу.

Сполуки даного винаходу звичайно вводять у формі фармацевтичної композиції, що включає, щонайменше, одну зі сполук згідно з винаходом разом із фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Таким чином, сполуки даного винаходу можна вводити окремо або разом у будь-який загальноприйнятій пероральній, парентеральній, ректальній або трансдермальній дозованій формі.

Для перорального введення фармацевтична композиція може бути у вигляді розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсул, порошків тощо. У таблетках, що містять різні допоміжні речовини, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і фосфат кальцію, застосовуються різні розпушувачі, такі як крохмаль, і переважно картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, і деякі комплексні силікати, разом із зв'язуючими речовинами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і акацієва камедь. Крім того, для цілей таблетування часто дуже корисні речовини, що підвищують ковзання, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу використовуються також для наповнення м'яких і твердих желатинових капсул, що заповнюються; кращі матеріали, у цьому випадку, включають лактозу або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального введення бажані водні суспензії та/або еліксири, сполуки цього винаходу можуть поєднуватися з різними підсолоджувачами, речовинами, що поліпшують смак і запах, барвниками, емульгаторами та/або суспендуючими речовинами, а також такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і різні подібні їхні комбінації.

Для цілей парентерального введення можуть застосовуватися розчини, наприклад, у кунжутному або арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі, а також стерильні водні розчини відповідних

водорозчинних солей. Такі водні розчини можуть бути потрібним чином забуферені, якщо необхідно, і рідкий розчинник у першу чергу роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості солі або глюкози. Ці водні розчини особливо підходять для цілей внутрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних і внутрішньоочеревних ін'єкцій. У цьому зв'язку використовувані стерильні водні середовища легко одержують за стандартними методиками, добре відомими досвідченим фахівцям.

Для цілей трансдермального (наприклад, місцевого) введення, готують розведений стерильний водний або частково водний розчини (звичайно в концентрації приблизно 0,1%-5%), або ж подібні вищеописаним парентеральним розчинам.

Способи виготовлення різних фармацевтичних композицій із певною кількістю активного інгредієнта відомі, або будуть очевидні у світлі цього опису, досвідченим фахівцям. У відношенні Прикладів способів одержання фармацевтичних композицій, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом можуть містити, наприклад, 0,0001%-95% сполук(и) даного винаходу. У будь-якому випадку композиція або лікарська форма, що будуть вводитися, буде містити таку кількість сполук(и) згідно з даним винаходом яка ефективна для лікування захворювання/патологічного стану суб'єкта, якому потрібно лікування.

Дві різні сполуки даного винаходу в комбінації можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку, або у вигляді однієї фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I і інгібітор альдегідредуктази, як описано вище, або інгібітор глікогенфосфорилази, як описано вище, або серцево-судинний засіб.

Тому що даний винахід має аспект, що відноситься до лікування захворювань/патологічних станів, описаних тут, за допомогою сполучення активних інгредієнтів, що можуть вводитися окремо, винахід також відноситься до сполучення окремих фармацевтичних композицій у вигляді набору. Набір включає дві окремі фармацевтичні композиції: сполука формули I, її проліки або сіль такої сполуки або проліків, і друга сполука, як описано вище. Набір включає засоби для розташування окремих композицій, такі як контейнер, розділений флакон або роздільний пакет із фольги. Звичайно набір включає інструкції по застосуванню окремих компонентів. Форма набору має особливі переваги, коли окремі компоненти вводять, переважно в різних дозованих формах (наприклад, пероральних або парентеральних), вводять через різні інтервали дозування, або коли для лікаря, що прописує, бажано титрування окремих компонентів комбінації.

Прикладом такого набору є так називана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для пакування фармацевтичних форм разового дозування (таблеток, капсул і тому подібного). Блістерні упаковки звичайно складаються з пластинки відносно жорсткого матеріалу, покритого фольгою з, переважно, прозорого пластичного матеріалу. Під час процесу пакування в фользі з пластика формуються заглиблення. Заглиблення мають розмір і форму таблеток або капсул, які повинні бути упаковані. Потім таблетки або капсули поміщають у заглиблення і листком відносно твердого матеріалу запечатують по поверхні фольги, яка протилежна напрямку, у якому сформовані заглиблення. В результаті таблетки і капсули запечатані в заглибленнях між пластиковою фольгою і листком. Переважно, міцність листка є такою, що таблетки або капсули можуть бути видалені з блістерної упаковки шляхом прикладання тиску рукою на заглиблення, за допомогою чого утвориться отвір у листку на місці заглиблення. Таблетка або капсула можуть бути потім вилучені через зазначений отвір.

Може бути бажаним забезпечити набір пам'яткою, наприклад, у вигляді послідовних номерів на таблетках або капсулах, причому номери відповідають дням у графіку прийому, по яких повинні прийматися таблетки або капсули, позначені в такий спосіб. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на картці, наприклад, такий "Перший тиждень, понеділок, вівторок... і т.д. Другий тиждень, понеділок, вівторок..." і т.д. Інші варіанти таких пам'яток будуть повністю очевидні. Добовою дозою може бути єдина таблетка або капсула, або можуть бути декілька пігулок або капсул, що необхідно прийняти в даний день. А також добова доза сполуки формули I може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул і навпаки. Пам'ятка повинна це описувати.

В іншому конкретному втіленні даного винаходу пропонується дозатор, розмічений на прийоми добових доз по одній в призначеному порядку застосування. Переважно, дозатор супроводжується пам'яткою, так щоб додатково полегшити прийом згідно з графіком. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, що показує число добових доз, що були прийняті. Іншим прикладом такої пам'ятки є мікрочіп із живленням від батарейки, з'єднаний з екраном для виводу даних на рідких кристалах або звуковому сигналізаторі, що нагадує, який, наприклад, зчитує дані про те, що остання добова доза була прийнята, та/або нагадує, коли потрібно прийняти наступну дозу.

Сполуки даного винаходу звичайно будуть вводитися у вигляді зручної лікарської форми. Нижченаведені приклади лікарських форм є тільки ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

У складах, які наведено далі, "активний інгредієнт" означає сполуку(и) відповідно до даного винаходу.

Лікарська форма 1: Желатинові капсули

Тверді желатинові капсули виготовляють, використовуючи наступні інгредієнти:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль (натуральний)	0-650
Текучий крохмальний порошок	0-50
Силіконова рідина, 350	
сантостокс	0-15

Таблеткову лікарську форму виготовляють, використовуючи інгредієнти, зазначені нижче:

Лікарська форма 2: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетка)
Активний інгредієнт	0,25-100

Целюлоза, мікрокристалічна	200-650
Двоокис кремнію, що порошиться	10-650
Стеаринова кислота	5-15

Компоненти змішують і пресують для формування таблеток. Альтернативно, таблетки, кожна з яких містить 0,25-100мг активних інгредієнтів, виготовляють у такий спосіб:

Лікарська форма 3: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетка)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль	45
Целюлоза, мікрокристалічна	35
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4
Натрійкарбоксиметилцелюлоза	4,5
Магнію стеарат	0,5
Тальк	1,0

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускають крізь сито №45 меш U.S. і ретельно змішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з отриманими порошками, які потім пропускають крізь сито №14 меш U.S. Гранули, отримані таким чином, сушать при 50°-60°C та пропускають крізь сито №18 меш U.S. Потім до гранул додають натрійкарбоксиметилкрохмаль, стеарат магнію і тальк, попередньо пропущені крізь сито №60 U.S., які після перемішування пресують на таблетковій машині з одержанням таблеток.

Суспензії, кожна з яких містить 0,25-100мг активного інгредієнта в 5мл дозі, виготовляють у такий спосіб:

Інгредієнт	Кількість (мг/5мл)
Активний інгредієнт	0,25-100
Натрійкарбоксиметилцелюлоза	50мг
Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Речовина, що поліпшує смак і запах	q.v.
Барвник	q.v.
Вода очищена до	5мл

Активний інгредієнт пропускають крізь сито №45 меш U.S. і змішують із натрійкарбоксиметилцелюлозою і сиропом з утворенням однорідної пасти. Розчин бензойної кислоти, речовину, що поліпшує смак і запах, і барвник розбавляють невеликою кількістю води і додають при перемішуванні. Потім додають достатню кількість води до одержання необхідного об'єму. Аерозольний розчин готують з вмістом наступних інгредієнтів:

Лікарська форма 5: Аерозоль

Інгредієнт	Кількість (%) за вагою)
Активний інгредієнт	0,25
Етанол	25,75
Пропелент 22 (хлордифторметан)	74,00

Активний інгредієнт змішують з етанолом, і суміш додають до порції пропеленту 22, охолоджують до 30°C і переносять у пристрій, що заповнює. Необхідну кількість потім подають у контейнер із нержавіючої сталі і розбавляють іншим пропелентом. Потім верхню частину контейнера обладнують клапанними пристроями. Супозиторії одержують наступним чином:

Лікарська форма 6: Супозиторії

Інгредієнт	Кількість (мг/супозиторій)
Активний інгредієнт	250
Гліцериди насичених жирних кислот	2000

Активний інгредієнт пропускають крізь сито №60 меш U.S. і суспендують у гліцериді жирних кислот, попередньо розплавлених із застосуванням мінімально необхідного нагрівання. Суміш потім виливають у форму для супозиторіїв із номінальним об'ємом 2г і дають охолонути.

Лікарську форму для внутрішньовенного введення виготовляють у такий спосіб:

Лікарська форма 7: Розчин для внутрішньовенного введення

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	25мг-10000мг
Ізотонічний розчин	1000мл

Розчин вищевказаних інгредієнтів вводять пацієнту внутрішньовенно.

Вищевказаний активний інгредієнт може бути також сполученням речовин.

Загальні експериментальні методики

ЯМР спектри були отримані на спектрометрі Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California) Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) або Varian Unity 400 при приблизно 23°C з частотою 300 або 400МГц для протона. Хімічні зсуви виражені в частинах на мільйон в області нижче триметилсилану. Форми піків позначені в такий спосіб: с - синглет, д - дуплет, т - триплет, кв - квартет, м - мультиплет; шс - широкий синглет. Резонанси, позначені як обмінювані, не з'являлися в окремому експерименті по ЯМР, де зразок струшували з декількома краплями D₂O у тому ж розчиннику. Мас-спектри з хімічною іонізацією при

атмосферному тиску (APCIMS = ATXIMC) були отримані на спектрометрі Fisons Platform П. Мас-спектри при хімічній іонізації (CIMS = XIMC) були отримані на приладі Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (іонізація аміаком, PBMS). Там, де описується інтенсивність іонів, що містять хлор або бром, відзначалося очікуване відношення інтенсивності (приблизно 3:1 для іонів, що містять $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ і 1:1 для іонів, що містять $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) і М ґрунтується на ^{35}Cl і ^{79}Br . У деяких випадках дано лише характерні піки ^1H ЯМР і ATXIMC.

Колоночну хроматографію виконували або із силікагелем Baker (40мкм) (J.T.Baker, Phillipsburg, N.J.), або із силікагелем 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) у скляних колонках або в колонках Flash 40™ або Flash 12™ (Biotage) (Charlottesville, VA) при низькому тиску азоту. Радіальну хроматографію виконували з використанням приладу «chromatron» (Harrison Research) (Palo Alto, CA). Якщо не зазначено інакше, використовувалися реагенти, отримані з комерційних джерел. Диметилформамід, 2-пропанол, тетрагідрофуран і дихлорметан, використані в якості розчинників для реакції, були марки "безводний", що поставляються Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Мікроаналізи виконувалися за допомогою приладу Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Терміни "концентрований" і "спільно випарений" відносяться до видалення розчинника при тиску, створюваному водним аспіратором на роторному випарнику з температурою бані менше 50°C. Реакції, проведені при "0-20°C" або "0-25°C", здійснювали з початковим охолодженням посудини в ізольованій льодяній бані, якій давали нагріти до кімнатної температури протягом декількох годин. Скорочення "хв" і "год" означають "хвилини" і "години", відповідно.

Згадування гідрохлоридної солі в назві Прикладів, нижче, включає моно- або дисолі, що є відповідними в конкретному прикладі.

ПРИКЛАД 1

Етил,5-метил-1-феніл-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

Тетрахлорид титану (0,28мл, 2,56ммоль) добавляли до розчину етилдїазоацетатату (0,35мл, 2,56ммоль) і аніліну (0,47мл, 5,12ммоль) у 5мл дихлоретану. Після нагрівання зі зворотним холодильником протягом 16 годин розчин гасили водним 2н. розчином КОН і добавляли по 10мл кожного з: гексанів і діетилового ефіру. Відділену органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-15% етилацетатом у гексанах з одержанням 168мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,4 (т, 3Н), 2,6 (с, 3Н), 4,4 (кв, 2Н), 7,5-7,6 (м, 2Н), 7,6-7,7 (м, 3Н).

ПРИКЛАД 2

Метил 4-метил-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат N-метилбензамід (5г, 37ммоль) перетворювали в тіоамід взаємодією з реагентом Лавессона (10г, 25ммоль) у диметоксиетані (100мл) при 60°C протягом 4 годин. Після водної екстрактивної обробки дихлорметаном, сушіння над сульфатом натрію і фільтрування органічні фази концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,68г тіоаміду у вигляді жовтої твердої речовини. Цю речовину (2,86г, 17,75ммоль) піддавали взаємодії безпосередньо з метилйодидом (3,87мл, 62ммоль) в ацетоні (100мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,48г N,S-диметилізотіобензамід гідрйодиду у вигляді жовтої твердої речовини. Цю речовину (2,48г, 8,46ммоль) розчиняли в 50мл метанолу та охолоджували на льодяній бані та у той же час до розчину повільно добавляли безводний гідразин (0,518мл, 16,51ммоль, розчинений у 10мл метанолу). При охолодженні на льодяній водній бані суміш перемішували протягом 2,5 годин і добавляли ефір (приблизно 200мл) з утворенням осаду. Отриману густу суспензію перемішували протягом ще 3 годин перед тим як тверду речовину збирали фільтруванням і промивали ефіром з одержанням 2,15г N-метилбензамідразону гідрйодиду у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 2,95 (с, 3Н), 7,6 (м, 4Н), 7,7 (м, 1Н)

Попередній N-метилбензамідразону гідрйодид (1г, 3,61ммоль) розчиняли в 5мл піридину та обробляли метилоксалілхлоридом (0,89мл, 9,6ммоль). Після екзотермічного приєднання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі перед концентруванням при зниженому тиску. Отриманий залишок з'єднували з 10мл води та екстрагували етилацетатом (3x75мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2x25мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтої твердої речовини, що очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 5% метанолом у дихлорметані з одержанням 200мг сполуки, названої в заголовку.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 3,9 (с, 3Н), 4,0 (с, 3Н), 7,6 (м, 3Н), 7,7 (м, 2Н).

Сполуки, зазначені в заголовках Прикладів 3А-3Т, були отримані з використанням методик, аналогічних описаним у Klinsberg, E. Synthesis 1972, 475.

ПРИКЛАД 3А

5-Метил-2-(4-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Ацетоацетанілід (25г, 0,14ммоль) і нітрит натрію (12,65г, 0,18ммоль) розчиняли у водному розчині гідроксиду натрію (140мл, 1Н) і отриманий розчин краплями добавляли протягом 20хв до водного розчину сірчаної кислоти (120мл конц. H_2SO_4 у 950мл води), що охолоджується на льодяній бані. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім осад відфільтровували і промивали водою з одержанням 2-гідроксиіміноацетанілїду (22,64г, 78% вихід) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Метилат натрію (0,89г, 0,017ммоль) добавляли до розчину 4-метоксифенілгідразину гідрохлориду (2,89г, 0,016ммоль) у 10мл етанолу і через 5 хвилин суміш фільтрували і фільтрат добавляли до теплового розчину 2-гідроксиіміноацетанілїду (3,25 г, 0,0158ммоль) у 5мл етанолу. Отриманий розчин недовго нагрівали зі зворотним холодильником, потім йому давали охолонути до кімнатної температури, у процесі чого утворювався осад. Осад відфільтровували і промивали сумішшю гексан/етилацетат 2:1 з одержанням аніліду 2-гідроксиіміно-3-(4-метоксифеніл)гідразобутанової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (3,16г, 61% вихід).

Анілід 2-гідроксиіміно-3-(4-метоксифеніл)гідразобутанової кислоти (3,16г, 0,01ммоль) добавляли протягом 2хв періоду до розчину гідроксиду калію (3,2г, 0,05ммоль), що нагрівали зі зворотним холодильником, у 12мл 2-етоксиетанолу. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом

15хв, потім охолоджували при кімнатній температурі. Осад, що утворювався, відфільтровували і промивали діетиловим ефіром. Тверду речовину розчиняли в 15мл води та отриманий розчин підкислювали розведеним водним розчином соляної кислоти. Водний розчин екстрагували 3х20мл етилацетатом і об'єднані етилацетатні екстракти промивали 40мл води і 40мл розсолу, сушили (безводний сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,84г) у вигляді червонуватої твердої речовини. Подібною же обробкою твердих речовин, що утворювалися у фільтраті, отриманому при промиванні ефіром, одержували ще 0,805г продукту (загальний вихід 1,65г, 73% вихід).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,58 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,9-7,0 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,99 (д, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовках, із прикладів 3В-3Т були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 3А.

ПРИКЛАД 3В

5-Метил-2-(4-сульфамойлфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 21%

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,59 (с, 3H), 8,05 (д, 2H), 8,25 (д, 2H).

ПРИКЛАД 3С

5-Метил-2-(2-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 98%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,33 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,97-7,14 (м, 2H), 7,3-7,55 (м, 2H).

ПРИКЛАД 3Д

5-Метил-2-(4-метилсульфонілфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 50%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,6 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 8,01 (д, 2H), 8,29 (д, 2H).

ПРИКЛАД 3Е

5-Метил-2-(3-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 46%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,34 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,61-7,68 (м, 2H).

ПРИКЛАД 3Ф

5-Метил-2-(5-хінолін)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 67%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,56 (с, 3H), 7,67 (м, 1H), 7,89-7,99 (м, 2H), 8,2 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 9,01 (с, 1H).

ПРИКЛАД 3Г

5-Метил-2-(5-ізохінолініл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 31%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,57 (с, 3H), 7,85 (т, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 9,48 (с, 1H).

ПРИКЛАД 3Н

5-Метил-2-(р-толіл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 44%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,35 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 7,36 (д, J=8, 2H), 7,87 (д, J=8, 2H), 13,42 (с, 1H).

АТХІМС 216 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3І

2-(4-Хлорфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 22%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,5 (с, 3H), 7,41 (д, J=8, 2H), 8,00 (д, J=8, 2H), 13,53 (с, 1H).

АТХІМС 236 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3J

2-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 14%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,48 (с, 3H), 7,43 (д, J=8, 1H), 7,86 (дд, J=2,4;8,8; 1H), 8,15 (д, J=2,4; 1H).

