



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57780 (13) C2

(51) 7 C07D401/04, C07D413/04,
C07D401/14, C07D413/14, C07D403/04,
A61K31/47, A61K31/42МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

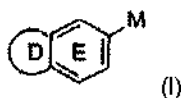
(54) ІНГІБІТОРИ ФАКТОРА ХА, ФАРМАЦЕТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ

1

2

(21) 99105577
(22) 18 06 1998
(24) 15 07 2003
(86) PCT/US98/12680, 18 06 1998
(31) 08/878,884
(32) 19 08 1997
(33) US
(46) 15 07 2003, Бюл №7, 2003р
(72) Лем Патрік Я, US, Кларк Чарльз Г, US, Домінгес Келіа, US, Февіг Джон Метью, US, Хан Квай, US, Пінто Дональд Жозе-Філіп, US, Прутт Джеймс Рассел, US, Кван Мімі Ліфен, US
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ ФАРМА КОМПАНІ, US
(56) WO, 96/39380, 1996
WO, 96/40679, 1996
WO, 97/23212, 1997
WO, 97/08165, 1997
EP, 554829, 1993

(57) 1 Інгібітори фактора Ха формули (I)



або її стереоізомер або її фармацевтично прийнятна сіль,
у якій

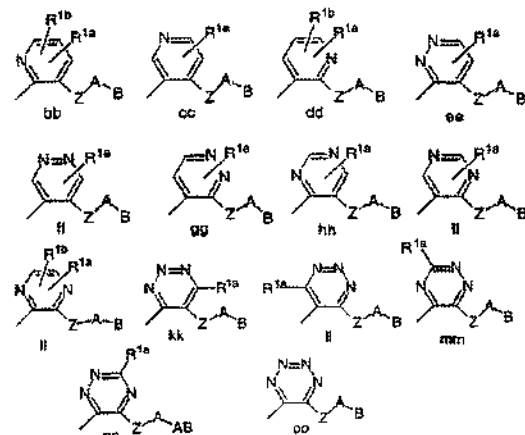
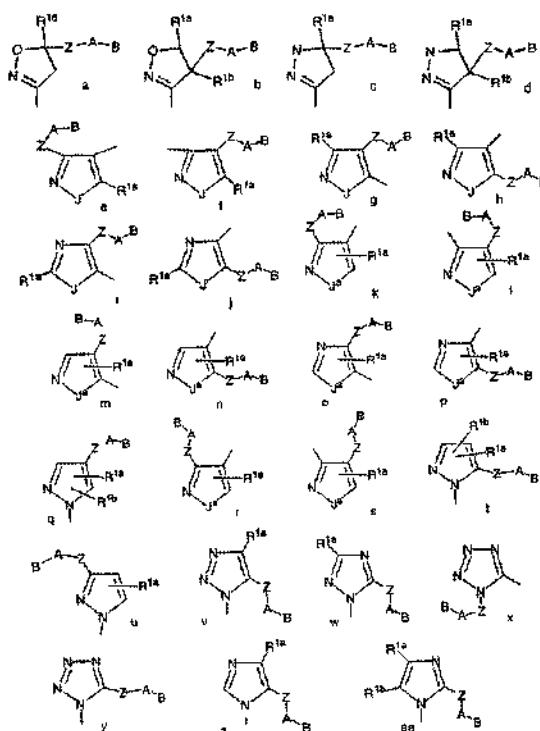
кільце D вибирають з $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, 5-членної ароматичної системи, яка вміщує від 0 до 2 гетероатомів, які вибирають з групи атом нітрогену, атом оксигену та атом сульфору,

кільце D є заміщеним 0-2 R, при умові що коли кільце D є незаміщеним, то воно містить принаймні один гетероатом,

кільце E містить від 0 до 2 атомів нітрогену і є заміщеним 0-1 R,

R вибирають з групи атом хлору, атом фтору, атом бромі, атом йоду, OH, C_{1-3} -алкокси, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})$ та $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})_2$,

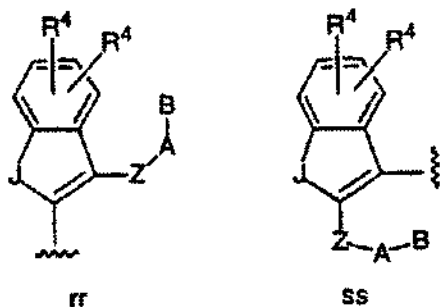
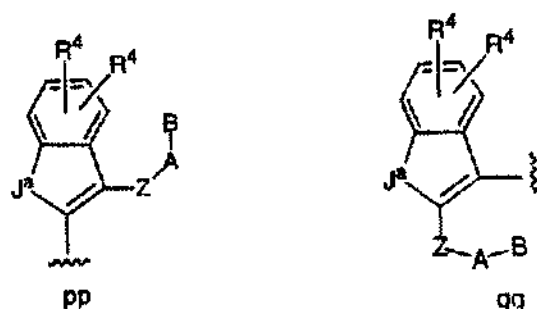
M вибирають з групи



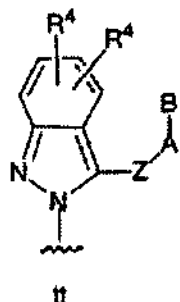
(13) C2

(11) 57780

(19) UA



та



J являє собою атом оксигену або атом сульфору, J^a являє собою NH або NR^{1a}, Z вибирають з групи зв'язок, C₁₋₄-алкілен, (CH₂)_rO(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_r, (CH₂)_rSO₂NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³SO₂(CH₂)_r, SO₂(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³SO₂NR³(CH₂)_r, при умові, що Z не формує зв'язків типу N-N, N-O, N-S, NCH₂N, NCH₂O або зв'язок NCH₂S з кільцем M або групою A, R^{1a} та R^{1b} незалежно один від одного відсутні або їх вибирають з групи -(CH₂)_r-R¹, -CH=CH-R¹, NCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR¹, O(CH₂)₂(CH₂)_rR¹ та S(CH₂)₂(CH₂)_rR¹, у іншому варіанті, R^{1a} та R^{1b}, коли вони приєднані до суміжних атомів карбону, разом з атомами, до яких вони приєднані, формують 5-членне насичене, частково насичене або насичене кільце заміщене 0-2 R⁴, та яке містить від 0 до 2 гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з атомів нітрогену, оксигену або сульфору, у іншому варіанті, коли Z являє собою C(O)NH та R^{1a} є приєднаним до карбону кільця суміжного до Z, тоді R^{1a} являє собою C(O), який заміщує гідроген аміду у Z, що приводить до формування циклічного іміду, R¹ вибирають з групи атом гідрогену, C₁₋₃-алкіл,

атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, -CN, -CHO, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rOR², C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_rCO₂R^{2c}, S(O)₂R^{2b}, NR²(CH₂)_rOR², CH=NR^{2c}NR^{2a}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2a}R^{2b}, C(O)NR^{2a}R^{2a}, C(O)NR²(CH₂)_rOR², SO₂NR^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, C₃₋₆-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R⁴, та 5-10-членна гетероциклічна система, яка містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибирають з групи, яку складає атом нітрогену, атом оксигену та атом сульфору, заміщений 0-2 R⁴, R¹ вибирають з групи атом гідрогену, CH(CH₂OR²)₂, C(O)R^{2c}, C(O)NR^{2a}R^{2a}, S(O)R^{2b}, S(O)₂R^{2b} та SO₂NR^{2a}R^{2a}, R² у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF₃, C₁₋₆-алкіл, бензил, C₃₋₆-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b}, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атома сульфору, заміщеного 0-2 R^{4b}, R^{2a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF₃, C₁₋₆-алкіл, бензил, фенетил, C₃₋₆-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b}, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атома сульфору, заміщеного 0-2 R^{4b}, R^{2b} у кожній реалізації вибирають з групи CF₃, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₆-алкіл, бензил, C₃₋₆-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b}, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атома сульфору, заміщеного 0-2 R^{4b}, R^{2c} у кожній реалізації вибирають з групи CF₃, OH, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₆-алкіл, бензил, C₃₋₆-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b}, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атома сульфору, заміщеного 0-2 R^{4b}, у іншому варіанті, R² та R^{2a}, разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуються, що приводить до формування 5- або 6-членного насиченого, частково насиченого або ненасиченого кільця, заміщеного 0-2 R^{4b}, та яке містить від 0 до 1 додаткових гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з атомів нітрогену, оксигену або сульфору, R³ у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C₁₋₄-алкіл та феніл, R^{3a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C₁₋₄-алкіл та феніл, R^{3b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C₁₋₄-алкіл та феніл, R^{3c} у кожній реалізації вибирають з групи C₁₋₄-алкіл та феніл, A вибирають з групи C₃₋₁₀-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R⁴, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атома сульфору, заміщеного 0-2 R⁴, B вибирають з групи атом гідрогену, Y та X-Y,