АТХІМС 271 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3К

2,5-Дифеніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 29%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO) δ 7,48 (м, 4H), 7,60 (м, 2H), 7,88 (м, 2H), 8,10 (м, 2H), 13,61 (с, 1H).

АТХІМС 264 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3L

2-(3,5-Дихлорфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 40%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO) δ 2,47 (с, 3H), 7,67 (д, J=1, 6, 1H), 7,92 (д, J=1,6, 2H).

АТХІМС 270 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3М

5-Метил-2-(м-толіл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 66%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO) δ 2,37 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,77 (м, 2H), 13,40 (шс, 1H).

АТХІМС 216 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3N

2-(3-Хлорфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 62%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO) δ 2,50 (с, 3H); 7,51 (м, 1H); 7,59 (м, 1H), 7,96 (м, 2H).

АТХІМС 236 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 3O

2-Феніл-5-(н-пропіл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 20%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,00 (т, $J=7$, 3Н), 1,78 (м, 2Н), 3,13 (м, 2Н), 7,42 (м, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 8,07 (м, 2Н).

АТХІМС 230 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 3Р

2-Феніл-5-етил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 63%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,33 (т, $J=7,6$, 3Н), 3,15 (м, 2Н), 7,41 (м, 2Н), 7,52 (м, 2Н), 8,08 (м, 2Н).

АТХІМС 216 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 3Q

5-Метил-2-(3-трифторметилфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 37%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,57 (с, 3Н), 7,71 (м, 2Н), 8,32 (м, 2Н).

АТХІМС 270 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 3R

2-(1-Нафталініл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 54%

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,57 (с, 3Н), 7,64 (м, 3Н), 7,82 (д, $J=7,2$, 1Н), 7,94 (дд, $J=2;5,6$, 1Н), 8,12 (м, 2Н).

АТХІМС 252 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 3S

5-Метил-2-(8-хінолініл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 24%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,63 (с, 3Н), 7,64 (дд, $J=4,4$; 8, 1Н), 7,76 (т, $J=7,8$; 1Н), 8,00 (дд, $J=1,4$; 7,4; 1Н), 8,18 (дд, $J=1,2$; 8,4, 1Н), 8,50 (дд, $J=1,6$; 8,4, 1Н), 8,88 (дд, $J=1,6$; 4, 1Н).

АТХІМС 253 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 3T

2-(3-Бромфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 44%

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,47 (с, 3Н), 7,51 (т, $J=8$, 1Н), 7,64 (дд, $J=8,2$; 1, 1Н), 7,98 (дт, $J=8,0$; 1, 1Н), 8,10 (д, $J=1$, 1Н), 13,54 (шс, 1Н).

АТХІМС 236 [М-1]⁻

ПРИКЛАД 4

5-(N,N-Диметилкарбамоіл)-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Розчин 5-метил-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (10,2г, 50ммоль) і NaOH (17,6г, 440ммоль) у воді (375мл) при 23°C обробляли KMnO_4 (30,8г, 195ммоль). Отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 17 годин, охолоджували до 23°C та піддавали взаємодії з етанолом (50мл). Отриману суміш фільтрували для видалення MnO_2 . Фільтрат підкислювали HCl (конц.) до pH 1. Отриману білу тверду речовину збирали фільтруванням. Фільтрат концентрували до половини об'єму і шляхом фільтрування збирали додаткову кількість твердої речовини. Дві об'єднані порції твердої речовини сушили при зниженому тиску з одержанням 11,1г (95%) 2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбонової кислоти.

Суспензію 2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбонової кислоти (2,00г, 8,58ммоль) у метанолі (50мл) при 23°C обробляли H_2SO_4 (конц., 0,477мл, 8,58ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15ч, охолоджували до 23°C та розподіляли між NaHCO_3 (насич. водн. р-н) і EtOAc. Водний шар екстрагували іншою порцією EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,61г (72%) диметил 2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 4,01 (с, 6Н), 7,49 (м, 3Н), 8,13 (м, 2Н).

АТХІМС 262 [М+1]⁺

Розчин диметил-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату (0,522г, 2,00ммоль) у метанолі (40мл) при 23°C обробляли розчином KOH (0,236г, 4,20ммоль) у метанолі (5мл). Отриманий розчин перемішували при 23°C протягом 17 годин і розподіляли між NaHCO_3 (насич. водн. р-н) і ефіром. Водний шар промивали ефіром і обережно підкислювали до pH 1 HCl (конц.). Отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали радіальною хроматографією (2ММ пластина, CH_2Cl_2 -метанол-оцтова кислота 90:10:1) з одержанням 0,42г (85%) 5-метоксикарбоніл-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти.

Розчин 5-метоксикарбоніл-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (0,203г, 0,82ммоль) у безводному ДМФ (3мл) при 23°C піддавали взаємодії з карбонілдіімідазолом (0,146г, 0,90ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1,5год при 23°C, охолоджували до 0°C та піддавали взаємодії з диметиламіном (2,0М в ТГФ, 2,05мл, 4,10ммоль). Отриманої суміші давали нагрітися до 23°C протягом 16 годин і концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою і EtOAc. Водний шар екстрагували додатковою порцією EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали HCl (1М), насиченим розчином солі, NaHCO_3 (насич. водн. р-н) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали фільтруванням його крізь шар силікагелю (EtOAc-гексани 50:50) з одержанням 0,201г (89%) метил-5-(N,N-диметилкарбамоіл)-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату.

Розчин метил-5-(N,N-диметилкарбамоіл)-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (0,195г, 0,71ммоль) у ТГФ (3,6мл) при 23°C обробляли з LiOH (1М водн., 3,6мл, 3,6ммоль). Отриману суспензію перемішували протягом 15хв при 23°C та розподіляли між ефіром і водою. Водний шар підкислювали HCl (конц.) до pH 1. Отриману білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі з одержанням 0,164г (89%) 5-(N,N-диметилкарбамоіл)-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,26 (шс, 3Н), 3,65 (шс, 3Н), 7,50 (шс, 3Н), 8,13 (шс, 2Н).

АТХІМС 261 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 5

(5-Метил-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Гідрохлорид гуанідину (2,42г, 25,32ммоль) розчиняли в 20мл безводного метанолу і потім обробляли метоксидом натрію (1,50г, 27,83ммоль), що добавляється однією порцією при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години, потім фільтрували в атмосфері азоту. Тверді речовини промивали безводним метанолом (3х10мл) і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку добавляли безводний бензол (60мл), суміш знову концентрували при зниженому тиску і залишок сушили в умовах високого вакууму. До твердого залишку добавляли безводний диметилформамід (10мл), безводний тетрагідрофуран (20мл) і метил 4-метил-2-феніл-2Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (1,00г, 4,60ммоль) і отриману суміш нагрівали при 70°C в атмосфері азоту протягом 7 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Червонуватий забарвлений розчин потім розбавляли водою (90мл) з одержанням вільної основи, що відповідає сполуці, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (0,53г, 47% вихід).

АТХІМС 242,9 [M-1]⁻

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 7,53 (м, 2H), 7,92 (м, 2H).

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували суспендуванням вільної основи (100мг, 0,41ммоль) у 10мл діетилового ефіру і пропусканням надлишку газоподібного хлористого водню в суміш. Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом ночі, потім фільтрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (85,2мг, 74% вихід).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,55 (с, 3H), 7,48 (т, 1H), 7,6 (м, 2H), 8,12 (м, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,73 (с, 2H), 11,62 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6А

[5-Метил-2-(2-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідингідрохлорид

Гуанідин гідрохлорид (5,29г, 55,3ммоль) розчиняли в 30мл безводного метанолу і потім обробляли метоксидом натрію (3,04г, 56,2ммоль), що добавляється однією порцією при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години, потім фільтрували в атмосфері азоту. Тверді речовини промивали безводним метанолом (3х15мл) і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку добавляли безводний бензол (60мл), суміш знову концентрували при зниженому тиску та отриманий гуанідин у вигляді вільної основи сушили у високому вакуумі. Залишок суспендували в суміші 10мл ТГФ і 10мл безводного ДМФ і отриману суміш використовували на наступній стадії.

Розчин 5-метил-2-(2-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (2,15г, 9,2ммоль) і карбонілдіімідазолу (1,64г, 10ммоль) у 30мл ДМФ перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 годин. Отриману суміш добавляли до попередньо приготовленої суміші гуанідину в ТГФ і ДМФ і реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш випливали в 200мл холодної води і водну суміш екстрагували 10х70мл етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску до оранжеватої твердої речовини (1,83г). Неочищений продукт розтирали з діетиловим ефіром з одержанням 0,59г вільної основи, що відповідає сполуці, зазначеної в заголовку. Сполуку, зазначену в заголовку, одержували розчиненням вільної основи в 40мл метанолу і пропусканням у розчин надлишку газоподібного хлористого водню. Після перемішування протягом декількох годин отриманий осад відфільтровували і промивали діетиловим ефіром з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (0,5г, 17% вихід).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,14 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,52-7,7 (м, 3H), 8,45 (с, 2H), 8,66 (с, 2H), 11,37 (с, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовках прикладів 6В-6V, були отримані по методиках, аналогічних описаним у Прикладі 6А.

ПРИКЛАД 6В

[5-Метил-2-(4-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 50%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,55 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 7,15 (д, 2H), 8,06 (д, 2H), 8,56 (с, 2H), 8,73 (с, 2H), 11,58 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6С

[5-Метил-2-(4-сульфамойлфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 50%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,58 (с, 3H), 7,55 (с, 2H), 8,04 (д, 2H), 8,35 (д, 2H), 8,62 (с, 2H), 8,79 (с, 2H), 11,84 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6D

[5-Метил-2-(4-метилсульфонілфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 20%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,58 (с, 3H), 3,3 (с, 3H), 8,15 (д, 2H), 8,47 (д, 2H), 8,81 (с, 2H), 8,99 (с, 2H), 12,12 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6Е

[5-Метил-2-(4-метоксифеніл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 35%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,47 (с, 3H); 3,86 (с, 3H); 7,05 (дд, 1H); 7,5 (т, 1H); 7,67 (м, 2H); 8,47 (шс, 2H); 8,74 (шс, 2H).

ПРИКЛАД 6F

[5-Метил-2-(5-хінолініл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 67%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,62 (с, 3H), 7,79 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,69 (шс, 4H), 8,92 (д, 1H), 9,12 (с, 1H), 11,7 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6G

[5-Метил-2-(5-ізохінолініл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 52%

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,63 (с, 3H), 8,01 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,7 (м, 6H), 9,74 (с, 1H), 11,1 (с, 1H).

ПРИКЛАД 6H

[2-(п-Толіл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 97%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,30 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 7,30 (д, J=8, 2H), 7,79 (д, J=8, 2H).

АТХІМС 259 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6I

[2-(4-Хлорфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 98%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,51 (с, 3H), 7,56 (д, J=8, 2H), 7,91 (д, J=8, 2H).

АТХІМС 279 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6J

[2-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 100%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,55 (с, 3H), 7,81 (д, J=8, 1H), 7,92 (дд, J=2,8; 8,8, 1H), 8,11 (д, J=2,4, 1H).

АТХІМС 311 [M-1] $^-$

ПРИКЛАД 6K

(2,5-Дифеніл-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)гуанідин

Вихід 88%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 7,41 (м, 4H), 7,52 (м, 2H), 7,90 (м, 2H), 8,04 (м, 2H).

АТХІМС 307 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6L

[2-(3,5-Дихлорфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 90%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,54 (с, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,89 (с, 2H).

АТХІМС 313 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6M

[2-(м-Толіл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 92%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,35 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 7,16 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,83 (м, 2H).

АТХІМС 259 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6N

[2-(3-Хлорфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 92%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 2,54 (с, 3H), 7,46 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,91 (м, 2H).

АТХІМС 279 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6O

[2-Феніл-5-(н-пропіл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 83%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,02 (т, J=7, 3H), 1,81 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 8,15 (м, 2H).

АТХІМС 273 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6P

(2-Феніл-5-етил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Вихід 79%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,36 (т, J=8,4; 3H), 7,15 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 8,16 (м, 2H).

АТХІМС 259 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6Q

(2-Феніл-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)гуанідин

Вихід 82%

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 7,30 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 8,01 (м, 2H); 8,19 (с, 1H).

АТХІМС 231 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6R

[2-(3-Трифторметилфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 94%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,66 (с, 3H), 7,81 (д, J=4,8; 2H), 8,41 (м, 2H).

АТХІМС 313 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6S

[2-(1-Нафталініл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 93%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,61 (с, 3H), 7,61 (м, 3H), 7,82 (д, J=6, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,10 (д, J=8, 1H).

АТХІМС 295 [M+1] $^+$

ПРИКЛАД 6T

[2-(8-Хінолініл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 6%

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,64 (с, 3H), 7,61 (м, 1H), 7,73 (т, J=7,8, 1H), 7,96 (дд, J=1,4; 7,4; 1H), 8,13 (дд, J=1,4; 4,2; 1H), 8,45 (дд, J=1,8; 8,6; 1H), 8,86 (дд, J=1,6; 4,4; 1H).

АТХІМС 296 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 6U

[2-(3-Бромфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 89%

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 2,63 (с, 3H), 7,50 (т, J=8,2, 1H), 7,64 (дд, J=2,0;1 1H), 8,12 (м, 1H), 8,34 (т, J=2,1H).

АТХІМС 323 [M+]⁺

ПРИКЛАД 6V

[5-(N,N-Диметилкарбамоїл)-2-феніл-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 80%

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 3,08 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 7,59 (м, 3H), 8,18 (м, 2H).

АТХІМС 302 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 7

(2-Феніл-5-гідроксиметил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-гуанідину гідрохлорид

Розчин гуанідин гідрохлориду (1,15г, 12,0ммоль) у метанолі (5мл) при 23°C та в атмосфері азоту обробляли метоксидом натрію (0,65г, 12ммоль), додаючи останній однією порцією. Отриману суспензію перемішували протягом 1 години і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (10мл) і добавляли до лактону 2-феніл-5-гідроксиметил-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (0,41г, 2,0ммоль) (Pollet, P., Gelin, S. Synthesis 1979, 977) при 23°C. Отриманий розчин перемішували протягом 15хв і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з водою та відфільтровували. Тверду речовину сушили на повітрі з одержанням 0,43г (81% вихід) вільної основи, що відповідає сполуці, названій в заголовку. Цю речовину в 5мл метанолу піддавали взаємодії з хлористим воднем (4М в діоксані, 2мл, надлишок) протягом 1 години при 23°C та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,48г, 79% вихід).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (шс, 2H), 8,59 (шс, 2H), 8,16 (д, 1=7,6, 2H), 7,62 (т, J=8,0, 2H), 7,52 (т, J=7,4, 1H), 4,83 (с, 2H).

АТХІМС 261 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 8A

(5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Етиловий ефір 5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (333мг, 1,44ммоль) піддавали взаємодії з гуанідином (7,9ммоль), отриманим як у Прикладі 5, у 10мл метанолу при нагріванні зі зворотним холодильником. Через 16 годин суміш концентрували при зниженому тиску і залишок поглинали льодяною водою та екстрагували етилацетатом (3x20мл).

Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 10% метанолом у метиленхлориді з одержанням 63мг бажаного ацилгуанідину. Перетворення на гідрохлоридну сіль способом, описаним у Прикладі 7, давало сполуку, зазначену в заголовку.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 7,6-7,7 (м, 5H), 8,5 (шс, 2H), 8,7 (шс, 2H), 11,6 (шс, 1H).

АТХІМС 245 [M+1]⁺

Сполуку, зазначену в заголовку Прикладу 8B була отримано з використанням методики, аналогічної описаній для Прикладу 8A.

ПРИКЛАД 8B

(4-метил-5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,9 (с, 3H), 7,6 (м, 3H), 7,8 (м, 2H), 8,5 (шс, 2H), 8,9 (шс, 2H), 11,8 (шс, 1H).

АТХІМС 245 [M+1]⁺

Сполуки, зазначені в заголовках прикладів 9A-9N, були отримані з використанням методик, аналогічних описаним у Bajnati, A., Kokel, B., Hubert-Habart, M. Bull. Soc. Chim. Fr. 1987,318.

ПРИКЛАД 9A

Етил 3-метил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 3%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 (т, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 6,96 (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 8,23 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9B

Етил 5-метил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 6%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (т, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,27 (кв, 2H), 6,94 (кв, 2H), 7,26 (кв, 2H), 7,96 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9C

Етил 5-метил-1-(4-сульфамоилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 77%

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,28 (т, 3H); 2,56 (с, 3H); 4,25 (кв, 2H); 7,52 (с, 2H); 7,78 (д, 2H); 7,96 (д, 2H); 8,05 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9D

Етил 5-метил-1-(4-трифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 32%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (т, 3H); 2,58 (с, 3H); 4,32 (кв, 2H); 7,34 (кв, 2H); 7,46 (кв, 2H); 8,03 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9E

Етил 5-метил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 63%

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (т, 3H); 2,34 (с, 3H); 3,77 (с, 3H); 4,3 (кв, 2H); 7,02 (м, 2H); 7,28 (кв, 1H); 7,41 (м, 1H); 8,01 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9F

Етил 5-метил-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 46%

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,35 (т, 3H); 6,63 (с, 3H); 3,08 (с, 3H); 4,3 (кв, 2H); 7,65 (д, 2H); 8,05 (д, 2H); 8,08 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9G

Етил 5-метил-1-(2-піридил)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 50%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,28 (т, 3H); 2,78 (с, 3H); 4,24 (кв, 2H); 7,43-7,47 (м, 1H); 7,78 (м, 12H); 8,02 (м, 2H); 8,53 (м, 1H).

ПРИКЛАД 9H

Етил 5-метил-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 6%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,27 (т, 3H); 2,27 (с, 3H); 4,25 (кв, 2H); 7,55 (м, 1H); 7,60 (м, 1H); 7,74 (д, 1H); 7,89 (т, 1H); 8,1 (с, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,97 (м, 1H).

ПРИКЛАД 9I

Етил 5-метил-1-(4-піридил)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 22%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,27 (т, 3H); 2,64 (с, 3H); 4,23 (кв, 2H); 7,64 (д, 2H); 8,09 (с, 1H); 8,73 (д, 2H).

ПРИКЛАД 9J

Етил-5-метил-1-(3-метоксибеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 77%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,26 (т, 3H); 2,49 (с, 3H); 3,78 (с, 3H); 4,22 (кв, 2H); 7,03-7,08 (м, 3H); 7,42 (т, 1H); 1,97 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9K

Етил 5-метил-1-(1-фалазиніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 43%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,28 (т, 3H); 2,51 (с, 3H); 4,25 (кв, 2H); 7,89 (д, 1H); 8,09 (кв, 1H); 8,1 (кв, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,32 (д, 1H); 9,84 (с, 1H).

ПРИКЛАД 9L

Етил 5-метил-1-(4-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат та етил-3-метил-1-(4-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 68%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,19; 1,25 (2т, 3H); 2,33 (с, 3H); 4,06; 4,25 (кв, 2H); 7,41; 7,70 (2д, 1H); 7,61; 7,82 (2т, 1H); 8,15 (м, 2H); 9,06 (д, 1H).

ПРИКЛАД 9M

Етил 5-метил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 40%

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,26 (т, 3H); 2,57 (с, 3H); 4,22 (кв, 2H); 7,61 (м, 1H); 7,89 (д, 1H); 8,04 (с, 1H); 8,16 (д, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,43 (д, 1H); 8,96 (д, 1H).

ПРИКЛАД 9N

Етил 1-(5-бромбеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 78%

^1H ЯМР (400MГц, CDCl_3) δ 0,80 (шс, 4H); 1,36 (т, J=7,2, 3H); 1,87 (м, 1H); 4,30 (кв, J=7,2, 2H); 7,41 (м, 3H); 7,71 (дд, J=1,4; 8, 1H); 8,03 (с, 1H).

АТХІМС 335 $[\text{M}+1]^+$, 337 $[\text{M}+3]^+$

Сполуки, вказані в заголовках прикладів 10A-10K, одержували з використанням методик, аналогічних описаним Menozzi, G., Mosti, L., Schenone, P. J. Heterocycl. Chem., 1987, 24, 1669.

ПРИКЛАД 10A

Етил 5-циклопропіл-1-(2,6-дихлорбеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 82%

АТХІМС 325 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,77-1,84 (м, 1H); 8,07 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10B

Етил 5-метил-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 93%

АТХІМС 281 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,31 (с, 3H); 8,14 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10C

Етил 5-метил-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 66%

АТХІМС 282 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,33 (с, 3H); 8,13 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10D

Етил 5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 89%

АТХІМС 308 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,81-1,88 (м, 1H); 8,10 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10E

Етил 5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 88%

АТХІМС 308 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,95 (дд, J=1,8; 4,2; 1H), 8,24 (д, J=8,8; 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (т, J=7,8; 1H), 7,72 (дт, J=8,4; 0,8; 1H), 7,58 (д, J=7,2; 1H), 7,41 (м, 1H), 4,31 (кв, J=7,2; 2H), 1,76 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,2; 3H), 0,67 (м, 4H).

ПРИКЛАД 10F

Етил 5-циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 82%

АТХІМС 308 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,80-1,87 (м, 1H); 8,09 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10G

Метил 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 30%

АТХІМС 280 [M-1]⁻

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,94-0,97 (т, 3H); 8, 10 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10H

Етил 5-циклопропіл-1-(ізохінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 24%

АТХІМС 308 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,25-3,31 (м, 1H); 9,57 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10J

Етил 5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 88%

АТХІМС 325 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,70-1,77 (м, 1H); 8,00 (с, 1H).

ПРИКЛАД 10K

Етил 5-циклопропіл-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 89%

АТХІМС 257 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,87-2,00 (м, 1H); 8,00 (с, 1H).

ПРИКЛАД 11

Етил 2-метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбоксилат (Приклад 11A) та етил 5-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат (Приклад 11B)

Літєву сіль етил 2,4-діоксо-4-фенілбутирату (Murray, W.V., Watcher, M.P. J. Heterocycl. Chem. 1989, 26,1389) (1,0г, 4,4ммоль) об'єднують у 4мл абсолютного етанолу з метилгідразином (0,2г, 4,4ммоль) і соляною кислотою (1,2мл 4н. розчину в діоксані, 4,8ммоль). Після нагрівання суміші зі зворотним холодильником протягом 2 годин розчин концентрували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням 5-20% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням спочатку елюювання продукту прикладу 11A (0,32г, 31%) і наступного елюювання продукту прикладу 11B (0,38г, 38%).

ПРИКЛАД 11A

Етил 2-метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбоксилат

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,4 (т, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 7,2 (с, 1H), 7,3 (т, 1H), 7,4 (т, 2H), 7,8 (д, 2H).

АТХІМС 231 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 11B

Етил 1-метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбоксилат

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,4 (т, 3H), 3,9 (с, 3H), 4,3 (кв, 2H), 6,8 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 5H).

АТХІМС 231 [M+1]⁺

Сполуки, зазначені в заголовках прикладів 12A-12B, були отримані з використанням методик, аналогічних описаним у Bajnati, A., Hubert-Habart, M, Bull. Soc. Chim. Fr. 1988, 540.

ПРИКЛАД 12A

н-Бутил 3-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат

Суміш 5-ацетилацетилену (0,231г, 1,5ммоль), 5-хінолінілгідразин гідрохлориду (0,418г, 1,8ммоль) і HCl (конц., 0,75мл, 9ммоль) в н-бутанолі (15мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин, охолоджували до 23°C та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в н-бутанолі (10мл). Отриманий розчин обробляли H₂SO₄ (конц., 0,96мл, 18ммоль), нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин, охолоджували до 23°C та концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc і NaOH (1M). Водний шар тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Коричневий твердий залишок очищали флеш-хроматографією (Flash 403, гексани-ацетон 8:2) з одержанням 0,279г (60%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,96 (т, J=7, 3H), 1,45 (секстет, J=7,2, 2H), 1,72 (квінтет, J=6,8, 2H), 2,60 (с, 3H), 4,28 (квартет, J=6,6, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,47 (ддд, J=0,8; 4,4; 8,8, 1H), 7,58 (д, J=7,2, 1H), 7,76 (т, J=8, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,30 (д, J=8, 1H), 8,98 (дд, J=1,4; 3, 1H).

АТХІМС 310 [M+1]⁺

Сполуку, зазначену в заголовку Прикладу 12B було отримано з використанням методики, аналогічної використаній для Прикладу 12A.

ПРИКЛАД 12B

н-Бутил 1-(ізохінолін-5-іл)-3-метил-1H-піразол-3-карбоксилат

Вихід 43%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,94 (т, J=7,4, 3H), 1,44 (секстет, J=7,6, 2H), 1,70 (квінтет, J=6,8, 2H), 2,58 (с, 3H), 4,26 (т, J=6,6, 2H), 7,66 (т, J=7,7, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,05 (д, J=8, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,57 (д, J=6, 1H), 9,33 (с, 1H).

АТХІМС 310 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 13A

5-Метил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

До розчину етил 5-метил-1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату в 15мл метанолу і 17мл води

добавляли 20мл 1н. гідроксиду натрію та отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Метанол видаляли при зниженому тиску і водну фазу підкислювали розведеним водним розчином соляної кислоти та екстрагували 2х70мл етилацетатом. Об'єднані етилацетатні екстракти промивали 70мл води і 70мл насиченого розчину солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску до одержання білої твердої речовини (2,14г, 85% вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,37 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 7,04 (кв, 2H), 7,3 (д, 1H), 7,44 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

Сполуки, названі в заголовку Прикладів 13B-13Z були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 13A.

ПРИКЛАД 13B

3-Метил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 57%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 7,01 (д, 2H), 8,723(с, 1H).

ПРИКЛАД 13C

5-Метил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,43 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 7,08 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,9 (с, 1H), 12,4 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13D

3-Метил-1-(4-сульфамойлфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 51%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,46 (с, 3H), 7,48 (с, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,92 (д, 2H), 7,98 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13E

5-Метил-1-(4-трифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,45 (с, 3H), 7,53 (т, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,95 (с, 2H), 12,5 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13F

5-Метил-1-(4-метилсульфоніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 82%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,55 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 7,81 (д, 2H), 7,83 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 12,5 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13G

5-Метил-1-(2-піридил)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,78 (с, 3H), 7,45 (кв, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,95-8,05 (м, 2H), 8,53 (д, 1H), 12,55 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13H

5-Метил-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 75%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,27 (с, 3H), 7,56 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,91 (т, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,99 (м, 1H).

ПРИКЛАД 13I

5-Метил-1-(4-піридил)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 3%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,62 (с, 3H), 7,61 (кв, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,68 (кв, 2H).

ПРИКЛАД 13J

5-Метил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 98%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,46 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 7,04 (м, 3H), 7,41 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 12,4 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13K

5-Метил-1-(1-фталазиніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 84%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,57 (с, 3H), 7,88 (д, 1H), 8,07-8,18 (м, 3H), 8,34 (д, 1H), 9,86 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13L

5-Метил-1-(4-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 66%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,31 (с, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 8,10 (д та с, 2H), 9,06 (д, 1H), 12,5 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 13M

5-Метил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 84%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,63 (с, 3H), 7,66 (м, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 8,48 (д, 1H), 9,02 (д, 1H).

ПРИКЛАД 13N

4-Метил-1-феніл-1H-піразол-3-карбонова кислота

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,4 (с, 3H), 7,4 (т, 1H), 7,5 (т, 2H), 7,7 (д, 2H), 7,8 (с, 1H).

АТХІМС 203 $[\text{M}+1]^+$

ПРИКЛАД 13O

3-Метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбонова кислота

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 2,5 (с, 3H), 7,4 (т, 1H), 7,5 (т, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,6 (с, 1H).

АТХІМС 203 $[\text{M}+1]^+$

ПРИКЛАД 13P

5-Циклопропіл-1-феніл-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 94%.

АТХІМС 227 $[\text{M}-1]^-$

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,99-2,06 (м, 1H), 7,88 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13Q

5-Циклопропіл-1-(2,6-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 99%.

АТХІМС 227 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,73-1,80 (м, 1H), 7,98 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13R

1-(2-Бромфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 93%.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,66 (шс, 4H), 1,82 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,80 (дд, J=1,2; 7,6; 1H), 7,89 (с, 1H), 12,33 (с, 1H).

АТХІМС 307 [M+1]⁺, 309 [M+3]⁺

ПРИКЛАД 13S

5-Метил-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 79%.

АТХІМС 251 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,22 (с, 3H), 7,09-7,11 (д, 1H).

ПРИКЛАД 13T

5-метил-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 65%.

АТХІМС 252 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,13 (с, 3H), 8,84-8,85 (д, 1H).

ПРИКЛАД 13U

5-Метил-1-(ізохінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 45%.

АТХІМС 252 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,24 (с, 3H), 8,05 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13V

5-Циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 66%.

АТХІМС 278 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,69-1,76 (м, 1H), 7,97 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13W

5-Циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 56%.

АТХІМС 278 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,94 (дд, J=1,6;4,0, 1H), 8,15 (дд, J=0,8; 8,4, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,71 (дд, J=1,2; 7,2, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 0,69 (м, 2H), 0,51-0,47 (м, 2H).

ПРИКЛАД 13X

5-Циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 72%.

АТХІМС 295 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,71-1,78 (м, 1H), 1,89 (с, 1H).

ПРИКЛАД 13Y

5-Етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 98%.

АТХІМС 266 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,75-0,79 (т, 3H), 8,94-8,94 (д, 1H).

ПРИКЛАД 14A

2-Метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбонова кислота

Етиловий ефір 2-метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбонової кислоти (0,32г, 1,39ммоль) розчиняли в 4,5мл тетрагідрофурані, 1,5мл метанолу і 1,5мл води та обробляли гідратом гідроксиду літію (0,12г, 2,78ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш підкислювали (pH=1) соляною кислотою та екстрагували етилацетатом (3x10мл) і об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі. Органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням кількісного виходу сполуки, зазначеної в заголовку.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,2 (с, 3H), 7,2 (с, 1H), 7,3 (т, 1H), 7,4 (т, 2H), 7,8 (д, 2H).

АТХІМС 203 [M+1]⁺

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 14B-14D були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 14A.

ПРИКЛАД 14B

1-Метил-5-феніл-1H-піразол-3-карбонова кислота

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 3,9 (с, 3H), 6,8 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 5H).

АТХІМС 203 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 14C

3-Метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 86%.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,45 (с, 3H), 7,60 (ддд, J=1,2; 4,0; 8,8, 1H), 7,73 (д, J=7,6, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 8,12 (д, J=8,4, 1H), 8,26 (д, J=8,8, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,97 (дд, J=1,2; 2,8, 1H), 8,98 (дд, J=1,4; 3, 1H).

АТХІМС 252 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 14D

1-(Ізохінолін-5-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 97%.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,46 (с, 3Н), 7,60 (м, 2Н), 7,92 (д, J=7,2, 1Н), 8,25 (д, J=8, 1Н), 8,56 (д, J=6, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 9,44 (с, 1Н), 12,50 (шс, 1Н).

АТХІМС 252 [M-1]

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 15А-15ІІ були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 6А.

ПРИКЛАД 15А

[3-Метил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 34%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,42(с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 7,08 (д, 2Н) 7,63 (д, 2Н), 8,32 (шс, 2Н), 8,43 (шс,2Н), 9,45 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15В

[5-Метил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 24%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 7,08 (д, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 8,35 (шс, 2Н), 8,63 (шс, 2Н), 8,64 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15С

[5-Метил-1-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 19%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,46 (с, 3Н), 7,51 (с, 2Н), 7,77 (д, 2Н), 7,95 (д, 2Н), 8,31 (шс, 2Н), 8,47 (шс, 2Н), 8,58 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15D

[5-Метил-1-(4-трифторметоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 20%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3Н), 7,58 (д, 2Н), 7,7 (д, 2Н), 8,36 (шс, 2Н), 8,61 (шс, 2Н), 8,69 (с, 1Н), 11,75 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15Е

[5-Метил-1-(2-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 27%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,27 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 7,1 (т, 1Н), 7,27 (д, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,54 (т, 1Н), 8,34 (шс, 2Н), 8,62 (шс, 3Н).

ПРИКЛАД 15F

[5-Метил-1-(4-метилсульфоніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 51%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,61(с, 3Н), 3,29 (с, 3Н), 7,85 (д, 2Н), 8,09 (д+с, 3Н), 8,4-8,7 (шд, 4Н), 11,9 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15G

[5-Метил-1-(2-піридил)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 60%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,8 (с, 3Н), 7,51 (с, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 8,07 (т, 1Н), 7,5-8,2 (шс, 2Н), 8,44 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,8 (с, 1Н), 11,9 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15H

[5-Метил-1-(5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 53%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,31 (с, 3Н), 7,59 (м, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 7,93 (т, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 8,55 (шс, 2Н), 8,81 (шс, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 9,00 (д, 1Н).

ПРИКЛАД 15I

[5-метил-1-(4-піридил)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 9%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,68 (с, 3Н), 7,87 (д, 2Н), 8,41 (шс, 2Н), 8,67 (шс, 2Н), 8,86 (с і д, 3Н).

ПРИКЛАД 15J

[5-Метил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 57%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,5 (с, 3Н), 3,77 (с, 3Н), 7,07 (м, 3Н), 7,43 (м, 1Н), 8,36 (шс, 2Н), 8,66 (шс, 2Н), 8,69 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15K

[5-Метил-1-(1-фталазиніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 18%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,57 (с, 3Н), 7,87 (д, 1Н), 8,09 (кв, 1Н), 8,16 (кв, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 8,49 (шс, 1Н), 8,76 (шс, 2Н), 9,90 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15L

[5-Метил-1-(4-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 45%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,39 (с, 3Н), 7,5 (д, 1Н), 7,70 (т, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,92 (т, 1Н), 8,23 (шс, 2Н), 8,5 (шс, 2Н), 8,77 (шс, 2Н), 9,01 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 12,2 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15M

[5-Метил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 92%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,69 (с, 3Н), 7,87 (м, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,46 (шс, 2Н), 8,73 (шс, 2Н), 8,79 (д, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 9,16 (д, 1Н), 12,1 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15N

[5-Метил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 62%.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3Н), 7,52 (м, 5Н), 8,34 (с, 2Н), 8,63 (с, 1Н), 8,67 (с, 2Н), 11,79 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 15O

[1-(2-Бромфеніл)-5-ціюіопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 66%.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,59 (шс, 2H), 0,74 (д, J=7,6, 2H), 1,92 (м, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,85 (д, J=7,6, 1H), 8,41 (шс, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,70 (шс, 2H), 11,83 (с, 1H).

АТХІМС 348 [M+1]⁺, 350 [M+3]⁺

ПРИКЛАД 15P

(4-Метил-1-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,3 (с, 3H), 7,3 (т, 1H), 7,4 (т, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,0 (с, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15Q

(5-Метил-1-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,4 (с, 3H), 7,4 (т, 1H), 7,5 (т, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,2 (с, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15R

[1-(4-Бромфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,4 (с, 3H), 7,7 (д, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,2 (с, 1H).

АТХІМС 322 [M+1]⁺, 324 [M+3]⁺

ПРИКЛАД 15S

[1-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,3 (с, 3H), 6,7 (с, 1H), 7,4 (д, 2H), 7,7 (д, 1H).

АТХІМС 322 [M+1]⁺, 324 [M+3]⁺

ПРИКЛАД 15T

(1-Феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 6,9 (д, 1H, J=3Гц), 7,3 (т, 1H), 7,5 (т, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,2 (д, 1H, J=3Гц).

АТХІМС 230 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15U

(3-Метил-1-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,4 (с, 3H), 7,4 (т, 1H), 7,6 (т, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,4 (шс, 1H), 8,5 (шс, 2H), 9,6 (с, 1H), 12,0 (с, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15V

(2-Метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,1 (с, 3H), 7,3 (с, 1H), 7,4 (т, 1H), 7,4 (т, 2H), 7,7 (д, 2H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,4 (шс, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15W

(1-Метил-5-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,0 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5-7,6 (м, 5H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 12,1 (шс, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15X

[2-Метил-5-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-3-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,2 (с, 3H), 7,6 (м, 3H), 7,67 (д, 1H), 7,9 (с, 1H), 8,0 (м, 2H), 8,5 (м, 3H), 8,6 (шс, 2H).

АТХІМС 292 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 15Y

[5-(трет-Бутил)-2-метил-2H-піразол-3-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,2 (с, 9H), 4,0 (с, 3H), 7,4 (с, 1H), 8,4 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,8 (шс, 1H).

АТХІМС 224 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15Z

(1,5-Дифеніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,2 (м, 2H), 7,3 (м, 4H), 7,4 (м, 2H), 7,5 (м, 3H), 8,5 (шс, 4H).

АТХІМС 306 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15AA

(1,4-Диметил-5-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,1 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,4-7,6 (м, 5H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,1 (шс, 1H).

АТХІМС 258 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15BB

[3-Метил-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,5 (с, 3H), 7,6 (м, 4H), 7,75 (д, 1H, J=8Гц), 8,1 (м, 2H), 8,3 (шс, 2H), 8,4 (шс, 2H), 9,15 (с, 1H), 11,8 (с, 1H).

АТХІМС 294 [M+3]⁺

ПРИКЛАД 15CC

(2-Метил-5-феніл-2H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,1 (с, 3H), 7,3 (с, 1H), 7,4 (т, 1H), 7,4 (т, 2H), 7,7 (д, 2H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,4 (шс, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15DD

(1-Метил-5-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,0 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5-7,6 (м, 5H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 12,1 (шс, 1H).