X вибирають з групи C_{14} -алкілен, $-CR^2(CR^2R^{2b})CH^2$, $-C(O)-$, $-C(=NR^1)-$, $-CR^2(NR^1R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_p-$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^2S(O)_p-$, $-S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2S(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)NR^2-$, $-NR^2(O)_2NR^2-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, $-O-$, $-CR^2R^{2a}O-$ та $-OCR^2R^{2a}$,

Y вибирають з групи

$(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, при умові, що X-Y не формує зв'язку типу N-N, O-N або S-N,

C_{3-10} -карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4a} , та

5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфору, заміщеного 0-2 R^4 ,

R^4 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{14} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $C(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2C_{14}$ -алкіл, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$, NCH_2R^1 , OCH_2R^1 , SCH_2R^1 , $N(CH_2)_2(CH_2)_rR^1$ та $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^1$,

у іншому варіанті, один з R^4 являє собою 5-6-членний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та сульфору, при умові, що коли B являє собою гідроген, тоді R^4 є іншим ніж тетразол, $C(O)$ -алкокси та $C(O)NR^2R^{2a}$,

R^{4a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_rF$, $(CH_2)_rBr$, $(CH_2)_rCl$, атом йоду, C_{14} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rNR^2R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2C_{14}$ -алкіл, $C(O)NH(SO_2C_{14})$ -алкіл, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ та $(CF_2)_rCF_3$,

у іншому варіанті, один з R^{4a} являє собою 5-6-членний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та сульфору, заміщених 0-1 R^5 ,

R^{4b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{14} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NHC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2C_{14}$ -алкіл, NR^3SO_2 -феніл, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_pC_{14}$ -алкіл, $-S(O)_p$ -феніл та $(CF_2)_rCF_3$,

R^5 у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , C_{16} -алкіл, феніл, заміщений 0-2 R^6 , та бензил, заміщений 0-2 R^6 ,

R^6 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, OH , $(CH_2)_rOR^2$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{14} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$,

$NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$ та $NR^2SO_2C_{14}$ -алкіл,

n вибирають з 0, 1, 2 та 3,

m вибирають з 0, 1 та 2,

p вибирають з 0, 1 та 2,

г вибирають з 0, 1, 2 та 3,

s вибирають з 0, 1 та 2, та

t вибирають з 0 та 1

2. Сполука за пунктом 1, де

D-E вибирають з групи

1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл,

1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл,

1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 1-аміно-3-

гідроксіізохінолін-7-іл, 1-аміно-4-гідроксіізохінолін-

7-іл, 1-аміно-5-гідроксіізохінолін-7-іл, 1-аміно-6-

гідроксіізохінолін-7-іл, 1-аміно-3-метоксіізохінолін-

7-іл, 1-аміно-4-метоксіізохінолін-7-іл, 1-аміно-5-

метоксіізохінолін-7-іл, 1-аміно-6-метоксіізохінолін-

7-іл, 1-гідроксіізохінолін-7-іл, 4-амінохіназол-6-іл,

2,4-діамінохіназол-6-іл, 4,7-діамінохіназол-6-іл,

4,8-діамінохіназол-6-іл, 1-амінонафталаз-6-іл, 1,4-

діамінонафталаз-6-іл, 1,5-діамінонафталаз-6-іл,

1,6-діамінонафталаз-6-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 2,4-

аміноптерид-6-іл, 4,6-діаміноптерид-6-іл, 8-аміно-

1,7-нафтирид-2-іл, 6,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл,

5,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 4,8-діаміно-1,7-

нафтирид-2-іл, 3,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-

аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5,7-діаміно-2,6-

нафтирид-3-іл, 5,8-діаміно-2,6-нафтирид-3-іл,

1,5-діаміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-1,6-

нафтирид-3-іл, 5,7-діаміно-1,6-нафтирид-3-іл,

5,8-діаміно-1,6-нафтирид-3-іл, 2,5-діаміно-1,6-

нафтирид-3-іл, 3-аміноіндазол-5-іл, 3-

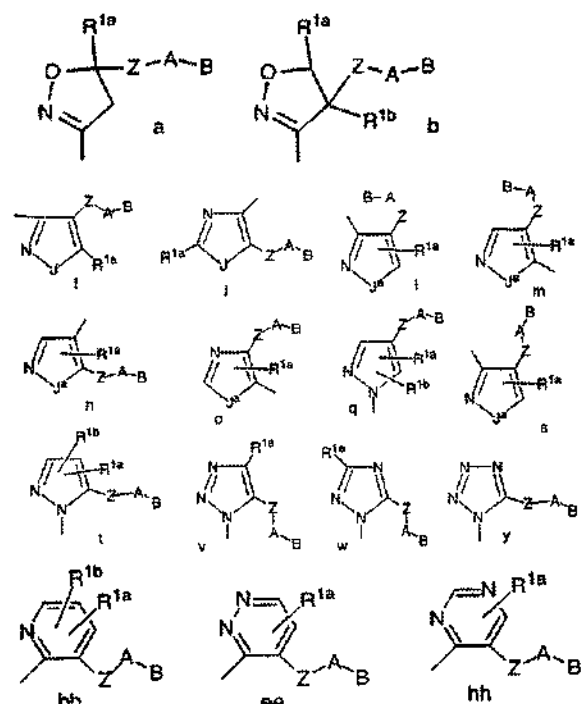
гідроксііндазол-5-іл, 3-амінобензотіазол-5-іл, 3-

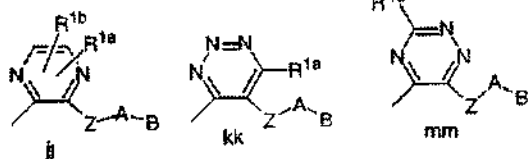
гідроксібензотіазол-5-іл, 3-амінобензотіазол-5-іл,

1-аміно-3,4-

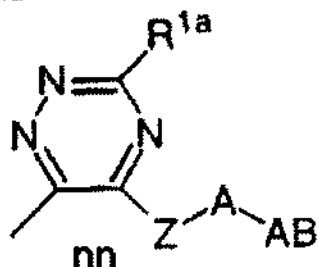
дигідроізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл,

M вибирають з групи





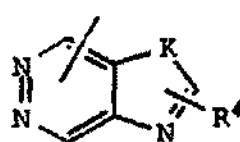
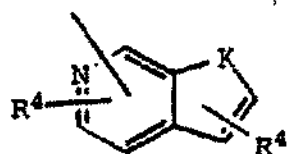
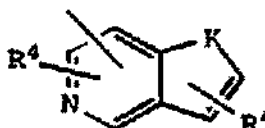
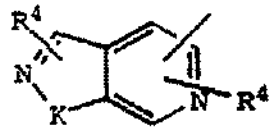
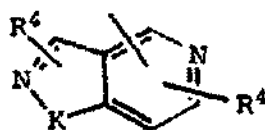
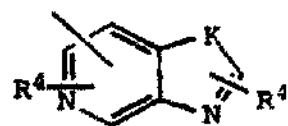
та



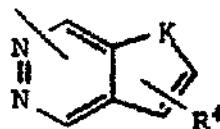
Z вибирають з групи $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_r$ та $(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, та

Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують 0-2 R^{4a} , феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піропідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тіадіазол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуран, бензотіофуран, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензтіазол, індазол, бензізоксазол, бензізотіазол та ізоіндазол,

Y може бути також вибраним з наступних біциклічних гетероарильних кільцевих систем