АТХІМС 244 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15EE

[5-(трет-Бутил)-2-метил-2H-піразол-3-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,2 (с, 9H), 4,0 (с, 3H), 7,4 (с, 1H), 8,4 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,8 (шс, 1H).

АТХІМС 224 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15FF

(1,5-Дифеніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,2 (м, 2H), 7,3 (м, 4H), 7,4 (м, 2H), 7,5 (м, 3H), 8,5 (шс, 4H).

АТХІМС 306 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15GG

(1,4-Диметил-5-феніл-1H-піразол-3-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,1 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,4-7,6 (м, 5H), 8,5 (шс, 2H), 8,6 (шс, 2H), 11,1 (шс, 1H).

АТХІМС 258 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15HH

[3-Метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 23%

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 2,62 (с, 3H), 8,07 (м, 2H), 8,22 (т, J=7,8; 1H), 8,36 (д, J=7,6, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,20 (д, J=8,8; 1H), 9,27 (д, J=5,2; 1H).

АТХІМС 296 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 15II

[1-(Ізохінолініл-5-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 93%

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,58 (м, 6H), 9,50 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 12,38 (с, 1H).

АТХІМС 295 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 16A

[5-Циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Суміш 5-циклопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоної кислоти (4,08г, 14,6ммоль) і 25мл SOCl₂ нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Надлишок SOCl₂ видаляли при зниженому тиску шляхом спільного відгону з толуолом. Твердий залишок частинами добавляли протягом 45 хвилин до енергійно перемішуваного при 40°C розчину гуанідин гідрохлориду (5,02г, 52,6ммоль) у 59мл 2н. NaOH і 29мл ТГФ. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години і потім охолоджували до 23°C. Органічний розчинник і 40мл H₂O видаляли при зниженому тиску. Жовто-коричневу тверду речовину, яка осадилася, відфільтровували і промивали порціями 2х5мл холодної H₂O. Цю тверду речовину сушили на повітрі протягом 1 години і потім протягом 24 годин сушили у високому вакуумі при 40°C с одержанням 3,5г вільні основи сполуки, вказаної в заголовку. Цю тверду речовину розчиняли в 25мл гарячого метанолу і піддавали взаємодії з 1,85мл конц. HCl. Цей блідо-жовтий розчин перемішували протягом 15хв. при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску до одержання легкої світлої бурштинової смоли. Залишок H₂O видаляли при зниженому тиску спільним відгоном із 3х25мл порціями безводного етанолу. Отриману блідо-жовту тверду речовину перекристалізовували з гарячого етанолу з одержанням 3,58г сполуки, зазначеної в заголовку (62% вихід).

АТХІМС 319 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,16 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,85 (шс, 2H), 8,50 (шс, 2H), 8,37 (д, J=8,4, 1H), 8,08-7,97 (м, 3H), 7,78 (дд, J=4,4; 8,4; 1H), 1,99-1,93 (м, 1H), 0,64-0,62 (м, 1H), 0,42 (м, 2H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 16B-16AA, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 16A.

ПРИКЛАД 16B

[1-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 23%

АТХІМС 301 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,59 (с, 3H), 1,93 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16C

(1-Бензил-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Вихід 24%

АТХІМС 256 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,48 (с, 3H), 8,84 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16D

[5-Метил-1-(п-толіл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 29%

АТХІМС 256 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3H), 8,64 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16E

(5-Ізопропіл-1-феніл-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Вихід 42%

АТХІМС 270 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,22 (д, 6H), 8,63 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16F

(1,5-Дифеніл-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Вихід 17%

АТХІМС 304 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,17-7,35 (м, 10H), 8,81 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16G

(5-Етил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид

Вихід 7%

АТХІМС 256 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,01-1,06 (т, 3H), 8,64 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16H
[1-Феніл-5-(н-пропіл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 4%
АТХІМС 270 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,68-0,71 (т, 3H), 7,08 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16I
[1-(3,5-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 6%
АТХІМС 311 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,57 (с, 3H), 8,7 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16J
[1-(2-Хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 22%
АТХІМС 276 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,30 (с, 3H), 8,68 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16K
[5-Метил-1-(3-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 53%
АТХІМС 310 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,45 (с, 1H), 8,76 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16L
[1(3-Хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 6%
АТХІМС 276 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,54 (с, H), 8,67 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16M
[5-Метил-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 58%
АТХІМС 292 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,26 (с, 3H), 8,65 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16N
[1-(4-Хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 60%
АТХІМС 276 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,52 (с, H), 8,71 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16O
[5-Метил-1-(3-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 82%
АТХІМС 310 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,28 (с, 3H), 8,65 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16P
(3,5-Диметил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид
Вихід 1%
АТХІМС 256 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,38 (с, 3H), 2,42 (с, 3H)
ПРИКЛАД 16Q
(1-Циклогексил-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл)гуанідин гідрохлорид
Вихід 59%
АТХІМС 248 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,50 (с, 3H), 8,41 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16R
[5-Метил-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 60%
АТХІМС 293 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,22 (с, 3H), 8,75 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16S
[1-(2,6-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 33%
АТХІМС 311 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,27 (с, 3H), 8,76 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16T
[5-Циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 70%
АТХІМС 336 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,83-1,90 (м, 1H), 8,57 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16U
[1-(Ізохінолін-5-іл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 51%
АТХІМС 293 [M-1]⁺
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,33 (с, 3H), 8,98 (с, 1H)
ПРИКЛАД 16V

[1-(2,3-Дихлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 39%

АТХІМС 311 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,32 (с, 3H), 8,78 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16W

[5-Циклопропіл-1-феніл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 22%

АТХІМС 268 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,11-2,17 (м, 1H), 8,56 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16X

[1-(3-Хлорфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуатдин гідрохлорид

Суміш 5-метил-1-(3-хлорфеніл)піразол-4-карбонової кислоти (234мг, 1,0ммоль) і 5мл SOCl₂ нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45хв. Надлишок SOCl₂ видаляли при зниженому тиску шляхом спільного відгону з толуолом. Залишок розчиняли в 2мл безводного ТГФ і краплинами протягом 30 хвилин добавляли до енергійно перемішуваного розчину гуанідин гідрохлориду (344мг, 3,6ммоль) у 3,25мл 2н. NaOH і 1,9мл ТГФ при 40°C. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин і потім охолоджували. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли 10мл 1н. NaOH і екстрагували 5х5мл EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (NaSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску до одержання білої твердої речовини. Цю речовину розчиняли в 1мл MeOH і при перемішуванні добавляли 18,4мкл 12н. HCl. Розчинники видаляли при зниженому тиску у вигляді азеотропної суміші з толуолом і отриману тверду речовину перемішували в 1мл суміші ефір/ацетон (1:1) і фільтрували для видалення залишкової H₂O. Сушіння у високому вакуумі при 40°C давало бажаний продукт (20мг, 6%).

АТХІМС 276 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 8,68 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16Y

[5-Циклопропіл-1-(2,6-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 61%

АТХІМС 337 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,82-1,89 (м, 1H), 8,65 (с, 1H)

ПРИКЛАД 16Z

[5-Циклопропіл-1-(хінолін-8-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

АТХІМС 319 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,77-1,84 (м, 1H), 8,87 (с, 1H)

Вихід HCl солі 3,5%

ПРИКЛАД 16AA

[5-Етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 14%

АТХІМС 307 [M-1]⁻

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,86-0,89 (т, 3H), 8,93 (с, 1H)

Сполуку, зазначену в заголовку Прикладу 17, було отримано з використанням методики, аналогічної описаній в Klinsberg, E. Synthesis 1972,475, і Прикладі 3A.

ПРИКЛАД 17

2-(Нафталін-2-іл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

Вихід 52%

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,52 (с, 3H), 7,55 (м, 2H), 7,96 (д, J=8, 1H), 8,12 (м, 3H), 8,53 (с, 1H).

АТХІМС 252 [M-1]⁻

Сполуку, зазначену в заголовку Прикладу 18 було отримано з використанням методики, аналогічної використаній для Прикладу 16A.

ПРИКЛАД 18

[2-(Нафталін-2-іл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 94%

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,54 (с, 3H), 7,11 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 8,10 (м, 4H), 8,29 (м, 2H), 8,63 (м, 2H).

АТХІМС 295 [M+1]⁺

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 19A-19OOO були отримані з використанням методик, аналогічних, описаним у Menozzi, G.; Mosti, L.; Schenone, P. J. Heterocycl. Chem., 1987, 24,1669.

ПРИКЛАД 19A

Етил 5-циклопропіл-1-(2,3-диметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 89%

АТХІМС 317 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,66-0,88 (м, 4H), 1,36 (т, J=7,2, 3H), 1,93 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,30 (кв, J=7,2, 2H), 6,93 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=8,4, 1H), 7,13 (т, J=8, 1H), 8,01 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19B

Етил 5-циклопропіл-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 72%

АТХІМС 307 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,6-0,8 (м, 4H), 1,39 (т, J=7,2, 3H), 1,80 (м, 1H), 4,33 (кв, J=7,2, 2H), 7,30 (д, J=7,6, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,92 (тд J=8, 1H), 7,98 (д, J=7,6, 1H), 8,12 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19C

Етил 5-циклопропіл-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 96%

АТХІМС 307 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,64 (м, 2H), 0,91 (м, 2H), 1,39 (м, 3H), 2,07 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 8,06 (м, 4H).
 ПРИКЛАД 19D
 Етил 5-циклопропіл-1-(о-біфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 57%
 АТХІМС 333 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,46 (м, 4H), 0,99 (м, 1H), 1,28 (м, 3H), 4,19 (м, 2H), 7,03 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,41-7,53 (м, 4H), 7,97 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19E
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-нітрофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 51%
 АТХІМС 302 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,68 (м, 2H), 0,86 (м, 2H), 1,36 (м, 3H), 1,82 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 7,55-7,76 (м, 3H), 8,03 (м, 3H).
 ПРИКЛАД 19F
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-етилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 53%
 АТХІМС 285 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,75 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 1,07 (м, 3H), 1,35 (м, 3H), 1,78 (м, 1H), 2,36 (кв, J=7,4, 2H), 4,27 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,29-7,42 (м, 2H), 7,98 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19G
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-метилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 73%
 АТХІМС 291 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,75-0,81 (м, 4H), 1,34 (тд, J=7; 0,8, 3H), 1,83 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 4,28 (дкв, J=7,4; 0,4, 2H), 7,30-7,38 (м, 4H), 7,99 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19H
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 75%
 АТХІМС 291 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,6-0,9 (шс, 4H), 1,34 (тд, J=7,2; 3,6, 3H), 1,85 (м, 1H), 4,28 (кв, J=7,2, 2H), 7,37-7,44 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 8,03 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19I
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 69%
 АТХІМС 341 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,62 (д, J=8,8, 2H), 0,78-0,85 (м, 2H), 1,35 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 4,20 (дкв, J=14,4; 7,2, 2H), 7,35-7,6 (м, 4H), 8,03 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19J
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-фторфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 81%
 АТХІМС 275 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,63 (м, 2H), 0,83 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,2, 3H), 1,92 (м, 1H), 4,20 (дкв, J=7,2, 2H), 7,21-7,29 (м, 2H), 7,43-7,48 (м, 2H), 8,04 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19K
 Етил 5-циклопропіл-1-(індазол-7-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 59%
 АТХІМС 297 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,56-0,60 (м, 2H), 1,00-1,23 (м, 2H), 1,37 (м, 3H), 2,07 (м, 1H), 4,33 (дкв, J=6,8; 1,6, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,60 (д, J=6,8, 1H), 7,75 (д, J=7,6, 1H), 8,12 (с, 1H), 10,97 (шс, 1H).
 ПРИКЛАД 19L
 Метил 5-етил-1-(бензотіазол-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 69%
 АТХІМС 288 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,34 (т, J=6,8, 3H), 3,69 (кв, J=6,8, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,36 (т, J=7,6, 1H), 7,46 (т, J=7,2, 1H), 7,83 (д, J=8,0, 1H), 7,91 (д, J=8,0, 1H), 8,01 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19M
 Етил 5-циклопропіл-1-(2,4-дихлоро-6-трифторметилфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 43%
 АТХІМС 393 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,78-0,85 (м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H), 1,37 (т, J=7,2, 3H), 1,70 (м, 1H), 4,30 (кв, J=6,8, 2H), 7,3-7,7 (м, 2H), 8,08 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19N
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метилсульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 70%
 АТХІМС 369 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,68 (д, J=4,8, 2H), 0,82 (д, J=7,6, 2H), 1,37 (т, J=7,2, 3H), 1,84 (м, 1H), 4,30 (кв, J=7,2, 2H), 7,61 (д, J=8,4, 1H), 7,96 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19O
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метилсульфонілметилсульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 61%

АТХІМС 447 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,65 (с, 2H), 0,84 (д, J=7,2, 2H), 1,35 (т, J=7,6, 3H), 1,84 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 4,30 (кв, J=6,8, 2H), 4,62 (с, 2H), 7,64 (д, J=7,6, 1H), 8,01 (дд, J=8,4; 2,0, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,16 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19P
 Етил 5-циклопропіл-1-(2,5-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 72%
 АТХІМС 325 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, C CDCl₃) δ 0,73 (с, 2H), 0,84 (д, J=6,8, 2H), 1,34 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 4,32 (кв, J=7,2, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 8,02 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19Q
 Етил 5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 72%
 АТХІМС 325 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,73 (с, 2H), 0,84 (д, J=6,8, 2H), 1,34 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 4,32 (кв, J=7,2, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 8,02 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19R
 Етил 5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 74%
 АТХІМС 325 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,67 (с, 2H), 0,78 (с, 2H), 1,34 (т, J=7,2, 3H), 1,83 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,02 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19S
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 38%
 АТХІМС 369 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,70 (с, 2H), 0,82 (д, J=7,2, 2H), 1,35 (т, J=7,2, 3H), 1,83 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 4,33 (кв, J=7,2, 2H), 7,75 (дд, J=6,4, 2,4, 1H), 7,98-8,04 (м, 2H), 8,05 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19T
 Метил 5-етил-1-(бензімідазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 56%
 АТХІМС 271 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,98-1,16 (м, 3H), 2,81-3,07 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 7,23 (д, J=8,4, 1H), 7,68 (шс, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,38 (шс, 1H), 12,75 (шс, 1H).
 ПРИКЛАД 19U
 Етил 5-циклопропіл-1-(бензімідазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 75%
 АТХІМС 297 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,61 (дд, J=5,4; 1,4, 2H), 0,85-0,87 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 4,31 (кв, J=7,2, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,76 (д, J=8,8, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,37 (шс, 1H), 11,82 (шс, 1H).
 ПРИКЛАД 19V
 Метил 5-етил-1-(3-хлоріндазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 63%
 АТХІМС 305 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,16 (дд, J=7,6, 3H), 2,96 (кв, J=7,6, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,8, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19W
 Метил 5-етил-1-(2-метилбензімідазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 65%
 АТХІМС 284 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,11 (т, J=7,6, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,93 (кв, J=7,6, 2H), 7,18 (дд, J=8,4; 2,0, 1H), 7,54-7,56 (м, 2H), 8,01 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19X
 Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-гідроксисульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 82%
 АТХІМС 369 [M-1]⁻
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,89-1,11 (м, 4H), 1,39 (т, J=7,2, 3H), 1,83 (кв, J=7,0, 1H), 4,35 (кв, J=7,0, 2H), 6,92 (шс, 1H), 7,58 (д, J=8,4, 1H), 7,91-7,95 (м, 2H), 8,44 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19Y
 Етил-5-циклопропіл-1-(2-хлор-4-гідроксисульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 96%
 АТХІМС 369 [M-1]⁻
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,85-0,91 (м, 4H), 1,37 (дт, J=7,0, 5,2, 3H), 1,75-1,87 (м, 1H), 4,33 (кв, J=7,0, 2H), 7,42 (д, J=8,0, 1H), 7,80 (д, J=8,0, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,16 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 19Z
 Етил 5-ізопропіл-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 88%
 АТХІМС 310 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,95 (дд, J=4,16, 3H), 8,26 (д, J=8, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,79 (т, J=8, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J=9,4, 1H), 4,32 (кв, J=7, 2H), 3,01 (м, 1H), 1,38 (т, J=7, 3H), 1,21 (м, 6H).
 ПРИКЛАД 19AA
 Етил-5-н-пропіл-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 97%

АТХІМС 310 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,95 (дд, J=4, 1H), 8,25 (д, J=9, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,79 (т, J=8, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,38 (дд, J=8,4, 1H), 4,32 (кв, J=7, 2H), 2,71 (шс, 2H), 1,36 (м, 5H), 0,70 (т, J=7, 3H).
ПРИКЛАД 19BV
Етил 5-циклопропіл-1-(2,1,3-бензотіазол-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 67%
АТХІМС 315 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,11 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 4,31 (кв, J=7,2H), 1,97 (м, 1H), 1,36 (т, J=7, 3H), 0,53-0,85 (м, 4H).
ПРИКЛАД 19CC
Етил 5-циклопропіл-1-(2-аміносультфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 72%
АТХІМС 336 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=7, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,69 (т, J=7, 1H), 7,63 (т, 3=7, 1H), 7,42 (д, J=7, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,29 (кв, J=7, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,34 (т, J=7, 3H), 0,4-1,0 (шс, 4H).
ПРИКЛАД 19DD
Етил 5-циклопропіл-1-(2-метилтіофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 76%
АТХІМС 303 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,02 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,30 (д, J=8, 1H), 7,23 (м, 2H), 4,27 (кв, J=7, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,34 (т, 3=7, 3H), 0,75 (м, 4H).
ПРИКЛАД 19EE
Метил 5-метоксиметил-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 90%
АТХІМС 298 [M+]⁺
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,99 (д, J=4, 1H), 8,30 (д, J=9, 1H), 8,20 (с5 1H), 7,83 (т, J=8, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,43 (дд, 3=9,5, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).
ПРИКЛАД 19FF
Етил 5-циклопропіл-1-(ізохінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 69%
АТХІМС 308 [M+]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,68-1,75 (м, 1H), 8,07 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19GG
Етил 5-бензилоксиметил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 93,5%
АТХІМС 388 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,32-1,36 (с, 3H), 8,15 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19HH
Метил 5-етил-1-(бензотріазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 95%
АТХІМС 272 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,12-1,16 (т, 3H), 8,07 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19II
Метил 5-етил-1-(індазол-6-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 87%
АТХІМС 270 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,06-1,10 (т, 3H), 8,07 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19JJ
Метил 5-етил-1-(бензотіазол-6-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 74%
АТХІМС 288 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,11-1,15 (т, 3H), 8,20 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19LL
Етил 5-циклобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 93%
АТХІМС 322 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,44-3,53 (м, 1H), 8,08 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19MM
Етил 5-циклопропіл-1-(6-хлорхінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 23%
АТХІМС 342 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,70-1,80 (м, 1H), 8,04 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19NN
Метил 5-етил-1-(індазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 71,5%
АТХІМС 271 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,06-1,10 (т, 3H), 8,02 (с, 1H).
ПРИКЛАД 19OO
Метил 5-етил-1-(1,4-бензодіоксан-6-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат
Вихід 85%
АТХІМС 289 [M+1]⁺
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,12-1,16 (т, 3H), 7,96 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19PP

Етил 5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 98%

АТХІМС 324 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,68-2,70 (м, 1H), 8,14 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19QQ

Метил 5-етил-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 76,6%

АТХІМС 275 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,10-1,14 (т, 3H), 7,94 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19RR

Етил 5-циклопропіл-1-(8-бромхінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 49%

АТХІМС 388 [M+2]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,64-1,72 (м, 1H), 8,04 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19SS

Етил-5-циклопропіл-1-(6-трифторметилхінолін-7-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 65%

АТХІМС 376 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,81-1,88 (м, 1H), 8,12 (с, 1H).

ПРИКЛАД 19TT

Етил 5-метил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 40%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,26 (т, 3H), 2,57 (с, 3H), 4,22 (кв, 2H), 7,6 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,12-8,19 (м, 2H), 8,43 (д, 1H), 8,95 (дд, 1H).

ПРИКЛАД 19UU

Етил 5-циклопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 73,2%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,43 (дд, 2H), 0,83 (м, 2H), 1,29 (т, 3H), 2,18 (м, 1H), 4,24 (кв, 2H), 7,61 (дд, 1H), 7,98-8,04 (дд+с, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,96 (т, 1H).

ПРИКЛАД 19VV

Етил 5-метил-1-(6-метокси-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 25%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,27 (т, 3H), 2,16 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 4,23 (кв, 2H), 7,34 (дд, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,8 (дд, 1H).

ПРИКЛАД 19WW

Етил 5-циклопропіл-1-(6-метил-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 55,2%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,48-0,78 (м, 4H), 1,27 (т, 3H), 1,66 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 4,21 (кв, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,8 (д, 1H), 8,11 (м, 2H), 8,89 (т, 1H).

ПРИКЛАД 19XX

Етил 5-етил-1-(2-метил-6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 36,1%

¹H ЯМР (HMCO-d₆) δ 1,05 (т, 3H), 1,3 (т, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,9 (кв, 2H), 4,2 (2кв, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,82 (м, 3H), 8,6 (д, 1H).

ПРИКЛАД 19YY

Етил 5-етил-1-(6-метил-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 70,8%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,83 (т, 3H), 1,33 (т, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,50 (2кв, 2H), 4,31 (кв, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,53 (кв, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,19 (д+с, 2H), 8,95 (д, 1H).

ПРИКЛАД 19ZZ

Етил -5-ЕТИЛ-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 99,1%

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,04 (т, 3H), 1,26 (т, 3H), 2,94 (кв, 2H), 4,23 (кв, 2H), 7,61 (кв, 1H), 7,82 (дд, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,47 (д, 1H), 8,97 (д, 1H).

ПРИКЛАД 19AAA

Метил 1-(2-хіноксалініл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 77%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (дд, J=1,2; 8, 1H), 8,01 (дд, J=1,8, 1H), 7,87 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,40 (кв, J=7, 2H), 1,30 (т, J=7, 3H).

АТХІМС 283 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 19BBB

Метил 1-(2-бензимидазил)-5-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 61%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,63 (д, J=8, 1H), 7,45 (д, J=8, 1H), 7,2 (м, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,52 (кв, J=7, 2H), 1,22 (т, J=7, 3H).

АТХІМС 271 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 19CCC

Етил 1-(2-трифторметил-4-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 54%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 8,07 (д, J=2,4, 1H), 7,96 (д, J=3, 1H), 7,93 (д, J=2, 1H), 7,76 (д, J=8, 1H), 4,19 (кв, J=7, 2H), 1,76 (м, 13), 1,24 (т, J=7, 3H), 0,73 (д, J=8, 2H), 0,62 (д, J=4, 2H).

АТХІМС 359 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19DDD
 Етил 1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 70%
¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (с, 1Н), 7,97-7,87 (м, 3Н), 4,24 (кв, J=7, 2Н), 1,74 (м, 1Н), 1,30 (т, J=7, 3Н), 0,86-0,68 (м, 4Н).

АТХІМС 343 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19EEE
 Етил 1-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 72%
¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,97 (с, 1Н), 7,93 (дд, J=8; 3, 1Н), 7,84-7,73 (м, 2Н), 4,21 (кв, J=7, 2Н), 1,77 (м, 1Н), 1,26 (т, J=7, 3Н), 0,75-0,65 (м, 4Н).

АТХІМС 343 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19FFF
 Метил 1-(2-хінолініл)-5-етил-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 82%
¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (д, J=9, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,11-8,00 (м, 3Н), 7,86 (м, 1Н), 7,69 (т, J=9, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,50 (кв, J=7, 2Н), 1,33 (т, 3=7, 3Н).

АТХІМС 282 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19GGG
 Етил 1-(2-хлор-5-гідроксикарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 89%
¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (дд, J=2,1;8, 1Н), 8,06 (д, J=1,8, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,88 (д, J=8, 1Н), 4,25 (кв, J=7, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 1,30 (т, J=7, 3Н), 0,80-0,74 (м, 2Н), 0,70-0,64 (м, 2Н).

АТХІМС 335 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19HHH
 Етил 1-(4-бензімідазоліл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 60%
¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (с, 1Н), 8,01 (шс, 1Н), 7,72 (шс, 1Н), 7,38-7,33 (м, 2Н), 4,26 (кв, J=7,2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,31 (т, J=7, 3Н), 0,56-0,48 (м, 4Н).

АТХІМС 297[M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19III
 Етил 1-(2-хлор-5-йодфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 79%
¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,06 (с, 1Н), 7,93 (д, J=1,5, 1Н), 7,76 (дд, J=1,5; 8, 1Н), 7,15 (д, J=8, 1Н), 4,33 (кв, J=7,2, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 1,39 (т, J=7,5, 3Н), 0,91-0,76 (м, 4Н).

АТХІМС 417 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 19JJJ
 Етил 1-феніл-4-циклопропіл-1Н-піразол-3-карбоксилат
 Вихід 76%
 АТХІМС 269 [M-1]⁻
¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (с, 1Н), 7,87-7,84 (м, 2Н), 7,49 (т, J=8, 2Н), 7,33 (т, J=7,5, 1Н), 4,28 (кв, J=7, 2Н), 2,54 (м, 1Н), 1,32 (т, J=7, 3Н), 1,00-0,91 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 19KKK
 Етил 1-(2-хлор-5-метоксифеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 70%
 АТХІМС 321 [M+1]⁺
¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,07 (с, 1Н), 7,44 (д, J=9, 1Н), 7,01 (м, 1Н), 6,69 (д, J=3, 1Н), 4,34 (кв, 1=1, 2Н), 1,94 (м, 1Н), 1,40 (т, 1=1, 3Н), 0,82 (шс, 4Н).

ПРИКЛАД 19LLL
 Етил 1-(1-ізохінолініл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 15%
 АТХІМС 308 [M+1]⁺
¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, J=6; 1Н), 8,13 (д, J=8; 1Н), 8,08 (д, 6, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,85 (т, J=9, 1Н), 7,67 (т, J=8, 1Н), 7,44 (д, J=8; 1Н), 4,23 (кв, J=7, 2Н), 1,96 (м, 1Н), 1,27 (т, J=7, 3Н), 0,62-0,56 (м, 2Н), 0,47-0,41 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 19MMM
 Метил 5-бутил-1-(5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 93%
 АТХІМС 310 [M+1]⁺
¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,01 (м, 1Н), 8,31 (д, J=8, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,85 (т, J=8, 1Н), 7,61 (м, 2Н), 7,44 (дд, 1=9; 4, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 2,79 (шс, 2Н), 1,37 (квінтет, J=8, 2Н), 1,15 (квінтет, 2Н), 0,69 (т, J=7, 3Н).

ПРИКЛАД 19NNN
 Етил 5-ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 81,1%
¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,27 (д+т, 9Н), 3,17 (м, 1Н), 4,23 (кв, 2Н), 7,63 (кв, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,48 (дд, 1Н), 8,98 (кв, 1Н).

ПРИКЛАД 19OOO
 Етил 5-пропіл-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоксилат
 Вихід 91,5%
¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,69 (т, 3Н), 1,26 (т, 3Н), 1,42 (кв, 2Н), 2,93 (т, 2Н), 4,22 (кв, 2Н), 7,61 (кв, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,16 (д+с, 2Н), 8,47 (д, 1Н), 8,98 (кв, 1Н).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 20A-20G, були отримані з використанням методик, аналогічних описаним у Bajnati, A.; Hubert-Yabart, M. Bull. Soc. Chim. Fr. 1988, 540, і в Прикладі 12A.

ПРИКЛАД 20A

н-Бутил 1-(2,3-диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 33%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,93 (т, 3H), 1,43 (м, 2H), 1,68 (т, J=6,8; 2H), 2,58 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,23 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 8,45 (кв, 1H).

АТХІМС 319 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20B

н-Бутил 1-(нафталін-2-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 24%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,96 (м, 3H), 1,43 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 4,26 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,78-7,94 (м, 4H), 8,10 (с, 1H), 8,44 (с, 1H).

АТХІМС 309 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20C

н-Бутил 1-(о-біфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 75%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,88 (т, 3=7,6, 3H), 1,33 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 4,10 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,26 (м, 3H), 7,42 (м, 4H), 7,57 (м, 1H).

АТХІМС 335 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20D

н-Бутил 1-феніл-3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 36%

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (т, J=7,8, 3H), 1,29 (т, J=7,6, 3H), 1,43 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 2,95 (кв, J=7,6, 2H), 4,24 (т, 3=6,4, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 8,31 (с, 1H).

АТХІМС 273 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20E

н-Бутил 1-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 25%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,97 (т, J=7,2, 3H), 1,46 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 4,28 (т, J=6,8; 2H), 7,68 (т, J=8,6; 1H), 7,92 (д, J=8,8, 1H), 8,21 (д, J=7,2, 1H), 9,53 (с, 1H).

АТХІМС 217 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20F

н-Бутил-1-(індазол-7-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 35%

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,90 (т, J=7,4, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 4,19 (т, J=6,4, 2H), 7,17 (т, J=7,6, 1H), 7,72 (д, J=7,6; 1H), 8,18 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 13,13 (шс, 1H).

АТХІМС 299 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 20G

н-Бутил-1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 68%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,93 (т, J=7,2, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 4,19 (т, J=6,6, 2H), 5,2 (с, 2H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 3H), 7,77 (с, 1H).

АТХІМС 273 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 21

Етил 5-циклопропіл-1-(2-пиррол-1-ілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш етил 5-циклопропіл-1-(2-нітрофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату (2,5г, 8,3ммоль) і Pd/C (10%, 0,550г, 20% вагових) в етилацетаті (60мл) струшували в атмосфері Hg (50psig) протягом 3 годин. Отриману суміш фільтрували кризь целіт® (Celite®) і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,52г червонуваті масла. Частину залишку (458,5мг, 1,69ммоль) і 2,5-диметокситетрагідрофуран (0,328мл, 2,53ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (6мл) нагрівали до 110°C в атмосфері азоту протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 23°C та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, двічі промивали NaHCO₃ (нас. води, р-н) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат пропускали кризь коротку колонку із силікагелем. Елюат концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,4965г (91%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді темного масла.

АТХІМС 322 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,35-0,80 (м, 4H), 1,01 (м, 1H), 1,36 (т, J=9,4, 3H), 4,30 (кв, J=8,8, 2H), 7,442-7,61 (м, 4H), 8,08 (с, 1H).

ПРИКЛАД 22A

Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{диметиламіносультфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{гідроксисультфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилату (1,48г, 4,0ммоль) і PCl₅ (1,79г, 8,6ммоль) у POCl₃ (6мл) в атмосфері азоту нагрівали до 95°C протягом 30хв, охолоджували до 23°C та повільно виливали на лід. Отриману суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали три рази холодною водою, насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,48г (95% вихід) етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{хлорсультфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилату у вигляді жовтого масла. Розчин етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{хлорсультфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилату (0,315г, 0,812ммоль) у CH₂Cl₂ (3мл) піддавали взаємодії з диметиламіном (2М в ТГФ, 3мл, 6ммоль) при 23°C. Отриману суміш перемішували протягом 15хв і концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між EtOAc і HCl (0,1М, водн.). Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-408™ хроматографією (65:35 гексан: EtOAc) з одержанням 0,276г (86% вихід) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла.

АТХІМС 397 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,68 (д, J=5,6, 2H), 0,81 (д, J=8,4; 2H), 1,35 (т, J=7,2, 3H), 1,83 (м, 1H), 2,74 (с, 6H), 4,30 (кв, J=7,2, 2H), 7,70-7,25 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 8,04 (с, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 22В-22Е, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 22А.

ПРИКЛАД 22В

Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{аміносульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 58%

АТХІМС 368 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,73 (с, 2H), 0,84 (д, J=5,6, 2H), 1,37 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 4,31 (кв, J=7,2, 2H), 7,69 (д, J=7,2, 1H), 7,96 (м, 2H), 8,06 (с, 1H).

ПРИКЛАД 22С

Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-5-{метиламіносульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 97%

АТХІМС 368 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,72 (с, 2H), 0,86 (д, J=8, 2H), 1,37 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 4,32 (кв, J=7,2, 2H), 7,71 (д, J=9,2, 1H), 7,90-7,93 (м, 2H), 8,06 (с, 1H).

ПРИКЛАД 22D

Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-4-{диметиламіносульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 100%

АТХІМС 397 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,67 (шс, 2H), 0,82 (д, J=6,4, 2H), 1,35 (т, J=7,2, 3H), 1,85 (м, 1H), 2,76 (с, 6H), 4,32 (кв, J=7,2, 2H), 7,57 (д, J=8,4, 1H), 7,78 (дд, J=8,4;250, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,05 (с, 1H).

ПРИКЛАД 22Е

Етил 5-циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метиламіносульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 93%

АТХІМС 384 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,58-0,61 (м, 2H), 0,73-0,78 (м, 2H), 1,35 (т, J=6,8, 3H), 1,85 (м, 1H), 2,47 (с, 6H), 4,21 (кв, J=7,2, 2H), 7,77 (дд, J=9,6;4,8, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,03 (д, J=3,5, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 23А-23В, були отримані з використанням методик, аналогічних описаним Kikugawa, Y. Synthesis, 1981, 124.

ПРИКЛАД 23А

Метил 1-(1-метилбензімідаз-2-ил)-5-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 61%

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,45-7,32 (м, 2H), 8,83 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,04 (кв, J=7, 2H), 1,14 (т, J=7, 3H).

АТХІМС285[M+1]⁺

ПРИКЛАД 23В

Метил 5-етил-1-(1-метилбензімідазол-6-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 35%

АТХІМС284[M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,03 (т, J=7,35, 3H), 2,87 (кв, J=7,35, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,78-7,81 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,36 (с, 1H).

ПРИКЛАД 24

Етил-5-циклопропіл-1-(2-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Розчин етил 5-циклопропіл-1-(2-метилтіофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату (0,456г, 1,51ммоль) у метанолі (6мл) при 0°C піддавали взаємодії з розчином оксону (1,40г, 2,27ммоль) у воді (6мл). Отриману густу суспензію перемішували при 23°C протягом 8 годин. Суміш піддавали взаємодії з додатковою кількістю оксону (0,46г, 0,76ммоль), перемішували протягом 14 годин і розподіляли між CH₂Cl₂ і водою. Органічний шар промивали водою, сушили над MgSO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,504г (100%) сполуки, названої в заголовку.

АТХІМС 335 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,23 (дд, J=8,2, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 (т, J=8, 1H), 7,71 (т, J=8, 1H), 4,43 (д, J=7, 1H), 4,30 (кв, J=7, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,81(м, 1H), 1,36 (т, J=7, 3H), 0,4-1,0 (шс, 4H).

ПРИКЛАД 25

Етил 5-циклопропіл-1-(2-метиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (Приклад 25А) і етил 5-циклопропіл-1-(2-диметиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (Приклад 25В)

Розчин етил 5-циклопропіл-1-(2-метиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату (0,503г, 1,50ммоль) у безводному ДМСО (5мл) при 23°C обробляли NaNH (60% у мінеральному маслі, 0,090г, 2,25ммоль) і перемішували протягом 1,5 годин. Отриману суміш піддавали взаємодії з диметилсульфатом (0,213мл, 2,25ммоль), перемішували протягом 20 годин і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-40M™-хроматографією (гексани-EtOAc від 60:40 до 50:50) з одержанням 0,141г (27%) сполуки прикладу 25А і 0,231г (42%) сполуки прикладу 25В.

ПРИКЛАД 25А

Етил 5-циклопропіл-1-(2-метиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

АТХІМС 350 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,13 (дд, J=8; 1,4, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,71 (т, J=8; 1,6, 1H), 7,65 (т, J=8; 1,6, 1H), 7,44 (дд, 8; 1,2, 1H), 5,93 (кв, J=5, 1H), 4,31 (кв, J=7, 2H), 2,65 (д, J=5, 3H), 1,82 (м, 1H), 1,36 (т, J=7, 3H), 0,4-1,1 (м, 4H).

ПРИКЛАД 25А

Етил 5-циклопропіл-1-(2-диметиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

АТХІМС 364 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,07 (дд, J=7,2, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,35 (дд, J=7; 2, 1H), 4,29 (кв, J=7, 2H), 2,67 (с, 6H), 1,88 (м, 1H), 1,36 (т, J=7, 3H), 0,64-0,93 (м, 4H).

ПРИКЛАД 26A

Етил 1-(2-хлор-5-метиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат

Розчин етил 1-(2-хлор-5-гідроксикарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилату (1,32г, 3,73ммоль) у тіонілхлориді (7,5мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері азоту. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Розчин залишку в безводному CH₂Cl₂ (10мл) в атмосфері азоту обробляли метиламіном (2М розчин у ТГФ, 9,33мл, 18,7ммоль) із наступним додаванням каталітичної кількості 4-диметиламінопіридину. Отриману суміш перемішували протягом 6 годин і розподіляли між етилацетатом і HCl (1М, водн.). Органічний шар промивали насиченим розчином солі, NaHCO₃ (нас. водн. р-н), насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-40М™ хроматографією (75:25 етилацетат/ гексани) з одержанням 1,00г (77% вихід) сполуки, зазначеної в заголовку.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,08 (с, 1H), 7,88 (дд, J=2; 8, 1H), 7,81 (д, J=2, 1H), 7,63 (д, J=9, 1H), 6,40 (шс, 1H), 4,33 (кв, J=7, 2H), 3,02 (д, J=4, 3H), 1,89 (м, 1H), 1,40 (т, J=7, 3H), 0,92-0,75 (м, 4H).