та

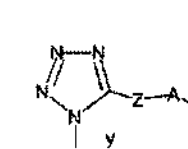
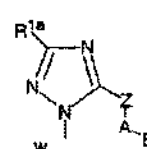
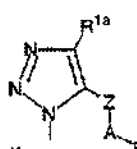
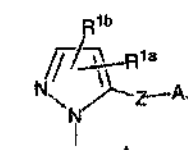
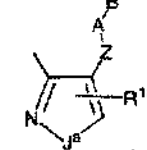
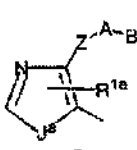
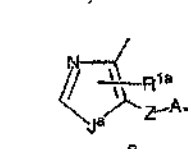
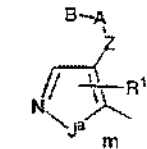
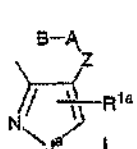
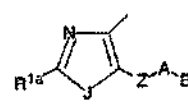
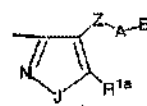
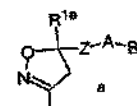


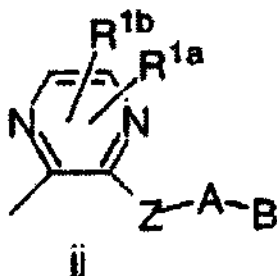
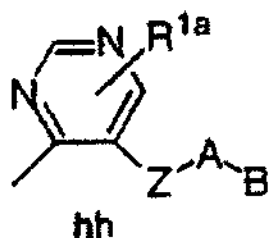
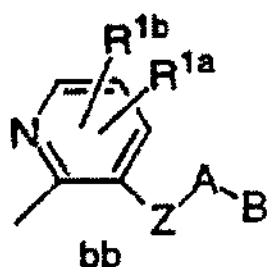
K вибирають з атомів кисню, сульфуру, NH та атома нітрогену

3 Сполука за пунктом 2, де

D-E вибирають з групи

1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 1-гідроксиізохінолін-7-іл, 4-амінохіназол-6-іл, 2,4-діамінохіназол-6-іл, 4,7-діамінохіназол-6-іл, 4,8-діамінохіназол-6-іл, 1-амінонафталаз-6-іл, 1,4-діамінонафталаз-6-іл, 1,5-діамінонафталаз-6-іл, 1,6-діамінонафталаз-6-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 6,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 4,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 3,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 3-амінобензізоксазол-5-іл, 3-амінобензізотіазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідроксиізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл, M вибирають з групи





Z вибирають з групи $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$ та $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$,

та

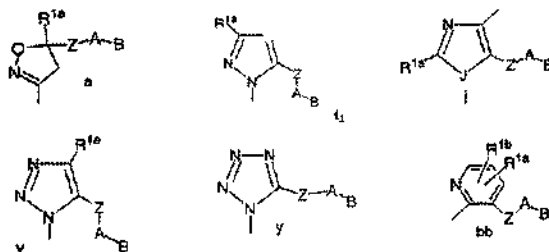
Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують 0-2 R^{4a} , феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піропідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тiadiazол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-тріазол, 1,2,4-тріазол, 1,2,5-тріазол, 1,3,4-тріазол, бензофуран, бензотіофуран, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензтіазол, індазол, бензізоксазол, бензізотіазол та ізоіндазол

4. Сполука за пунктом 3, де

D-E вибирають з групи

1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 1-амінонафтаз-6-іл, 1,4-діамінонафтаз-7-іл, 1,5-діамінонафтаз-7-іл, 1,6-діамінонафтаз-7-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 3-амінобензізоксазол-5-іл, 3-амінобензізотіазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дипідроізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл,

M вибирають з групи



A вибирають з групи

C_5 -6-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^4 , та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфуру, заміщеного 0-2 R^4 ,

Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують 0-2 R^{4a} , феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піропідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тiadiazол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-тріазол, 1,2,4-тріазол, 1,2,5-тріазол, 1,3,4-тріазол,

R^2 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, C_5 -6-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b} , та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфуру, заміщеного 0-2 R^{4b} ,

R^{2a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, фенетил, C_5 -6-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b} , та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфуру, заміщеного 0-2 R^{4b} ,

R^{2b} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , C_{1-4} -алкокси, C_{1-6} -алкіл, бензил, C_5 -6-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b} , та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфуру, заміщеного 0-2 R^{4b} ,

R^{2c} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-8} -алкіл, бензил, C_5 -6-карбоциклічний залишок, заміщений 0-2 R^{4b} , та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атома сульфуру, заміщеного 0-2 R^{4b} ,

у іншому варіанті, R^2 та R^{2a} , разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуються, що приводить до формування кільця, яке вибирають з групи імідазоліл, морфоліно, піперидиніл, піридил та піропідиніл, заміщеного 0-2 R^{4b} ,

R^4 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=\text{O}$, OR^2 , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^2R^{2a} , $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}(\text{NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}(\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^5)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$

та

алкіл, SO_2R^5 та CF_3 ,

при умові, що коли В являє собою гідроген, тоді R^4 є іншим ніж тетразол, $\text{C}(\text{O})$ -алкокси та $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}$, R^{4a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^{2a} , $\text{CH}_2\text{NR}^{2a}$, NR^{2b} , $\text{CH}_2\text{NR}^{2b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{NR}^{2c}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ та CF_3 , та R^{4b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^3$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^{3a} , $\text{CH}_2\text{NR}^{3a}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}$, $\text{CH}(\text{NR}^3)\text{NR}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл, NR^3SO_2 -феніл, $\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_{1-4}$ -алкіл, $\text{S}(\text{O})_p$ -феніл та $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$

5 Сполука за пунктом 4, де

D-E вибирають з групи

1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 3-амінобензізоксазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідроізохінолін-7-іл та 1-аміноізоіндоп-6-іл,

6 Сполука за пунктом 1, де

1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(4'-аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(ізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
3-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,
3-(ізохінол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,
3-(ізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,
3-(2'-амінобензімідазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін,
3-(3'-аміноіндазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін,
3-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
3-(1-аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол,
3-(4-аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол,
3-(ізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол,
1-(хінол-2-ілметил)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(хінол-2-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-аміноіндазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]

піразол,

1-(3-аміноіндазол-5-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-(феніл)пірид-2-иламінокарбоніл)піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5- [ізохінол-7-іл) амінокарбоніл]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-етил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-ізопропіл-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(2',4'-діамінохіназол-6'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(4'-амінохіназол-8'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[4-(N-пропілдинілкарбоніл)феніламінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсультфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(1'-амінофталазин-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
3-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[[5-[(2'-аміносультфоніл)феніл]пірид-2-іл]-5-(метилсультфоніламінометил)ізоксазолін,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2-фтор-4-морфолінофеніл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-ізопропілімідазол-1-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл) феніл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-ізопротлімідазол-1'-іл)-2-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-

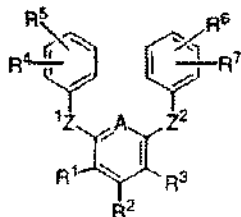
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(2'-метилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(2'-метилімідазол-1'-іл)-2-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(1'-метилімідазол-2'-іл)-2-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(2'-аміноімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[2'-диметиламінометил-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл]амінокарбоніл]піразол,
етилу 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл) амінокарбоніл] піразол-3-карбоксилат,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбонова кислота,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксамід,
етилу 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл) амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилат,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбонова кислота,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-(гідроксиметил)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-[диметиламінометил]-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл) амінокарбоніл]піразол,
етилу 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл) амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилат,
1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбонова кислота,
1-(1',2',3',4'-тетрагідроксинол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл) амінокарбоніл]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-[(2'-метиламіносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилпіразол,
1-(4'-аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[(2-фтор-4-(N-пропілдінокарбоніл)феніл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол,

1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метиламіносультоніл-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-диметиламінометил-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол,
1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-диметиламінометил-3-фтор-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол, та
1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(4'-(2"-диметиламінометилімідазол-1"-

фторфеніл)амінокарбоніл]піразол,
або їх фармацевтично прийнятна сіль
7 Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки за одним з пунктів 1 - 6 або її фармацевтично прийнятної солі
8 Спосіб лікування або запобігання тромбоемболічним порушенням, в якому вводять пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за одним з пунктів 1 - 6 або її фармацевтично прийнятної солі

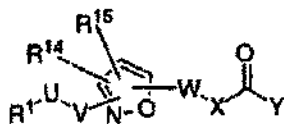
Даний винахід взагалі стосується нових імітаторів гуанідину, які є інгібіторами трипсиноподібних ферментів протеази серину, особливо фактору Ха, фармацевтичні композиції, які вміщують подібні імітатори, та способи які використовують подібні імітатори як протикоагуляційні агенти для лікування та запобігання тромбоемболічних порушень