АТХІМС 348 [M+1]⁺

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 26B-26C, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 26A.

ПРИКЛАД 26B

Етил 1-(2-хлор-5-диметиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 45%

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,07 (с, 1H), 7,59 (д, J=6, 1H), 7,52 (дд, J=2; 6, 1H), 7,48 (д, J=2, 1H), 4,33 (кв, J=7, 2H), 3,12 (шс, 3H), 3,05 (шс, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,39 (т, J=7; 3H), 0,94-0,80 (м, 4H).

АТХІМС 362 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 26B

Етил 1-(2-хлор-5-амінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат

Вихід 27%

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 1H), 8,10-8,07 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,85 (д, J=9, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,25 (кв, J=7, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,30 (т, J=7, 3H), 0,81-0,74 (м, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H).

АТХІМС 334 [M+1]⁺

Сполуку, зазначену в заголовку Прикладу 27, було отримано з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 13A.

ПРИКЛАД 27

5-Етил-1-(бензотіазол-6-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 78 %

АТХІМС 272 [M-1]⁻

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,96-1,02 (т, 3H), 7,81 (с; 1H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 28A-28RRR, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 14A.

ПРИКЛАД 28A

5-Циклопропіл-1-(2,3-диметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 83%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 0,68 (д, J=8,4, 4H), 1,83 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 6,94 (д, J=7,6, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 12,26 (с, 1H).

АТХІМС 287 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 28B

3-Метил-1-(2,3-диметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 81%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 2,38 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,14 (м, 3H), 8,41 (с, 1H), 12,41 (с, 1H).

АТХІМС 261 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 28C

5-Циклопропіл-1-(нафталін-1-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 87%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 0,56 (д, J=7,2, 4H), 1,82 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,6, 1H), 7,58 (м, 4H), 8,10 (м, 3H), 12,38 (с, 1H).

АТХІМС 279 [M+1]⁺

ПРИКЛАД 28D

5-Циклопропіл-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 0,48 (м, 2H), 0,80 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,71 (м, 1H), 8,01 (м, 4H), 8,16 (с, 1H), 12,35 (с, 1H).

АТХІМС 277 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 28E

3-Метил-1-(нафталін-2-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 2,50 (с, 3H), 7,57 (м, 2H), 8,06 (м, 4H), 8,43 (с, 1H), 9,04 (с, 1H).

АТХІМС 251 [M-1]⁻

ПРИКЛАД 28F

3-Метил-1-(2-біфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 87%

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,28 (с, 3H), 7,05 (м, 2H), 7,27 (м, 3H), 7,45-7,54 (м, 4H), 7,72 (с, 1H).
АТХІМС 277 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28G
5-Циклопропіл-1-(о-біфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 75%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,44 (м, 4H), 1,04 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,44-7,62 (м, 4H), 7,85 (с, 1H), 12,14 (с, 1H).
АТХІМС 303 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28H
3-Етил-1-феніл-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 88%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,18 (т, J=6,3, 3H), 2,82 (кв, J=7,2, 2H), 7,28 (т, J=7,2, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 8,84 (с, 1H), 12,43 (с, 1H).
АТХІМС 215 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28I
5-Циклопропіл-1-(о-біфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 89%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,58 (м, 2H), 0,77 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,91 (м, 2H), 8,13 (д, J=7,6, 1H), 12,48 (с, 1H).
АТХІМС 273 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28J
5-Циклопропіл-1-(2-пірол-1-ілфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 95%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,41-0,62 (м, 4H), 1,04 (м, 1H), 6,13 (м, 2H), 6,52 (м, 2H), 7,50-7,71 (м, 4H), 7,98 (с, 1H).
АТХІМС 292 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28K
5-Циклопропіл-1-(2-етилфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 73%
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,78 (дд, J=8,4; 1,6, 2H), 0,88 (м, 2H), 1,09 (дт, J=7,6; 1,2, 3H), 1,84 (м, 1H), 2,37 (кв, J=7,6, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 8,07 (с, 1H).
АТХІМС 255 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28L
5-Циклопропіл-1-(2-метилфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 0,8-0,89 (м, 4H), 1,87 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 7,2-7,5 (м, 4H), 8,10 (с, 1H).
АТХІМС 241 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28M
5-Циклопропіл-1-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 55%
АТХІМС 261 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,84 (шс, 4H), 1,95 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 3H), 7,58 (дд, J=9,4; 2,2, 1H), 8,15 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28N
5-Циклопропіл-1-(2-трифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 100%
АТХІМС 311 [M-1]⁻
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,56 (д, J=5,6, 2H), 0,71 (дд, J=8,4; 4,4, 2H), 1,78 (м, 1H), 7,5-7,7 (м, 4H), 7,93 (с, 1H), 12,38 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28O
5-Циклопропіл-1-(2-фторфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 84%
АТХІМС 245 [M-1]⁻
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,56 (м, 2H), 0,72 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,92 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28P
3-Метил-1-(2,1,3-бензотіадіазол)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 79%
АТХІМС 259 [M-1]⁻
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,47 (с, 3H), 7,82 (м, 1H), 8,05 (дд, J=8,4; 2,8, 1H), 8,15 (дд, J=7,6; 2,8, 1H), 9,41 (с, 1H), 12,63 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28Q
5-Циклопропіл-1-(індазол-7-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 78%
АТХІМС 267 [M-1]⁻
¹H ЯМР (40 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,47-0,51 (м, 2H), 0,61-0,66 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 7,20 (т, J=7,6, 1H), 7,45 (д, J=7,6, 1H), 7,87 (д, J=8,0, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,19 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28R
3-Метил-1-(індазол-7-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 79%
АТХІМС 241 [M-1]⁻
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,51 (с, 3H), 7,17 (т, J=8,0, 1H), 7,73 (д, J=8,0, 1H), 7,81 (д, J=7,6, 1H), 8,22 (с, 1H), 9,03 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 28S

5-Етил-1-(бензотіазол-2-іл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 84%

АТХІМС 272 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,25 (т, 3=6,%, 3Н), 3,61 (кв, J=6,8, 2Н), 7,41-7,53 (м, 2Н), 7,92 (д, J=8,4, 1Н), 8,08 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28Т

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метилсульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 98%

АТХІМС 339 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,68-0,70 (м, 2Н), 0,76-0,79 (м, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 3,34 (с, 3Н), 7,95-8,10 (м, 3Н), 8,29 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28U

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метилсульфонілметиленсульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 78%

АТХІМС 417 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,63 (м, 2Н), 0,73-0,79 (м, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 7,99-8,16 (м, 3Н), 8,30 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28V

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-5-{диметиламіносульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 82%

АТХІМС 368 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,61 (д, J=2,0; 2Н), 0,72 (д, J=7,6, 2Н), 1,86 (м, 1Н), 2,63 (с, 6Н), 7,92-8,01 (м, 3Н), 12,44 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28W

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-5-{аміносульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 82%

АТХІМС 368 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,65 (с, 2Н), 0,75 (д, J=8,0, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,92-7,98 (м, 2Н), 12,47 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28X

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-5-{метиламіносульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 75%

АТХІМС 354 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,62 (с, 2Н), 0,73 (д, J=8,0, 2Н), 1,86 (м, 1Н), 2,43 (д, J=2,8; 3Н), 7,67 (д, J=4,8, 1Н), 7,92-7,98 (м, 3Н), 12,47 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28Y

5-Циклопропіл-1-(2,5-дихлорфеніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 97%

АТХІМС 295 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,62-0,64 (м, 2Н), 0,70-0,74 (м, 2Н), 1,82 (м, 1Н), 7,65 (дд, J=8,8; 2,4, 1Н), 7,72 (д, J=8,4, 1Н), 7,85 (д, J=2,4; 1Н), 7,93 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28Z

5-Циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 94%

АТХІМС 295 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,64-0,65 (м, 2Н), 0,71-0,74 (м, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 7,60-7,68 (м, 3Н), 7,92 (с, 1Н), 12,41 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28AA

5-Циклопропіл-1-(2,3-дихлорфеніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%

АТХІМС 295 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,65 (с, 2Н), 0,73 (с, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 7,53 (т, J=8,0; 1Н), 7,63 (дд, J=8,0; 1,6, 1Н), 7,86 (дд, J=8,0; 1,2, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 12,41 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28BV

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-5-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 77%

АТХІМС 339 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,61-0,63 (м, 2Н), 0,71 (д, J=6,8, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 7,97-8,09 (м, 3Н), 8,18 (с, 1Н), 12,44 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28CC

5-Етил-1-(бензімідазол-5-іл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 82%

АТХІМС 255 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,97 (т, J=7,2, 3Н), 2,84 (кв, J=7,2, 2Н), 7,21 (д, J=8,4, 1Н), 7,65-7,69 (м, 2Н), 7,88 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28DD

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-4-{диметиламіносульфоніл}феніл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 92%

АТХІМС 368 [M-1]⁻

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,60-0,63 (м, 2Н), 0,80-0,82 (м, 2Н), 1,80 (м, 1Н), 2,68 (с, 6Н), 7,70 (с, 1Н), 7,78-7,97 (м, 2Н), 7,97 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 28EE

5-Циклопропіл-1-(2-хлор-4-{метиламіносульфоніл}феніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 84%

АТХІМС 354 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,63 (д, J=4,8, 2H), 0,73 (д, J=8,4, 2H), 1,84 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 7,76 (т, J=4,6, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,0 (д, J=15,2, 1H), 12,42 (с, 1H).

ПРИКЛАД 28FF

5-Циклопропіл-1-(бензімідазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 59%

АТХІМС 267 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,50-0,54 (м, 2H), 0,71-0,76(м, 2H), 2,05 (м, 1H), 7,33 (дд, J=9,4; 1,8, 1H), 7,66 (д, J=8,4, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 12,25 (с, 1H), 12,69 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 28GG

3-Метил-1-бензил-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 96%

АТХІМС 215 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,29 (с, 3H), 5,26 (с, 2H), 7,25-7,38 (м, 5H), 8,27 (с, 1H), 12,18 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 28HH

5-Етил-1-(3-хлоріндазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 85%

АТХІМС 289 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,97 (т, J=7,2, 3H), 2,83 (кв, J=7,2; 2H), 7,48 (дд, J=8,8; 1,6, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 12,41 (с, 1H), 13,60 (с, 1H).

ПРИКЛАД 28II

5-Етил-1-(1-метилбензімідазол-6-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 76%

АТХІМС 269 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,97 (т, J=7,6, 3H), 2,86 (кв, J=7,2, 2H), 3,90 (с, 3H), 7,38 (дд, J=8,6; 2,2, 1H), 7,81-7,93 (м, 3H), 8,75 (с, 1H).

ПРИКЛАД 28JJ

5-Етил-1-(2-метилбензімідазол-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 72%

АТХІМС 269 [M-1]⁻

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,97 (т, J=7,4, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,81 (кв, J=7,4, 2H), 7,38 (д, J=8,8, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 12,36 (с, 1H), 12,36 (с, 1H), 12,61 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 28KK

5-Ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 90%

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,99 (т, J=1,6, 1H), 8,24 (кв, J=8, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (т, J=8, 1H), 7,76 (д, J=7, 1H), 7,58 (дд, J=8; 4, 1H), 7,47 (д, J=8, 1H), 2,93 (квінтет, J=7, 1H), 1,15 (м, 6H).

АТХІМС 282 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28LL

1-(Хінолін-5-іл)-5-н-пропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,03 (д, J=4, 1H), 8,35 (д, J=8, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,86 (т, J=8, 1H), 7,66 (д, J=8, 1H), 7,61 (д, J=7, 1H), 7,47 (дд, J=8; 4, 1H), 2,81 (шс, 2H), 1,45 (сикстет, J=8, 2H), 0,75 (т, J=8, 3H).

АТХІМС 282 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28MM

5-Циклопропіл-1-(2-диметиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 88%

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 1,81 (м, 1H), 0,59-0,77 (м, 4H).

АТХІМС 336 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28NN

5-Циклопропіл-1-(2-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 79%

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (м, 1H), 7,83-7,99 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 1,86 (м; 1H), 0,5-0,9 (м, 4H).

АТХІМС 307 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28OO

5-Циклопропіл-1-(2-метиламіносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 70%

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73-7,86 (м, 2H), 7,69 (м, 1H), 6,88 (кв, J=5; 1H), 2,50 (с; 3H), 1,89 (м, 1H), 0,5-0,9 (м, 4H).

АТХІМС 322 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28PP

5-Циклопропіл-1-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 91%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (дд, J=7; 3, 1H), 7,73 (м, 2H), 2,01(м, 1H), 0,68 (м, 2H), 0,61 (м, 2H).

АТХІМС 287 [M+]⁺

ПРИКЛАД 28QQ

5-метил-1-(2,4-дифторфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 88%
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,10 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).
АТХІМС 239 [M+1]⁺
ПРИКЛАД 28RR

5-Циклопропіл-1-(2-аміносультонілфеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 93%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 1,85 (м, 1H), 0,3-0,9 (м, 4H).
АТХІМС 308 [M+1]⁺
ПРИКЛАД 28SS

5-Циклопропіл-1-(2-метилтіофеніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 97%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,51 (т, J=8, 1H), 7,41 (д, J=8, 1H), 7,34 (д, J=8, 1H), 7,27 (т, J=7, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,83 (м, 1H), 0,65 (м, 4H).
АТХІМС 275 [M+1]⁺
ПРИКЛАД 28TT

5-Метил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 84,4%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,62(с, 3H), 7,66 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,18-8,24 (м, 2H), 8,51 (д, 1H), 9,01 (т, 1H).
ПРИКЛАД 28UU

5-Циклопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 75,5%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,49 (м, 2H), 0,86 (м, 2H), 2,2 (м, 1H), 7,64 (дд, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 9,0 (дд, 1H).
ПРИКЛАД 28VV

5-Циклопропіл-1-(4-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 78,2%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,56 (м, 2H), 0,64 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,88 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 9,11 (д, 1H).
ПРИКЛАД 28WW

5-Метил-1-(6-метокси-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 80,1%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,2 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 7,38 (дд, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,86 (дд, 1H).
ПРИКЛАД 28XX

5-Циклопропіл-1-(6-метокси-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 41,6%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,45 (м, 2H), 0,65 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,8 (дд, 1H), 12,3 (с, 1H).
ПРИКЛАД 28YY

5-Циклопропіл-1-(6-метил-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 82/5%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,52-0,77 (м, 4H), 1,7 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 7,4 (дд, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,93 (т, 1H).
ПРИКЛАД 28ZZ

5-Етил-1-(2-метил-6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 30%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,06 (т, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,95 (кв, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 8,02-8,13 (м, 3H), 8,38 (д, 1H).
ПРИКЛАД 28AAA

5-Етил-1-(6-метил-5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 81,5%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,83 (т, 3H), 2,5-2,6 (2кв, 2H), 2,15 (с, 3H), 7,33 (кв, 1H), 7,54 (кв, 1H), 7,86 (дд, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,94 (д, 1H).
ПРИКЛАД 28BBB

5-Етил-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 71,9%
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,04 (т, 3H), 2,96 (2кв, 2H), 7,63 (кв, 1H), 7,85 (дд, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,17 (с+д, 2H), 8,49 (д, 1H), 8,99 (кв, 1H).
ПРИКЛАД 28CCC

1-(2-Хіноксалініл)-5-етил-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 82%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,42 (с, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 8,00 (д, J=8, 1H), 7,91-7,83 (м, 2H), 3,44 (кв, J=7, 2H), 1,29 (т, J=7; 3H).
АТХІМС 267 [M-1]⁻
ПРИКЛАД 28DDD

1-(2-Бензимидазил)-5-етил-1H-піразол-4-карбонова кислота
Вихід 66%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 13,1 (с, 1H), 12,74 (шс, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,63 (д, J=6; 1H), 7,44 (д, J=6, 1H), 7,20 (шс, 2H), 3,52 (кв, J=7, 2H), 1,21 (т, J=7, 3H).

АТХІМС 257 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28EEE
 1-(2-Фторметил-4-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 92%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (шс, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,76 (д, J=8; 1H), 1,76 (м, 1H), 0,68-0,74 (м, 4H).
 АТХІМС 331 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28FFF
 1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 55%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 3H), 1,68 (м, 1H), 0,79-0,67 (м, 4H).
 АТХІМС 315 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28GGG
 1-(2-Трифторметил-4-фторфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 86%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 7,97-7,93 (м, 2H), 7,91-7,74 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 0,75 (д, J=9, 4H).
 АТХІМС 315 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28NNH¹H
 1-(1-Метилбензімідаз-2-ил)-5-етил-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 39%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,47-7,32 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,04 (кв, J=7,2H), 1,13 (т, J=7, 3H).
 АТХІМС 269 [M-1]⁻
 ПРИКЛАД 28III
 1-(2-Хінолініл)-5-етил-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 93%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 12,62 (с, 1H), 8,57 (д, J=7, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02-7,94 (м, 3H), 7,81 (т, J=5, 1H), 7,64 (т, J=5, 1H), 3,47 (кв, J=5, 2H), 1,30-1,27 (м, 3H).
 АТХІМС 268 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28JJJ
 1-(2-Хлор-5-метиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 87%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (м, 1H), 8,06 (д, J=2, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (д, J=9, 1H), 2,79 (д, J=5, 3H), 1,88 (м, 1H), 0,75-0,66 (м, 4H).
 АТХІМС 320 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28KKK
 1-(4-Бензімідазоліл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 83%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24-8,20 (м, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 0,64-0,47 (м, 4H).
 ПРИКЛАД 28LLL
 1-(2-Хлор-5-йодфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 86%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,42 (дд, J=1,2; 8, 1H), 1,85 (м, 1H), 0,77-0,67 (м, 4H).
 АТХІМС 389 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28MMM
 1-(2-Хлор-5-амінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 31%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,09-8,07 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (д, J=9, 1H), 7,66 (с, 1H), 1,85 (м, 1H), 0,76 (д, J=8, 2H), 0,68 (д, J=5, 2H).
 АТХІМС 306 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28NNN
 1-(2-Хлор-5-диметиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 45%
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, J=9, 1H), 7,72 (д, J=2, 1H), 7,63(дд, J=2; 8,1H), 2,99 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,89 (м, 1H), 0,77-0,73 (м, 2H), 0,67-0,65 (м, 2H).
 АТХІМС 334 [M+1]⁺
 ПРИКЛАД 28OOO
 1-Феніл-4-циклопропіл-1H-піразол-3-карбонова кислота
 Вихід 100%
 АТХІМС 229 [M+1]⁺
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 2H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,32 (т, J=7, 1H), 2,57 (м, 1H), 0,99-0,90 (м, 4H).
 ПРИКЛАД 28PPP
 1-(1-Ізохіноліл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 75%
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,49 (д, J=6, 1H), 8,11 (д, J=8, 1H), 8,38 (д, J=6, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 7,66 (т, J=8, 1H), 7,42 (д, J=9, 1H), 1,98 (м, 1H), 0,57 (д, J=6, 2H), 0,428 (д, J=3,6, 2H).
 ПРИКЛАД 28QQQ
 5-Ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
 Вихід 89,8%

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1,29 (д, 6H), 3,2 (м, 1H), 7,64 (кв, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,5 (д, 1H), 8,99 (д, 1H), 12,4 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 28RRR

5-Пропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Вихід 86,4%

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 0,68 (т, 3H), 1,42 (кв, 2H), 2,97 (т, 2H), 7,62 (кв, 1H), 7,84 (т, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,48 (д, 1H), 8,98 (д, 1H), 12,45 (шс, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 29A-29D були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 8A.