Міжнародна заявка WO 96/28427 описує протикоагулянти бензамідину формули



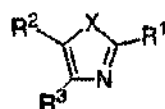
де Z¹ та Z² являють собою оксиген, N(R), сірку або OCH₂, а центральне кільце може бути або фенільним або різновидами гетероциклів. Сполуки, які заявляються у даному винаході, не вміщують зв'язуючого компоненту Z¹ або зразків вищезазначених сполук, які отримують у результаті заміщення

Міжнародна заявка WO 95/13155 та Міжнародна PCT заявка US 96/07692 описують ізоксазолінові та ізоксазолні антагоністи рецептора фібриногена формули



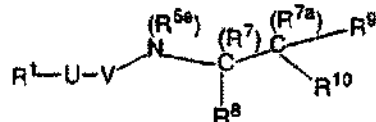
де R¹ може бути основною групою, U-V може бути шестичленным ароматичним кільцем, W-X може бути різновидом лінійних або циклічних груп, а Y може бути оксигрупою. Таким чином, ці сполуки усі вміщують кислотно-функціональні групи (тобто, W-X-C(=O)-Y). На відміну від них, сполуки, які заявляються у даному винаході, не вміщують кислотно-функціональні групи

Європейський Патент EP 0513387 описує активні інгібітори оксигену, які являють собою оксазоли та триазоли формули



де X являє собою оксиген або сірку, R² являє собою переважно гідроген, а обидва R¹ та R³ являють собою заміщені циклічні групи, при цьому принаймні одна з них є фенілом. Сполуки, які заявляються у даному винаході, не стосуються цих видів оксазолів та триазолів

Міжнародна Заявка WO 95/18111 стосується антагоністів рецептора фібриногену, які вміщують основні та кислотні закінчення, формули



де R¹ являє собою основне закінчення, U являє собою алілен або зв'язуючий компонент у вигляді гетероатому, V може бути гетероциклом, а частина молекули з правого боку представляє собою кислотне закінчення. Сполуки, які заявляються у даному винаході, не вміщують кислотного закінчення, наведеного у заявці WO 95/18111

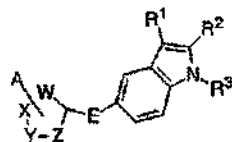
У Патенті Сполучених Штатів №5463071 Хім-мельсбах та інші (Himmelsbach et al) описують інгібітори агрегації клітин, які являють собою 5-членні гетероцикли формули



де гетероцикл може бути ароматичним, а група A-B-C та групу E-F-D приєднують до кільцевої системи. Група A-B-C може являти собою велику кількість різних заміників, які включають основну групу, що приєднана до ароматичного кільця. Проте, група E-F-D може бути притягнутою до кислотної функціональної групи, яка відрізняється від тих, що пропонує даний винахід. До того ж, використання даних сполук як інгібіторів фактору Ха не

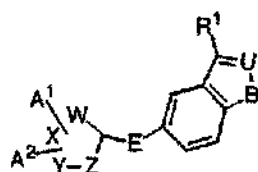
обговорювалося

Бейкер та інші (Baker et al) у Патенті Сполучених Штатів №5137103 обговорювали 5-HT₁ антагоністи, які являють собою індол-заміщені п'ятичленні гетероароматичні сполуки формули



де R¹ може бути піролідином або піперидином, а А може бути основною групою, яка включає аміногрупу та амідногрупу. Проте, Бейкер та інші не відмічали, що А може бути заміщеною кільцевою системою, подібною до тої, що міститься у заявлених у даному винаході гетероароматичних сполук

Бейкер та інші (Baker et al) у Міжнародній Заявці WO 94/02477 обговорювали 5-HT₁ антагоністи, які являють собою імідазоли, триазоли або тетразоли формули



де R¹ представляє собою атом нітрогену, який вміщує кільцеву систему, або атом нітрогену заміщений циклобутаном, а А може бути основною групою, яка включає аміногрупу та амідногрупу. Проте, Бейкер та інші не відмічали, що А може бути заміщеною кільцевою системою, подібною до тої, що міститься у заявлених у даному винаході гетероароматичних сполук

Тідуелл та інші (Tidwell et al) у J. Med. Chem. 1978, 21(7), 613 - 623, описує серію похідних діариламідину, які включають 3,5-біс(4-аміднофеніл)ізоксазол. Цю серію сполук перевіряли проти тромбіну, трипсіну та панкреатичного калікрейну

Сполуки, які заявляються у даному винаході, не вміщують ці типи сполук. Активований фактор Ха, головна практична роль якого полягає у генерації тромбіна за допомогою обмеженого протеолізму протромбіна, утримує центральну позицію, яка пов'язує внутрішні та зовнішні механізми активації у кінцевому загальному шляху коагуляції крові. Генерація тромбіну, кінцева протеаза серину на шляху до генерації згустку фібрину, від її попередника підсилюють за допомогою формування комплексу протромбінази (фактор Ха, фактор V, Ca²⁺ та фосфоліпід). Оскільки розраховано, що одна молекула фактору Ха генерує 138 молекул тромбіну [Elodi, S., Varadi, K. Оптимізація умов для каталітичного ефекту фактору IXa-фактору комплексу VIII. Можлива роль комплексу у підвищенні коагуляції крові. (Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII complex. Probable role of the complex in the ampli-

cation of blood coagulation) Thromb. Res. 1979, 75, 617 - 629], то інгібування фактору Ха може бути більш ефективним ніж інактивація тромбіну у системі переривання коагуляції крові

Таким чином, ефективні та особливі інгібітори фактору Ха необхідні як потенційно корисні терапевтичні агенти для лікування тромбоемболічних порушень. Тому бажано відкривати нові інгібітори фактору Ха

Відповідно одним з об'єктів даного винаходу є забезпечення нових імітаторів гуанідину, які є ефективними як інгібітори фактору Ха, або їх фармацевтично прийнятних солей або їх пропрепаратів

Іншим об'єктом даного винаходу є забезпечення фармацевтичних композицій, які вміщують фармацевтично допустимий носій та терапевтично ефективну кількість принаймні однієї зі сполук даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або її пропрепаратів

Іншим об'єктом даного винаходу є забезпечення способу для лікування тромбоемболічних порушень, який включає введення хворому пацієнту, якому необхідно таке лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї зі сполук даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або форми її пропрепаратів

Є також і інші об'єкти, що стануть очевидними під час детального опису, які були досягнуті за допомогою відкриття винахідників, такі як сполуки формули (I)



(I)

або їх фармацевтично прийнятна сіль або форми їх пропрепаратів, у яких групи D, E та M визначені нижче, є ефективними інгібіторами фактору Ха

Таким чином, у першій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки формули (I)



(I)

або їх стереоізомер або їх фармацевтичне прийнятна сіль, де

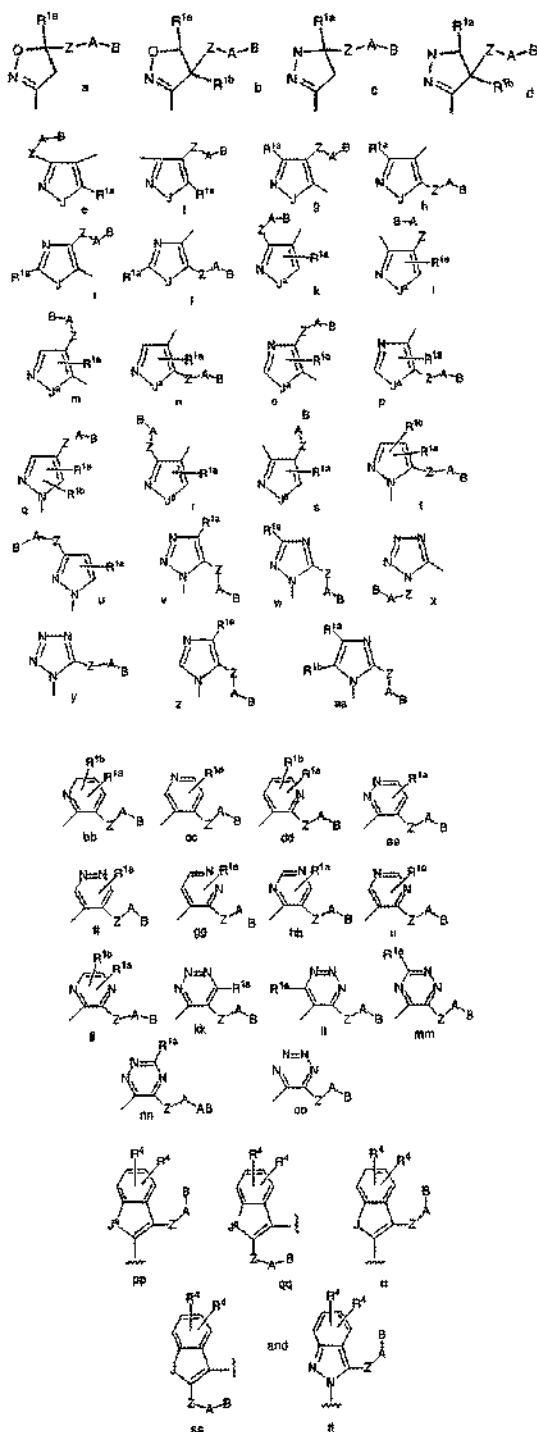
кільце D вибирають з-CH₂N=CH-, -CH₂CH₂N=CH-, 5-членна ароматична система, яка вміщує від 0 до 2 гетероатомів, які вибирають з групи атом нітрогену, атом кисню та атом сульфору,