ПРИКЛАД 29A

[5-Циклопропіл-1-(2,4-дихлор-6-[трифторметил]феніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 14%

АТХІМС 406 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,83-0,86 (м, 4H), 1,79 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,44 (шс, 3H), 8,71 (шс, 2H), 11,76 (с, 1H).

ПРИКЛАД 29B

[5-Метоксиметил-1-(5-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл] гуанідин гідрохлорид

Вихід 13%

АТХІМС 325 [M+]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (шс, 4H), 9,03 (м, 1H), 8,81 (шс, 2H), 8,55 (шс, 2H), 8,36 (м, 1H), 7,06-8,06 (м, 4H), 4,61 (с, 2H), 3,01 (с, 3H).

ПРИКЛАД 29C

[1-(5-Метокси-2-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 17%

АТХІМС 334 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (шс, 4H), 8,67 (с, 1H), 8,43 (шс, 2H), 7,63 (д, J=9, 1H), 7,29 (д, J=3, 1H), 7,21 (дд, J=3;9, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 0,79 (д, J=9, 2H), 0,63 (д, J=4, 2H).

ПРИКЛАД 29D

[1-(5-Хінолініл)-5-бутил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 38%

АТХІМС 337 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,53 (тс, J=7,0, 3H), 1,01 (т, J=6,8, 2H), 1,26 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,92 (д, J=7,2, 1H), 8,03 (т, J=7,8, 1H), 8,36 (д, J=8,4, 1H), 8,48 (шс, 2H), 8,81 (шс, 2H), 9,00 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 12,169 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30A

[1-(Хінолініл-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Розчин гуанідин гідрохлориду (3,11г, 32,6ммоль) у теплому безводному етанолі (8мл) в атмосфері азоту обробляли метоксидом натрію (1,76г, 32,6ммоль), що добавляється однією порцією. Отриману густу суспензію концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли безводним толуолом (10мл) і концентрували досуха при зниженому тиску (двічі). Щоразу вакуумування здійснювали в атмосфері азоту. Залишок одною порцією піддавали взаємодії з етил 1-(хінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилатом (1,00г, 3,26ммоль) у безводному етанолі (8мл). Отриману суміш концентрували при зниженому тиску (роторийний випарник, водна баня 80°C). Залишок обробляли безводним толуолом (10мл) і отриману суміш концентрували при зниженому тиску (три рази). Отриману тверду речовину розтирали з водою (85мл) і фільтрували. Тверду речовину сушили на повітрі з одержанням 0,880г (76% вихід) [1-(хінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрату.

АТХІМС 321 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,51-0,53 (м, 4H), 1,88-1,95 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 7,73 (д, J=8, 1H), 7,86 (т, J=9, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,16 (д, J=9, 1H), 8,95 (т, J=1,8, 1H).

Суспензію [1-(хінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонил]гуанідин дигідрату (1,28г, 3,59ммоль) у тетрагідрофурані (38,4мл) при енергійному перемішуванні обробляли концентрованою соляною кислотою (0,30мл, 3,6ммоль). Суміш ставала гомогенною протягом 1 хвилини, і потім починала осаджуватися тверда речовина. Отриману суміш енергійно перемішували протягом 1 години і фільтрували. Тверду речовину сушили на повітрі з одержанням 1,11г (82% вихід) сполуки, зазначеної в заголовку.

АТХІМС 321 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,42 (м, 2H), 0,59-0,61 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 7,52 (дд, J=9;4, 1H), 7,67 (д, J=4, 1H), 7,82 (д, J=7, 1H), 7,90 (т, J=8, 1H), 8,22 (д, J=8, 1H), 8,38 (шс, 2H); 8,69 (шс, 2H), 8,72 (с, 1H), 8,98 (дд, J=4; 1,4, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 30B-30M, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 30A.

ПРИКЛАД 30B

[1-(Ізохінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 14%

АТХІМС 321 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,9-2,0 (с, 1H), 8,80 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30C

[1-(Хінолін-5-іл)-5-бензилоксиметил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 41%

АТХІМС 401 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,16 (с, 2H), 8,87 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30D

[1-(Бензотриазол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 49%

АТХІМС 299 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,99-1,03 (т, 3H), 8,61 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30E

[1-(Індазол-6-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 27%

АТХІМС 298 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,01-1,05 (т, 3H), 8,64 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30F

[1-(Хінолін-5-іл)-5-циклобутил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 24%

АТХІМС 335 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,61-3,70 (м, 1H), 8,75 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30G

[1-(6-Хлорхінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 8%

АТХІМС 354 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,78-1,83 (м, 1H), 8,79 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30H

[1-(Індазол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 39,3%

АТХІМС 298 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,99-1,05 (т, 3H), 8,70 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30I

[1-(1,4-Бензодіоксан-6-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Вихід 27%

АТХІМС 316 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,01-1,08 (т, 3H), 8,64 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30J

[1-(Хінолін-5-іл)-5-ізобутил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 13,7%

АТХІМС 337 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,53-1,60 (м, 1H), 8,97 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30K

[1-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Вихід 9,4%

АТХІМС 302 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,99-1,02 (т, 3H), 8,63 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30L

[1-(8-Бромхінолін-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Вихід 23%

АТХІМС 401 [M+2]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,88-1,95 (м, 1H), 8,71 (с, 1H).

ПРИКЛАД 30M

[1-(6-Трифторметилхінолін-8-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Вихід 18%

АТХІМС 389 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,80-1,87 (м, 1H), 8,80 (с, 1H).

Сполуки, зазначені в заголовках прикладів 31A-31O, були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 6A.

ПРИКЛАД 31A

[3-Метил-1-(2-біфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 61%

АТХІМС 320 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,29 (с, 3H), 7,05 (м, 2H), 7,26 (м, 3H), 7,54 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 8,35 (шс, 2H), 8,51 (шс, 2H), 8,85 (с, 1H), 9,06 (с, 1H).

ПРИКЛАД 31B

[5-Циклопропіл-1-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 66%

АТХІМС 328 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,42 (м, 2H), 0,58 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,30 (д, J=8,4, 1H), 8,40 (шс, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,70 (шс, 2H), 11,83 (с, 1H).

ПРИКЛАД 31C

[3-Метил-1-(2,4-дифторфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 77%

АТХІМС 280 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,37 (с, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,63-7,74 (м, 2H), 8,48 (шс, 2H), 8,74 (шс, 2H), 8,83 (с, 1H), 12,09 (с, 1H).

ПРИКЛАД 31D

[5-Циклопропіл-1-(2-аміносульфонілфеніл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 25%

АТХІМС 349 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,49-0,81 (м, 4Н), 1,97 (м, 1Н), 7,29 (шс, 2Н), 7,66 (д, J=7,2; 1Н), 7,77 (м, 2Н), 8,07 (д, J=8,1Н), 8,43 (шс, 2Н), 8,68 (с, 1Н), 8,71 (шс, 2Н), 11,81 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 31Е

[5-Циклопропіл-1-(2-метилтіофеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 35%

АТХІМС 316 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,60 (м, 2Н), 0,74 (м, 2Н), 1,96 (м, 1Н), 7,31-7,98 (м, 4Н), 8,40 (шс, 2Н), 8,62 (с, 1Н), 8,68 (шс, 2Н).

ПРИКЛАД 31F

[1-(2-Пірол-1-ілфеніл)-5-циклопропіл-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 12%

АТХІМС 335 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,32-0,53 (м, 4Н), 1,04 (м, 1Н), 6,09 (с, 2Н), 6,49 (с, 2Н), 7,49-7,69 (м, 4Н), 9,05 (шс, 5Н), 10,80 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 31G

[5-Метил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 92,4%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,64 (с, 3Н), 7,86 (м, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 8,41 (шс+с, 3Н), 8,74 (шс, 2Н), 8,79 (д, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 9,16 (д, 1Н).

ПРИКЛАД 31H

[5-Циклопропіл-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 98,8%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,36 (м, 2Н), 0,84 (м, 2Н), 2,3 (м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,95 (кв, 1Н), 8,28 (дд, 1Н); 8,43 (д, 1Н), 8,56 (шс, 2Н), 8,79 (шс, 2Н), 8,97 (д, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н).

ПРИКЛАД 31I

[5-Циклопропіл-1-(4-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 72,4%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,41 (м, 2Н), 0,65 (м, 2Н), 1,99 (м, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,89 (м, 2Н); 8,21 (д, 1Н), 8,46 (шс, 2Н), 8,76 (шс, 2Н), 8,85 (д, 1Н), 9,13 (т, 1Н), 12,1 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 31J

[5-Метил-1-(6-метокси-5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 55,9%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,24 (с, 3Н), 3,96 (с, 3Н), 7,57-7,67 (м, 2Н), 8,0 (дд, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 8,43 (шс, 2Н); 8,73 (шс, 2Н), 8,88 (с, 1Н), 8,94 (д, 1Н), 12,0 (с, 1Н).

ПРИКЛАД 31K

[5-Циклопропіл-1-(6-метокси-5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 24,1%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,34 (м, 1Н), 0,52 (м, 1Н), 0,62 (м, 2Н), 1,79 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 7,51 (д, 1Н), 7,6 (м, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 8,32 (д, 1Н); 8,37 (шс, 2Н), 8,68 (шс, 2Н), 8,71 (с, 1Н), 8,89 (д, 1Н).

ПРИКЛАД 31L

[5-Циклопропіл-1-(6-метил-5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 70,7%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,49-0,72 (м, 4Н), 1,81 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 7,75 (м, 2Н), 7,99 (дд, 1Н), 8,33 (д, 1Н); 8,51 (шс, 2Н), 8,81 (шс, 2Н), 8,92 (с, 1Н), 9,1 (т, 1Н).

ПРИКЛАД 31M

[5-Етил-1-(2-метил-6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 47,6%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11 (т, 3Н), 2,89 (с, 3Н), 3,0 (кв, 2Н), 7,86 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,34-8,43 (м, 4Н), 8,74-8,88 (м, 4Н).

ПРИКЛАД 31N

[5-Етил-1-(6-метил-5-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 53,9%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) CDCl₃ 0,84 (т, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 2,59 (кв, 2Н), 7,61 (д, 1Н), 7,72 (кв, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 8,32 (д, 1Н); 8,5 (шс, 2Н), 8,81 (шс, 2Н), 9,07 (с+д, 2Н).

ПРИКЛАД 31O

[5-Етил-1-(6-хінолініл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 63,7%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11 (т, 3Н), 3,04 (кв, 2Н), 7,91 (кв, 1Н), 8,08 (дд, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,5 (шс, 2Н), 8,8 (шс, 2Н), 8,86 (д, 1Н), 8,93 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н).

ПРИКЛАД 32A

[5-Циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид моногідрат

Суміш 5-циклопропіл-1-(2-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (1,00г, 3,37ммоль) і тіонілхлориду (0,739мл, 10,1ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години в атмосфері азоту і концентрували при зниженому тиску. Залишок піддавали обробці безводним толуолом і суміш концентрували при зниженому тиску (двічі). Розчин отриманого густого масла в безводному тетрагідрофурані (2,5мл) краплями добавляли до енергійно перемішуваної суміші гуанідин гідрохлориду (1,16г, 12,0ммоль), гідроксиду натрію (2н. водний, 12мл, 24ммоль) і тетрагідрофурану (6мл) при 23°C. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, давали охолонути до кімнатної температури та екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,1г блідо-рожевої твердої речовини. Суспензію цієї твердої речовини у воді (3,2мл) піддавали обробці концентрованою соляною кислотою (0,273мл, 3,28ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години.

Отриману суспензію фільтрували. Тверду речовину сушили на повітрі і перекристалізовували з води. Отриману кристалічну тверду речовину сушили на повітрі з одержанням 0,98г (74% вихід) сполуки, зазначеної в заголовку.

АТХІМС 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,57 (шс, 2H), 0,72-0,74 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 1H), 7,71 (д, J=8, 1H), 7,80 (т, J=8, 1H), 7,86 (т, J=7, 1H), 7,97 (д, 3=7, 1H), 8,36 (шс, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,62 (шс, 2H).

Сполуки, зазначені в заголовку Прикладів 32В-32ССС були отримані з використанням методик, аналогічних використаним для Прикладу 16А і Прикладу 32А.

ПРИКЛАД 32В

[1-(2,3-Диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл] гуанідин гідрохлорид

Вихід 82%

АТХІМС 304 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,43 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,16 (м, 3H), 8,39 (шс, 2H), 8,64 (шс, 2H), 9,27 (с, 1H), 12,12 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32С

[1-(Нафталін-1-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідро хлорид

Вихід 84%

АТХІМС 320 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,40-0,70 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 7,13 (д, J=8, 1H), 7,60 (м, 3H), 8,06 (д, J=8, 1H), 8,13 (д, J=8, 1H), 8,39 (шс, 2H), 8,72 (м, 3H).

ПРИКЛАД 32D

[1-(Нафталін-2-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 83%

АТХІМС 320 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,38 (д, J=4,8, 2H), 0,80 (д, J=8, 2H), 2,24 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,72 (д, J=8,4, 1H), 8,03 (м, 3H), 8,18 (с, 1H), 8,38 (шс, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,70 (шс, 2H), 11,80 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32Е

[1-(Нафталін-2-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 83%

АТХІМС 294 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 3,32 (с, 3H), 7,55 (м, 2H), 7,60-8,10 (м, 4H), 8,30 (с, 1H), 8,40 (шс, 2H), 8,52 (шс, 2H), 9,80 (с, 1H), 12,12 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32F

[1-(о-Біфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 72%

АТХІМС 346 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,25-0,70 (м, 4H), 1,12 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,27 (м, 3H), 7,49-7,87 (м, 4H), 8,30 (шс, 2H), 8,56 (шс, 2H), 8,59 (с, 1H), 11,58 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32G

[1-(5-Хінолініл)-5-ізопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 74 %

АТХІМС 323 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,15 (д, J=6,8, 6H), 3,00 (м, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,91 (д, J=7,2, 1H), 8,04 (т, J=8, 1H), 8,38 (д, J=8,4, 1H), 8,51 (шс, 2H), 8,84 (шс, 2H), 8,96 (с, 1H), 9,12 (м, 1H), 12,01 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32H

[1-(5-Хінолініл)-5-н-пропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 78%

АТХІМС 323 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,61 (т, J=7,4, 6H), 1,33 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 7,69-7,78 (м, 3H), 7,91 (д, J=7,6, 1H), 8,03 (т, J=7,2, 1H), 8,35 (д, J=8, 1H), 8,47 (шс, 2H), 8,81 (шс, 2H), 9,00 (с, 1H), 9,11 (м, 1H), 12,15 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32I

[1-Феніл-3-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 63%

АТХІМС 258 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,22 (м, 3H), 2,88 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 8,37 (шс, 2H), 8,52 (шс, 2H), 9,71 (с, 1H), 12,10 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32J

[1-(2-Нітрофеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 76%

АТХІМС 315 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,52 (шс, 2H), 0,80 (д, J=8,4, 2H), 2,04 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,6, 1H), 7,91 (шс, 2H), 8,16 (д, J=8, 1H), 8,47 (шс, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,72 (шс, 2H), 11,91 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32K

[1-(2-[Диметиламіносульфоніл]феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 72%

АТХІМС 377 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,49 (шс, 2H), 0,67 (д, J=6, 2H), 1,87 (м, 1H), 2,62 (с, 6H), 7,61 (д, J=2, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 8,40 (шс, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (шс, 2H), 11,81 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 32L

[1-(2-[Метансульфоніл]феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 68%

АТХІМС 348 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,40-0,60 (м, 4H), 1,89 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 7,73 (д, J=6,4, 1H), 7,88 (м, 2H), 8,11 (дд, J=8;1,6, 1H), 8,36 (шс, 2H), 8,64 (шс, 3H), 11,72 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32M
 [1-(2-[Метиламіносультфоніл]феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 76%
 АТХІМС 363 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,48-0,76 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 2,4 (с, 4H), 7,01 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 8,31 (шс, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,57 (шс, 2H), 11,58 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32N
 [1-(2-Етилфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 48%
 АТХІМС298[M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,61 (д, J=8,8, 2H), 0,71 (д, J=8,4, 2H), 0,98 (т, J=7,4, 3H), 2,26 (д, J=7,2, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 8,35 (шс, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,64 (шс, 2H), 11,70 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32O
 [1-(2-Метилфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 14%
 АТХІМС284[M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,57(шс, 2H), 0,70 (д, J=5,6, 2H), 1,96 (с, 4H), 7,20-7,60 (м, 4H), 8,40 (шс, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,71 (шс, 2H), 11,81 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32P
 [1-(2-Хлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 74%
 АТХІМС 304 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,55 (д, J=3,6, 2H), 0,72 (д, J=7,2; 2H), 1,90 (м, 1H), 7,4-7,8 (м, 4H), 8,36 (шс, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,63 (шс, 2H), 11,74 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32Q
 [1-(2-Трифторметоксифеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 87%
 АТХІМС 354 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,48 (м, 2H), 0,74 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 7,4-7,8 (м, 4H), 8,36 (шс, 2H), 8,62 (шс, 3H), 11,72 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32R
 [1-(2-Фторфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 79%
 АТХІМС 287 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,49 (д, J=4, 2H), 0,75 (д, J=6,8, 2H), 1,94 (шс, 1H), 7,4-7,6 (м, 4H), 8,34 (шс, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,61 (шс, 2H), 11,71 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32S
 [1-(2,1,3-Бензотіадиазол-4-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин
 Вихід 73%
 АТХІМС 302 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,49 (с, 3H), 7,7-7,81 (м, 1H), 7,98 (дд, J=8,4; 0,8, 1H), 8,13 (дд, J=7,6; 0,6, 1H), 9,36 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32T
 [1-(Індазол-7-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 62%
 АТХІМС 310 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,44 (дд, J=7,6;5,2, 2H), 0,67-0,73 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 7,26 (т, J=10, 1H), 7,53 (д, J=8,8, 1H), 7,94 (д, J=9,6; 1H), 8,25 (с, 1H), 8,44 (шс, 2H), 8,79 (шс, 3H), 11,88 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32U
 [1-(Індазол-7-іл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 63%
 АТХІМС 284 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,53 (с, 3H), 7,23 (т, J=7,8, 1H), 7,57 (д, J=7,6, 1H), 7,78 (д, J=8,0, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,40 (шс, 2H), 8,51 (шс, 3H), 9,76 (с, 1H), 12,15 (шс, 1H).
 ПРИКЛАД 32V
 [1-(Бензотіазол-2-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 85%
 АТХІМС 315 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,29 (т, J=7,2, 3H), 3,61 (кв, J=7,6, 2H), 7,44-7,56 (м, 2H), 7,96 (д, J=8,4, 1H), 8,12 (д, J=8,0, 1H), 8,43 (шс, 2H), 8,62 (шс, 2H), 8,84 (с, 1H), 12,01 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32W
 [1-(2-Хлор-4-метилсультфонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
 Вихід 89%
 АТХІМС 382 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,572 (дд, J=5,6;2,0, 2H), 0,76 (дд, J=8,8;2,0, 2H), 1,91 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 7,94 (д, J=8,4, 1H), 8,05 (дд, J=8,4; 2,0, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,36 (шс, 2H), 8,63 (шс, 2H), 8,67 (с, 1H), 11,80 (с, 1H).
 ПРИКЛАД 32X
 [1-(2-Хлор-4-{метилсультфонілметиленсультфоніл}феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин

гідрохлорид

Вихід 72%

АТХІМС 460 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,53 (м, 2H), 0,77 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 5,91 (с, 2H), 7,96-8,00 (м, 1H), 8,01-8,12 (м, 1H), 8,30 (шс, 2H), 8,65 (шс, 2H), 8,66 (с, 1H), 11,73 (д, J=6,4, 1H).

ПРИКЛАД 32Y

[1-(2-Хлор-5-(диметиламіносультфоніл)феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 85%

АТХІМС 411 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,52 (с, 2H), 0,74 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 2,45 (с, 6H), 7,92-8,08 (м, 3H), 8,35 (шс, 2H), 8,64 (шс, 3H), 11,73 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32Z

[1-(2-Хлор-5-(аміносультфоніл)феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 9%

АТХІМС 383 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,57 (д, J=8,6; 2H), 0,78 (д, J=8,0; 2H), 1,94 (м, 1H), 7,14 (т, J=51,0, 2H), 7,63 (с, 2H), 7,97 (м, 2H), 8,36 (шс, 2H), 8,62 (шс, 3H), 8,64 (с, 1H), 11,73 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32AA

[1-(2-Хлор-5-(метиламіносультфоніл)феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 61%

АТХІМС 397 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,53 (с, 2H), 0,72-0,76 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,43 (д, J=5,2, 3H), 7,70 (д, J=5,2, 1H), 7,93-7,99 (м, 3H), 8,35 (шс, 2H), 8,60 (шс, 2H), 8,61 (с, 1H), 11,70 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32BV

[1-(2,5-Дихлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 84%

АТХІМС 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,58 (с, 2H), 0,77 (д, J=7,2, 2H), 1,92 (м, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,90 (д, J=2,4, 1H), 8,37 (шс, 3H), 8,62 (шс, 3H), 11,74 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32CC

[1-(2,4-Дихлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 62%

АТХІМС 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,54-0,56 (м, 2H), 0,73-0,78 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 7,61-7,70 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,35 (шс, 2H), 8,60 (шс, 3H), 11,72 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32DD

[1-(2,3-Дихлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 44%

АТХІМС 339 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,56-0,58 (м, 2H), 0,76 (с, 2H), 1,93 (м, 1H), 7,57 (дт, J=7,6; 2,0, 1H), 7,67 (тд, J=8,0; 1,6, 1H), 7,89 (тд, J=8,0; 1,6, 1H), 8,42 (шс, 2H), 8,68 (шс, 3H), 11,86 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32EE

[1-(2-Хлор-5-метилсультфонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 86%

АТХІМС 382 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,57 (с, 2H), 0,77 (д, J=7,2, 2H), 1,94 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 8,04 (д, J=8,4, 1H), 8,12 (д, J=8,4, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,36 (шс, 2H), 8,61 (шс, 3H), 8,64 (с, 1H), 11,86 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32FF

[1-(Бензімідазол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид

Вихід 24%

АТХІМС 298 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,04 (т, J=7,2, 3H), 2,88 (кв, J=7,2, 2H), 7,63 (д, J=8,8; 1H), 8,01 (шс, 2H), 8,47 (шс, 2H), 8,78 (шс, 2H), 8,86 (с, 1H), 9,55 (шс, 1H), 12,09 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32GG

[1-(2-Хлор-4-(диметиламіносультфоніл)феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 68%

АТХІМС 411 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,52 (д, J=4,4, 2H), 0,75 (д, J=8,4, 2H), 1,93 (шс, 1H), 2,67 (с, 6H), 7,84-8,00 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,37 (шс, 2H), 8,68 (шс, 3H), 11,82 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32HH

[1-(2-Хлор-4-(метиламіносультфоніл)феніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 26%

АТХІМС 397 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,55-0,58 (м, 2H), 0,75-0,80 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 7,82 (т, J=4,8, 1H), 7,88-8,01 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,34 (шс, 2H), 8,57 (шс, 2H), 8,06 (с, 1H), 11,66 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32II

[1-(Бензімідазол-5-іл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 16%

АТХІМС 310 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,37-0,41 (м, 2H), 0,75-0,82 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,8, 1H), 7,91-7,98 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,45 (шс, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,76 (шс, 2H), 9,51 (с, 1H), 11,95 (с, 1H).

ПРИКЛАД 32JJ

[1-Бензил-3-метил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 67%
АТХІМС 258 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,31 (с, 3H), 5,29 (с, 2H), 7,23-7,35 (м, 5H), 8,47 (шс, 2H), 8,53 (шс, 2H), 8,55 (с, 1H), 11,73 (с, 1H).
ПРИКЛАД 32KK
[1-(3-Хлоріндазол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 66%
АТХІМС 332 [M+]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,03 (д, J=10,4, 3H), 2,84 (д, J=7,6, 2H), 7,49 (4, J=8,4, 1H), 7,72 (д, J=8,8, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,41 (шс, 2H), 8,73 (шс, 2H), 8,76 (с, 1H), 11,95 (с, 1H), 13,69 (с, 1H).
ПРИКЛАД 32LL
[1-(1-Метилбензімідазол-6-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 53%
АТХІМС 312 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,02 (м, 3H), 2,84 (д, J=7,6, 2H), 4,03 (с, 3H), 7,64 (д, J=8,8, 1H), 8,00 (д, J=8,4, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,47 (шс, 2H), 8,78 (шс, 2H), 8,87 (с, 1H), 9,50 (шс, 1H), 12,12 (с, 1H).
ПРИКЛАД 32MM
[1-(2-Метилбензімідазол-5-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 38%
АТХІМС 312 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,05 (шс, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,88 (кв, J=7,6, 2H), 7,60 (дд, J=8,8; 1,6, 1H), 7,93 (м, 1H), 8,46 (шс, 2H), 8,77 (шс, 2H), 8,85 (с, 1H), 12,09 (с, 1H).
ПРИКЛАД 32NN
[1-(1-Бензотіазол-6-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 9,5%
АТХІМС 315 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01-1,14 (т, 3H), 8,74 (с, 1H).
ПРИКЛАД 32OO
[1-(2-Хіноксалініл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 44%
АТХІМС 310 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,64 (шс, 2H), 8,40 (шс, 2H), 8,16 (д, J=8, 1H), 8,043 (дд, J=2,4; 8, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 3,43 (кв, J=6, 2H), 1,338 (т, J=7, 3H).
ПРИКЛАД 32PP
[1-(2-Бензімідазил)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідину дигідрохлорид
Вихід 44%
АТХІМС 298 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,73 (шс, 2H), 8,47 (шс, 2H), 7,56 (дд, J=3; 6, 2H), 7,22 (дд, J=3,2; 6, 1H), 3,53 (кв, J=7, 2H), 1,24 (т, J=7, 3H).
ПРИКЛАД 32QQ
[1-(2-Трифторметил-4-хлорфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 60%
АТХІМС 372 [M+1]⁺
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (шс, 3H), 8,43 (шс, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,02 (д, J=8, 1H), 7,84 (д, J=9, 1H), 1,90 (м, 1H), 0,80 (д, J=8, 2H), 0,693 (д, J=4, 2H).
ПРИКЛАД 32RR
[1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 71%
АТХІМС 356 [M+1]⁺
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71-8,44 (м, 5H), 8,00-7,90 (м, 3H), 1,82 (м, 1H), 0,89-0,70 (м, 4H).
ПРИКЛАД 32SS
[1-(2-Трифторметил-4-фторфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 58%
АТХІМС 356 [M+1]⁺
¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (шс, 3H), 8,43 (шс, 2H), 7,99 (д, J=8, 1H), 7,90-7,78 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 0,81-0,63 (м, 4H).
ПРИКЛАД 32TT
[1-(1-Метилбензімідаз-2-іл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид
Вихід 86%
АТХІМС 312 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,71 (шс, 2H), 8,44 (шс, 2H), 7,69 (дд, J=8;16, 2H), 7,40-7,29 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03 (кв, J=7, 2H), 1,12 (т, J=7, 3H).
ПРИКЛАД 32UU
[1-(2-Хінолініл)-5-етил-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 65%
АТХІМС 309 [M+1]⁺
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11,86 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,65 (шс, 2H), 8,61 (д, J=9, 1H), 8,38 (шс, 2H), 8,07 (д, J=8, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,66 (т, J=7, 1H), 3,44 (кв, J=7, 2H), 1,31 (т, J=7, 3H).
ПРИКЛАД 32VV
[1-(2-Хлор-5-метиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид
Вихід 57%

АТХІМС 359 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,61 (шс, 3H), 8,36 (шс, 2H), 8,04 (д, J=7, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84 (д, J=8, 1H), 2,60 (д, J=4, 3H), 1,94 (м, 1H), 0,75 (д, J=7, 2H), 0,57 (м, 2H).

ПРИКЛАД 32WW

[1-(4-Бензімідазоліл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 22%

АТХІМС 310 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (шс, 2H), 8,84 (д, J=2, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,45 (шс, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 0,72 (д, J=9, 2H), 0,44 (д, J=5, 2H).

ПРИКЛАД 32XX

[1-(2-Хлор-5-йодфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 81%

АТХІМС 430 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (шс, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,40 (шс, 2H), 8,18 (д, J=2, 1H), 7,94 (дд, J=2;8, 1H), 7,45 (д, J=8, 1H), 1,94 (м, 1H), 0,84-0,72 (м, 2H), 0,68-0,58 (м, 2H).

ПРИКЛАД 32YY

[1-(2-Хлор-5-амінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 45%

АТХІМС 347 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (шс, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (шс, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, J=8, 1H), 7,87 (д, J=9, 1H), 7,68 (с, 1H), 1,96 (м, 1H), 0,80 (д, J=8; 2H), 0,61 (д, J=3; 2H).

ПРИКЛАД 32ZZ

[1-(2-Хлор-5-диметиламінокарбонілфеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 49%

АТХІМС 375 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (шс, 2H), 8,38 (шс, 2H), 7,82 (д, J=8, 1H), 7,76 (д, J=2, 1H), 7,66 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 0,79 (д, J=9, 2H), 0,60 (д, J=4, 2H).

ПРИКЛАД 32AAA

[1-Феніл-4-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 22%

АТХІМС 270 [M+1]⁺

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 9,56 (шс, 2H), 8,45 (шс, 4H), 7,74 (д, J=8, 2H), 7,56 (т, J=8, 2H), 7,40 (т, J=7, 1H), 2,62 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 4H).

ПРИКЛАД 32BBB

[1-(1-Ізохінолініл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин дигідрохлорид

Вихід 69%

АТХІМС 321 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11,99 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,77 (шс, 2H), 8,51 (д, J=, 1H), 8,49 (шс, 2H), 8,13 (д, J=8, 1H), 8,10 (д, J=6, 1H), 7,85 (дд, J=7; 8, 1H), 7,9-7,6 (шс, 1H), 7,69 (дд, J=7; 8, 1H), 7,46 (д, J=8, 1H), 2,05 (м, 1H), 0,61-0,57 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 2H).

ПРИКЛАД 32CCC

[1-(2,3-Диметоксифеніл)-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин гідрохлорид

Вихід 38%

АТХІМС 330 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 0,57 (д, J=4,8, 2H), 0,72 (д, J=8,4, 2H), 1,91 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 6,97 (д, J=8, 1H), 7,22 (м, 2H), 8,34 (шс, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,65 (шс, 2H), 11,67 (с, 1H).

ПРИКЛАД 33A

М-трет-Бутоксикарбоніл-N'-[5-ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин

До розчину 5-ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (336,7мг, 1,2ммоль) у 5мл диметилформаміду добавляли N,N-діізопропілетиламін (0,42мл, 2,39ммоль), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат (реагент БОФ) (582мг, 1,32ммоль) і трет-бутоксикарбонілгуанідин (210мг, 1,32ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім нагрівали до 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували досуха при зниженому тиску. Тверду речовину розподіляли між етилацетатом і водою. Шар етилацетату промивали насиченим розчином солі, сушиш (сульфат натрію) і концентрували досуха при зниженому тиску. Твердий залишок розтирали з метанолом (1,5мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням сполуки, названої в заголовку, у вигляді твердої білої речовини (114,3мг, 22,5% вихід).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,27(д, 6H), 1,42 (с, 9H), 3,28 (м, 1H), 7,62 (кв, 1H), 7,74 (кв, 1H), 8,08-8,15 (м, 4H), 8,47 (д, 1H), 8,98 (д, 1H), 9,21 (шс, 1H), 10,9 (шс, 1H).

Сполука, зазначена в заголовку Прикладу 33В, отримана з використанням методики, Аналогічної використаній для Прикладу 33А.

ПРИКЛАД 33В

N-трет-Бутоксикарбоніл-N'-[5-пропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин

Вихід 58,9%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,73 (т, 3H), 1,24 (д, 2H), 1,47 (с, 9H), 3,08 (т, 2H), 7,66 (кв, 1H), 7,86 (кв, 1H), 8,18 (м, 3H), 8,51 (с+д, 2H), 9,01 (т, 1H), 9,39 (шс, 1H), 11,0 (шс, 1H).

ПРИКЛАД 34A

[5-Ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідинтрифторацетат

Розчин N-трет-бутоксикарбоніл-N'-[5-ізопропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл] гуанідину (114,3мг, 0,27ммоль) у 2мл диіхлорметану, що містить 20% трифтороцтової кислоти, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та обробляли ефіром. Отриманий осад відфільтровували, з одержанням

сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (104,3мг, 70% вихід).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,29 (д, 6H), 3,23 (м, 1H), 7,68 (кв, 1H), 7,8 (дд, 1H), 8,18-8,55 (м, 7H), 9,04 (т, 1H), 11,1 (с, 1H).

Сполуку, зазначену в заголовку прикладу 34В, було отримано з використанням методики, аналогічної використаній для прикладу 34А.

ПРИКЛАД 34В

[5-пропіл-1-(6-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоніл]гуанідин трифторацетат

Вихід 81,2%

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,72 (т, 3H), 1,47 (д, 2H), 2,97 (т, 2H), 7,67 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,19-8,37 (м, 7H), 8,53 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 11,1 (с, 1H).

ДАНІ ВИПРОБУВАНЬ СПОЛУК ЗА ВИНАХОДОМ
НА АКТИВНІСТЬ ПО ПРИДУШЕННЮ НВО-1

ПРИКЛАД №	IC ₅₀ по НВО-1 (мкМ)
5	0,385
6A	0,529
6B	32,1
6C	37,5
6D	>50
6E	0,235
6F	0,26
6G	0,104
6H	26,4
6I	24,9
6J	0,799
6K	39,2
6L	0,452
6M	0,425
6N	0,262
6O	3,26
6P	1,12
6Q	27,2
6R	1,72
6S	0,112
6T	3,38
6U	0,329
6V	>50
7	3,49
8A	21,3
8B	>5
15A	1,16
15B	0,536
15C	1,04
15D	4,21
15E	0,463
15F	3,63
15G	3,35
15H	0,782
15I	3,54
15J	0,751
15K	0,848
15L	1,12
15M	0,362
15N	0,837
15O	0,0979
15P	10,8
15Q	32
15R	9,31
15S	>50
15I	10,4
15U	0,0687
15V	0,264
15W	43
15X	0,143
15Y	0,401
15Z	3,85
15AA	15

15BB	0,0413
15CC	0,264
15DD	43
15EE	0,401
15FF	3,85
15GG	15
15HH	0,0969
15II	0,0592
16A	0,0601
16B	7,46
16C	20,3
16D	1,17
16E	0,473
16F	7,5
16G	0,306
16H	0,962
16I	15,9
16J	0,36
16K	4,46
16L	2,37
16M	0,4
16N	2,82
16O	0,352
16P	1,3
16Q	7,61
16R	1,31
16S	0,114
16T	0,0607
16U	0,948
16V	0,245
16W	0,351
16X	2,37
16Y	0,0844
16Z	0,224
16AA	0,102
18	17,4
29A	0,267
29B	0,313
29C	0,123
29D	0,13
30A	0,0601
30B	0,24
30C	1,47
30D	0,142
30E	0,0593
30F	0,324
30C	0,121
30H	0,0899
30I	0,138
30J	0,318
30K	0,256
30L	0,185
30M	8,09
31A	6,73
31B	0,308
31C	0,411
31D	0,69
31E	0,723
31F	0,433
31G	0,362
31H	0,268
31I	0,188
31J	15,8
31K	9,4
31L	0,142
31M	0,0822
31N	0,316
31O	0,0781

32A	0,0607
32B	0,689
32C	0,153
32D	0,632
32E	1,13
32F	5,02
32G	0,0944
32H	0,0663
32I	0,152
32J	0,0782
32K	14,3
32L	3,12
32M	1,04
32N	0,523
32O	0,327
32P	0,0699
32Q	0,342
32R	0,138
32S	0,118
32T	0,122
32U	0,0824
32V	3,35
32W	0,0946
32X	0,12
32Y	0,182
32Z	0,179
32AA	0,211
32BB	0,191
32CC	0,263
32DD	0,155
32EE	0,194
32FF	0,084
32GG	0,255
32HH	0,12
32II	0,104
32JJ	3,05
32KK	0,111
32LL	0,0783
32MM	0,0491
32NN	0,257
32OO	1,88
32PP	2,48
32QQ	0,169
32RR	0,166
32SS	0,0967
32TT	1,9
32UU	2,47
32W	0,349
32WW	0,213
32XX	0,312
32YY	0,143
32ZZ	0,742
32AAA	0,419
32BBB	0,155
32CCC	0,276
34A	0,162
34B	0,0943