кільце D є заміщеним 0 - 2R, при умові що коли кільце D є незаміщеним, то воно містить принаймні один гетероатом,

кільце E містить від 0 до 2 атомів нітрогену і є заміщеним 0 - 1R,

R вибирають з групи атом хлору, атом фтору, атом бромі, атом іоду, OH, C₁₋₃-алкокси, NH₂, NH(C₁₋₃-алкіл), N(C₁₋₃-алкіл)₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃-

алкіл), $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})$ та $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкіл})_2$,
 М вибирають з групи



1 являє собою атом оксигену або атом сульфур.

Я являє собою атом оксигену, або атом сульфур.

J^a являє собою NH або NR^{1a} .

Z вибирають з групи зв'язок, C_{1-4} -алкілен,
 $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})$ $(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})$ $(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$.

$(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{SO}_2$ $(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, при умові, що Z не формує зв'язків типу N-N, N-O, N-S, NCH_2N , NCH_2O або NCH_2S з кільцем M або групою A.

R^{1a} та R^{1b} незалежно один від одного відсутні або їх вибирають з групи $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^1$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$, NCH_2R^1 , OCH_2R^1 , SCH_2R^1 , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^1$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^1$, та $\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^1$.

у іншому варіанті, R^{1a} та R^{1b} , коли вони приєднані до суміжних атомів карбону, разом з атомами, до яких вони приєднані, формують 5-членне насичене, частково насичене або насичене кільце заміщене 0 - $2R^4$, та яке містить від 0 до 2 гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з атомів нітрогену, оксигену або сульфур.

у іншому варіанті, коли Z являє собою $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ та R^{1a} є приєднаним до карбону кільця суміжного до Z, тоді R^{1a} являє собою $\text{C}(\text{O})$, який заміщує гідроген аміду у Z, що приводить до формування циклічного іміду.

R^1 вибирають з групи атом гідрогену, C_{1-3} -алкіл, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $(\text{CF}_2)_r$, CF_3 , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$, $(\text{CF}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^{2c}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, $\text{CH}(\text{NR}^{2c})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, C_{3-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^4$, та 5 - 10-членна гетероциклічна система, яка містить від 1 до 4 гетероатомів, що вибирають з групи, яку складає атом нітрогену, атом оксигену та атом сульфур заміщений 0 - $2R^4$.

R^1 вибирають з групи атом гідрогену, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^2)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{2a}$.

R^2 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{3-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атому сульфур, заміщеного 0 - $2R^{4b}$.

R^{2a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, феноетил, C_{3-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атому сульфур, заміщеного 0 - $2R^{4b}$.

R^{2b} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , C_{1-4} -алкокси, C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{3-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атому сульфур, заміщеного 0 - $2R^{4b}$.

R^{2c} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{3-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, оксигену та атому сульфур, заміщеного 0 - $2R^{4b}$.

у іншому варіанті, R^2 та R^{2a} , разом з атомом,

до якого вони приєднані, об'єднуються, що приводить до формування 5-ти або 6-ти членного насиченого, частково насиченого або ненасиченого кільця заміщеного $O - 2R^{4b}$, та яке містить від 0 до 1 додаткових гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з атомів нітрогену, кисню або сульфору.

R^3 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C_{1-4} -алкіл та феніл.

R^{3a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C_{1-4} -алкіл та феніл.

R^{3b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, C_{1-4} -алкіл та феніл.

R^{3c} у кожній реалізації вибирають з групи C_{1-4} -алкіл та феніл.

A вибирають з групи C_{3-10} -карбоциклічний залишок заміщений $O - 2R^4$, та 5-6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного $O - 2R^4$.

B вибирають з групи атом гідрогену, Y та $X-Y$.

X вибирають з групи C_{1-4} -алкілен, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t$, $-C(O)-$, $-C(=NR^1)-$, $-CR^2(NR^1R^2)-$, $-CR^2(OR^3)-$, $-CR^2(SR^3)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_pR^2$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}$, $-CR^2R^2S(O)_p-$, $-S(O)_pNR^2$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2S(O)CR^2R^{2a}$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2$, $-NR^2S(O)_2NR^2$, $-C(O)NR^2$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-NR^2C(O)NR^2$, $-NR^2$, $-NR^2CR^2R^{2a}$, $-CR^2R^{2a}NR^2$, O , $-CR^2R^{2a}O-$ та $-OCR^2R^{2a}-$.

Y вибирають з групи $(CH_2)_tNR^2R^{2a}$, при умові, що $X-Y$ не формує зв'язків типу $N-N$, $O-N$ або $S-N$, C_{3-10} -карбоциклічний залишок заміщений $O - 2R^{4a}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного $O - 2R^4$.

R^4 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_tOR^2$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{1-4} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_tNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_tC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $C(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2C_{1-4}$ -алкіл, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_tCF_3$, NCH_2R^1 , OCH_2R^1 , SCH_2R^1 , $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$, та $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$.

у іншому варіанті, один з R^4 являє собою 5 - 6-членний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та сульфору,

при умові, що коли B являє собою гідроген, тоді R^4 є іншим ніж тетразол, $C(O)$ -алкокси та $C(O)NR^2R^{2a}$.

R^{4a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_tOR^2$, $(CH_2)_tF$, $(CH_2)_tBr$, $(CH_2)_tCl$, атом йоду, C_{1-4} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_tNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_tNR^2R^{2b}$, $(CH_2)_tC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2C_{1-4}$ -алкіл, $C(O)NH(SO_2C_{1-4})$ -алкіл, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ та $(CF_2)_tCF_3$,

у іншому варіанті, один з R^{4a} являє собою 5 -

6-членний ароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та сульфору, та заміщених $O - 1R^5$.

R^{4b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, $=O$, $(CH_2)_tOR^3$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{1-4} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_tNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_tC(O)R^3$, $(CH_2)_tC(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NH^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2C_{1-4}$ -алкіл, NR^3SO_2 -феніл, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_pC_{1-4}$ -алкіл, $S(O)_p$ -феніл та $(CF_2)_tCF_3$.

R^5 у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , C_{1-6} -алкіл, феніл заміщений $O - 2R^6$, та бензил заміщений $O - 2R^6$.

R^6 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, OH , $(CH_2)_tOR$, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, C_{1-4} -алкіл, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_tNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_tC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$ та $NR^2SO_2C_{1-4}$ -алкіл,

n вибирають з 0, 1, 2 та 3,

m вибирають з 0, 1 та 2,

p вибирають з 0, 1 та 2,

r вибирають з 0, 1, 2 та 3,

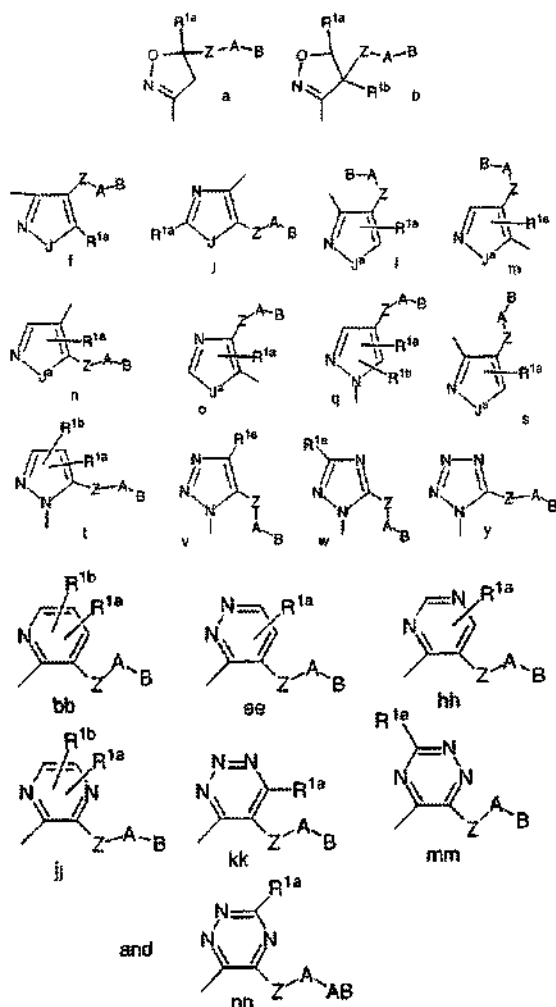
s вибирають з 0, 1 та 2,

та t вибирають з 0 та 1

[2] У кращій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки, де

$D-E$ вибирають з групи 1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 1-аміно-3-гідрокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-4-гідрокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-5-гідрокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-6-гідрокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-3-метокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-4-метокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-5-метокси-ізохінолін-7-іл, 1-аміно-6-метокси-ізохінолін-7-іл, 1-гідрокси-ізохінолін-7-іл, 4-амінохіназол-6-іл, 2,4-діамінохіназол-6-іл, 4,7-діамінохіназол-6-іл, 4,8-діамінохіназол-6-іл, 1-амінонафтаз-6-іл, 1,4-діамінонафтаз-6-іл, 1,5-діамінонафтаз-6-іл, 1,6-діамінонафтаз-6-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 2,4-аміноптерид-6-іл, 4,6-діаміноптерид-6-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 6,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 4,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 3,8-діаміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5,7-діаміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5,8-діаміно-2,6-нафтирид-3-іл, 1,5-діаміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5,7-діаміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5,8-діаміно-1,6-нафтирид-3-іл, 2,5-діаміно-1,6-нафтирид-3-іл, 3-аміноіндазол-5-іл, 3-гідроксиіндазол-5-іл, 3-амінобензизоксазол-5-іл, 3-гідроксибензизоксазол-5-іл, 3-амінобензизотіазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідроізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл,

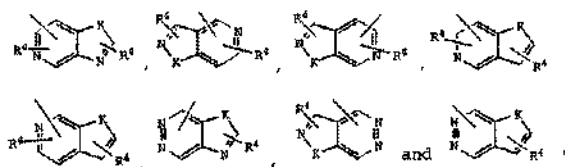
M вибирають з групи



Z вибирають з групи $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rS(O)_p(CH_2)_r$ та $(CH_2)_rSO_2NR^3(CH_2)_r$,

та Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують O - $2R^{4a}$, феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тіадіазол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуран, бензотіофуран, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензтіазол, індазол, бензізоксазол, бензізотіазол та ізоіндазол,

Y може бути також вибраним з наступних біциклічних гетероарильних кільцевих систем

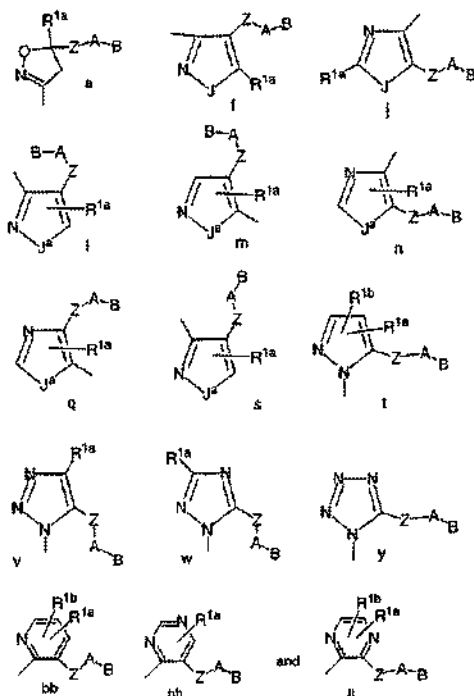


K вибирають з атомів оксигену, сульфуру, NH та атому нітрогену

[3] У найкращій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки, де

$D-E$ вибирають з групи 1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-деаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 1-гідроксиізохінолін-7-іл, 4-амінохіназол-6-іл, 2,4-діамінохіназол-6-іл, 4,7-діамінохіназол-6-іл, 4,8-діамінохіназол-6-іл, 1-амінонафтаз-6-іл, 1,4-діамінонафтаз-6-іл, 1,5-діамінонафтаз-6-іл, 1,6-діамінонафтаз-6-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 8-аміно-1,7-нафтірид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтірид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтірид-3-іл, 6,8-діаміно-1,7-нафтірид-2-іл, 5,8-діаміно-1,7-нафтірид-2-іл, 4,8-діаміно-1,7-нафтірид-2-іл, 3,8-діаміно-1,7-нафтірид-2-іл, 5-аміно-2,6-нафтірид-3-іл, 3-амінобензотіазол-5-іл, 3-амінобензізотіазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідроксиізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл,

M вибирають з групи



Z вибирають з групи $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$ та $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$,

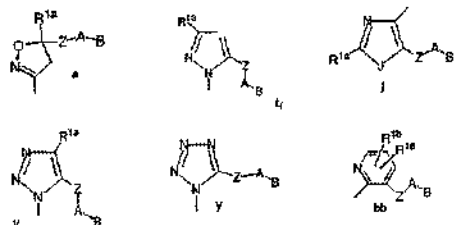
та Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують O - $2R^{4a}$, феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тіадіазол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуран, бензотіофуран, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензтіазол, індазол, бензізоксазол, бензізотіазол та ізоіндазол,

[4] У більш найкращій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки, де

$D-E$ вибирають з групи 1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-

7-іл, 1-амінонафталаз-6-іл, 1,4-діамінонафталаз-7-іл, 1,5-діамінонафталаз-7-іл, 1,6-діамінонафталаз-7-іл, 4-аміноптерид-6-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 3-амінобензизоксазол-5-іл, 3-амінобензизотіазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідрізохінолін-7-іл, та 1-аміноізоіндол-6-іл,

M вибирають з групи



A вибирають з групи C_{5-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^4$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного 0 - $2R^4$,

Y вибирають з однієї з наступних карбоциклічних та гетероциклічних систем, які заміщують 0 - $2R^{4a}$, феніл, піперидиніл, піперазиніл, піридил, піримідил, фураніл, морфолініл, тіофеніл, піроліл, піролідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, оксадіазол, тіадіазол, триазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол,

R^4 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{5-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного 0 - $2R^{4b}$,

R^{2a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, CF_3 , C_{1-6} -алкіл, бензил, фенетил, C_{5-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного 0 - $2R^{4b}$,

R^{2b} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , C_{1-4} -алкокси, C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{5-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного 0 - $2R^{4b}$,

R^{2c} у кожній реалізації вибирають з групи CF_3 , OH, C_{1-4} -алкокси, C_{1-6} -алкіл, бензил, C_{5-6} -карбоциклічний залишок заміщений 0 - $2R^{4b}$, та 5 - 6-членна гетероциклічна система, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з атомів нітрогену, кисню та атому сульфору, заміщеного 0 - $2R^{4b}$,

у іншому варіанті, R^2 та R^{2a} , разом з атомом,

до якого вони приєднані, об'єднуються, що приводить до формування кільця, яке вибирають з групи імідазоліл, морфоліно, піперидиніл, піридил та піролідиніл, заміщеного 0 - $2R^{4b}$,

R^4 у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, =O, OR^2 , $(CH_2)_nOR^2$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -алкіл, SO_2R^5 та CF_3 ,

при умові, що коли B являє собою гідроген, тоді R^4 є іншим ніж тетразол, $C(O)$ -алкокси та $C(O)NR^2R^{2a}$,

R^{4a} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, =O, $(CH_2)_nOR$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, NR^2R^{2b} , $CH_2NR^2R^{2b}$, $(CH_2)_nC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_2R^5$ та CF_3 , та

R^{4b} у кожній реалізації вибирають з групи атом гідрогену, =O, $(CH_2)_nOR^3$, атом фтору, атом хлору, C_{1-4} -алкіл, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ -алкіл, NR^3SO_2 -феніл, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p-C_{1-4}$ -алкіл, $S(O)_p$ -феніл та $(CF_3)_nCF_3$,

[5] У найбільш найкращій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки, де

D-E вибирають з групи

1-аміноізохінолін-7-іл, 1,3-діаміноізохінолін-7-іл, 1,4-діаміноізохінолін-7-іл, 1,5-діаміноізохінолін-7-іл, 1,6-діаміноізохінолін-7-іл, 8-аміно-1,7-нафтирид-2-іл, 5-аміно-1,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 5-аміно-2,6-нафтирид-3-іл, 3-амінобензизоксазол-5-іл, 1-аміно-3,4-дигідрізохінолін-7-іл та 1-аміноізоіндол-6-іл,

[6] У ще найбільш найкращій реалізації даний винахід забезпечує нові сполуки, які вибирають з групи

1-(1'-Аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]піразол,

1-(1'-Аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]піразол,

1-(4'-Аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]піразол,

1-(Ізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]піразол,

3-(1'-Аміноізохінолін-7'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,

3-(Ізохінолін-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,

3-(Ізохінолін-7'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін,

3-(2'-Амінобензімідазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін,

3-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін,

3-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]-5-

трифторметил-5-[[4-(2'-
диметиламінометил)імідазол-1'-
іл]фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-
трифторметил-5-[[2-метокси-4-(2'-метилімідазол-
1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-
трифторметил-5-[[4-(2'-ізопропілімідазол-1'-іл)-2-
фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-
трифторметил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2-
фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
етилімідазол-1'-іл)-2-
фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
метоксиметил)імідазол-1'-
іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
диметиламінометил)імідазол-1-
іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
метил)бензімідазол-1'-
іл]феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-
етилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
етилімідазол-1-іл)-2,5-
дифторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2-
фтор-4-морфолінофеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-
ізопропілімідазол-1'-
іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
метилімідазол-1'-іл)-2-
фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-
аміносультфоніл-3-аміно-[1,1']-бифен-4-
іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-
аміносультфоніл-3-нітро-[1,1']-бифен-4-
іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-
метилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2-
диметил-4-(N-
пропідинокарбоніл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2-
пропідино-4-(N-пропідинокарбоніл)феніл]-
амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2-
фтор-4-(N-
пропідинокарбоніл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-
аміносультфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[5-[(2'-
метилсультфоніл)феніл]примід-2-
іл]амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-
метилсультфоніл]-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
іл)амінокарбоніл]піразол,
1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[5-[(2'-
аміносультфоніл)феніл]примід-2-
іл]амінокарбоніл]піразол,

[[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-[(2'-
метиламіносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]-5-метилпіразол,
1-(4'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-метил-5-[(2'-
метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-[(2'-
фтор-4-(N-піролідинокарбоніл)-
феніл)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-аміносальфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-[(5-
(2'-метилсульфонілфеніл)під-2-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-метил-5-[(2'-
аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-метил-5-[(2'-
метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-аміносульфоніл-3-хлор-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-аміносульфоніл-3-метил-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-
[(2'-метиламіносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)карбоніламіно]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-етил-5-[(2'-
метиламіносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-етил-5-[(2'-
метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-пропіл-5-[(2'-
аміносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-пропіл-5-[(2'-
метиламіносульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-пропіл-5-[(2'-
метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-етил-5-[(2'-
аміносульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-етил-5-[(2'-
метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-
ил)аминокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-етил-5-[4-(N-
піролідинокарбоніл-1-
ил)феніламінокарбоніл]піразол,
1-(1'-Аміноізохінол-7'-ил)-3-трифторметил-5-[4-

(імідазол-1'-іл)феніламінокарбоніл]піразол,
 1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[3-фтор-4-(2-метилімідазол-1'-іл)феніламінокарбоніл]піразол,
 1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(2-метилімідазол-1'-іл)феніламінокарбоніл]піразол,
 1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифторметил-5-[4-(2-фтор-4-(2-метилімідазол-1'-іл)феніламінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-аміноссульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2-фтор-(N-піролідинокарбоніл)феніл-амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(5-(2'-аміноссульфонілфеніл)пірид-2-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(5-(2'-аміноссульфонілфеніл)піримід-2-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(4-пірид-3'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(4-пірид-3'-іл)-3-фторфеніл]амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-аміноссульфоніл-3-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2-фтор-4-(N-піролідинокарбоніл)феніламінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-метил-5-[(4-(пірид-3'-іл)феніл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(4-(пірид-3'-іл)-3-фторфеніл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінометилнафт-2'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-гідроксиметил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метиламінометил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-бромметил-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-придиніумметил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-амінометил-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-N-піролідинілметил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-

трифторметил-5-[(3-фтор-2'-імідазол-1"-іл-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-4"-т-бутоксикарбоніл)піперазин-1"-ілметил]-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(2'-(N,N-диметиламіно)придиніумметил)-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-піперазин-1"-ілметил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-N-метилморфолініумметил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-морфолінометил-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-(N-метил-N-метоксиаміно)-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]тріазол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміноссульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]тріазол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метиламіноссульфоніл-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-диметиламінометил-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол,
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2-диметиламінометил-3-фтор-[1,1']-бифен-4-іл)амінокарбоніл]піразол, та
 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(4'-(2"-диметиламінометилімідазол-1"фторфеніл)амінокарбоніл]піразол,
 або їх фармацевтично прийнятна сіль

У другій реалізації даний винахід забезпечує нові фармацевтичні композиції, які містять фармацевтичне прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки формули(I) або форму II фармацевтично прийнятної солі

У третій реалізації даний винахід забезпечує спосіб лікування тромбоемболічного порушення, який включає введення пацієнту, якому потрібно лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули(I) або форми II фармацевтично прийнятної солі

Визначення

Описані тут сполуки можуть мати асиметричні центри. Сполуки даного винаходу можуть бути виділеними у оптично активних або рацемичних формах. Спеціалістам у даній галузі добре відомо як приготувати оптично активні форми, за допомогою розкладання рацемичних форм або за допомогою синтеза оптично активних початкових матеріалів. Велика кількість геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків C=N та подібних їм можуть бути присущими у описаних тут сполуках, і усі такі стабільні ізомери передбачаються у дано-

му винаході Цис- і трансгеометричні ізомери сполук даного винаходу описуються і можуть бути виділені як суміші ізомерів або окремі ізомеричні форми. Усі хіральні, діастереомеричні та рацемичні форми та усі геометрично ізомеричні форми структури являються передбаченими, якщо тільки специфічну стереохімічну форму або форму ізомера не відображають спеціально.

Термін "заміщений", який використовують тут, означає що будь-який один або більша кількість атомів водню на вказаному атомі замінюють на вибраний з відображеної групи, при умові, що нормальна валентність вказаного атому не була перевищена, і що у результаті заміщення отримують стабільну сполуку. Коли замісник являє собою кетон (тобто, $=O$), тоді на атомі замінюють 2 атоми водню. Кетон-замісники відсутні на ароматичних складових.

У даний винахід включають усі ізотопи атомів, які зустрічаються у даних сполуках. Ізотопи включають ті атоми, які мають однакові атомні номери, проте різні масові числа. За допомогою загальних прикладів і без обмежень, ізотопи водню включають трій та дейтерій. Ізотопи вуглецю включають C-13 та C-14.

Коли будь-яка змінна (наприклад, R^6) зустрічається більше одного разу у будь-якій складовій частині формули для сполуки, її визначення у кожній реалізації залежить від її визначення у кожній іншій реалізації. Таким чином, наприклад, якщо група показана такою, що може замінюватися $O-2R^6$, тоді вищезазначена група може бути необов'язково заміненою не більше ніж двома групами R^6 , і при цьому R^6 у кожній реалізації незалежно вибирають з визначень R^6 . Комбінації замісників та змінних величин або тільки змінних величин являються допустимими тільки якщо такі комбінації приводять у результаті до стабільних сполук.

Коли зв'язок із замісником показують як перехрещений зв'язок, що поєднує два атому у кільці, тоді такий замісник може бути зв'язаним із будь-яким атомом на кільці. Коли замісник вносять до списку без відображення атома, через який такий замісник зв'язаний з іншими у сполуці даної формули, тоді такий замісник може бути зв'язаним через будь-який атом у такому замісникові. Комбінації замісників та змінних величин або тільки змінних величин являються допустимими тільки якщо такі комбінації приводять у результаті до стабільних сполук.

Термін " C_{1-6} -алкіл", який використовують тут, включає обидві розгалужені та прямоланцюжкові насичені аліфатичні гідрокарбонові групи, які мають особливу кількість атомів вуглецю, приклади яких включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, N-пропіл, i-пропіл, N-бутил, i-бутил, сек-бутил, t-бутил, пентил та гексил. "Алкенил" включає вуглеводневі ланцюжки як прямої так і розгалуженої конфігурації та однієї або більшої кількості ненасичених зв'язків карбон-карбон, які можуть мати місце у будь-якій стабільній точці уздовж ланцюжка, такого як етеніл, пропеніл та ім подібних.

"Гало" або "галоген", які використовують тут, включають фтор, хлор, бром та йод, та "протион" використовують для позначення присутності ма-

лю, негативно зарядженої кількості різновидів, таких як хлорид, бромид, гідроксид, ацетат, сульфат та ім подібних.

Термін "карбоцикл" або "карбоциклічний залишок", який використовують тут, позначає будь-яку з від 3 до 7-членну моноциклічну або біциклічну, або від 7 до 13-членну трициклічну систему, при цьому будь-яка з них може бути насиченою, частково ненасиченою або ароматичною. Приклади таких карбоциклів включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]біциклооктан, [4.3.0]біциклононан, [4.4.0]біциклодекан (декалін), [2.2.2]біциклооктан, флуореніл, феніл, нафтил, інданіл, адамантил або тетрагідронафтил (тетраніл).

Термін "гетероцикл" або "гетероциклічний залишок", який використовують тут, позначає будь-яке з від 5 до 7-членне моноциклічне або біциклічне, або від 7 до 10-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке може бути насиченим, частково ненасиченим або ненасиченим (ароматичним), та яке складається з атомів вуглецю та з від 1 до 4 гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка складається з атому нітрогену, атому кисню та атому сульфору, та включає будь-яку біциклічну групу, у якій будь-яке з вищевизначених гетероциклічних кільць є конденсованим до бензильового кільця. Гетероатоми нітрогену та сульфору можуть необов'язково окисдованими. Гетероциклічне кільце може бути приєднаним до висячої групи при гетероатомі або атомі вуглецю, що у результаті приводить до утворення стабільної структури. Гетероциклічні кільця, що описані тут, можуть бути замінені атомом вуглецю або атомом нітрогену, якщо у результаті утворюється стабільна сполука. Якщо це спеціально визначено, атом нітрогену у гетероциклі може бути необов'язково квартованим. Краще коли загальна кількість атомів сульфору та кисню у гетероциклі перевищує 1, тоді ці гетероатоми не можуть бути суміжними один з одним. Краще коли загальна кількість атомів сульфору та кисню у гетероциклі є не більше за 1. Термін "ароматична гетероциклічна система", який використовують тут, позначає стабільне від 5 до 7-членне моноциклічне або біциклічне, або від 7 до 10-членне біциклічне гетероциклічне ароматичне кільце, яке складається з атомів вуглецю та з від 1 до 4 гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка складається з атому нітрогену, атому кисню та атому сульфору. Краще коли загальна кількість атомів сульфору та кисню у гетероциклі є не більше за 1.

Приклади гетероциклів включають, проте не обмежуються тільки ними, акридиніл, азотиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензотріазоліл, бензтетразоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазоліл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, циннолініл, декагідрохінолініл, 2H, 6H-1,5,2-дипіразиніл, дигідрофурано[2,3,6]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3H-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл,

ізотіазоліл, ізооксазоліл, морфолініл, нафтіридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, піримідиніл, фенатридиніл, фенатролініл, феназиніл, фенотпазиніл, фенотпініл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, 2Н-піролін, піролін, хіназолініл, хінолініл, 4Н-хінолініл, хіноксалініл, хінуклідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 6Н-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл та ксантеніл. Кращі гетероцикли включають, проте не обмежуються тільки ними, піридиніл, фураніл, тієніл, піролін, піразоліл, піролідиніл, імідазоліл, індоліл, бензімідазоліл, 1Н-індазоліл, оксазолідиніл, бензтриазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл або ізотіноіл. Також включають конденсоване кільце та спіро-сполуки, які вміщують, наприклад, вищенаведені гетероцикли.

Фраза "фармацевтично прийнятний" призначена тут для посилання на такі сполуки, матеріали, композиції та/або форми дозування, які є у рамках звичайного медичного судження, такими, що підходять для використання у контакт з тканинами людини або тварини без надмірної токсичності, хворобливої чутливості, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, відповідно до розумного співвідношення вигоди та ризику.

Термін "фармацевтично прийнятні солі", який використовують тут посиляється на похідні розкритих у даному винаході сполук, де початкову сполуку модифікують за допомогою створення її кислотної або основної солей, і включає кислоти або основні солі сполук за формулами(1) та(2). Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, проте не обмежуються тільки ними, солі основних залишків мінеральних та органічних кислот, таких як аміни, луг, або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти та їх подібні. Фармацевтично прийнятні солі включають загальні нетоксичні солі або четвертинні солі амонію, які створюють, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі загальні нетоксичні неорганічні солі включають ті, що є похідними з неорганічних кислот, таких як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота, ізотна кислота та їх подібні, та солі одержують з оцтової кислоти, пропіонової кислоти, янтарної кислоти, гліколевої кислоти, стеаринової кислоти, молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, рамоїс, малеїнової кислоти, підроксималеїнової кислоти, фенілпропіонової кислоти, глутамінової кислоти, бензойної кислоти, саліцилової кислоти, сульфанілової кислоти, 2-ацетобензойної кислоти, фумарової кислоти, толуюлсульфонової кислоти,

метансульфонової кислоти, етандисульфонової кислоти, щавлевої кислоти, ізетионової кислоти та їх подібних.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезованими за допомогою загальних способів хімічного синтезу з початкової сполуки, яка вміщує основну або кислотну складову. Взагалі, такі солі можуть бути одержані за допомогою реагування видів вільних кислот, а основних сполук з стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти, відповідно, у водному або органічному розчиннику, або у суміші водного та органічного розчинника, взагалі, перевагу мають неводні середовища, подібні простому ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу. Списки підходящих солей можна знайти у [Remington's Pharmaceuticals Sciences, 17th, ed, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p 1418], розкриття яких включено тут посилкою.

Терміном "пропрепарати" позначають сполуки, які включають будь-які ковалентно зв'язані носії, що звільнюють активні початкові лікарські агенти у відповідності з формулою(I) *in vivo*, коли такі пропрепарати вводять суб'єкту - ссавцю. Пропрепарати сполуки формули(I) одержують за допомогою модифікації функціональних груп, які існують у сполуках, таким шляхом, щоб модифікації залишались чи за допомогою встановлених маніпуляцій чи *in vivo*, вірними початковим сполукам. Пропрепарати включають сполуки формули(I), де гідроксильні групи, аміногрупи або сульфідрильні групи зв'язані будь-якою іншою групою так, щоб коли їх вводять суб'єкту - ссавцю, вони розщиплюються, формуючи при цьому відповідно вільні гідроксильні групи, аміногрупи або сульфідрильні групи. Приклади пропрепаратів включають, проте не обмежуються тільки ними, спиртові похідні ацетатів, форматів та бензоатів та амінів функціональних груп у сполуках формули(I), та їх подібних.

Терміни "стабільна сполука" або "стабільна структура" позначає тут сполуку, яка вживається досить стійкою для того, щоб при виділенні зберегти корисну ступінь чистоти реагуючої суміші і яка складена на основі ефективного терапевтичного агента.

Синтез

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані одним чи кількома шляхами, які відомі досвідченим фахівцям у галузі органічного синтезу. Сполуки даного винаходу можуть бути синтезованими використовуючи описані нижче способи, разом зі способами, які відомі у галузі хімічного органічного синтезу, або за допомогою відповідних варіантів, які відомі досвідченим фахівцям у цій галузі. Реакції виконують у розчиннику, який є відповідним до реагентів і до матеріалів, які використовують, і які є придатними для перетворень, що робляться. Досвідченим фахівцям у галузі органічного синтезу цілком зрозуміло, що функціональність, яка існує на молекулі повинна бути послідовною з запропонованими перетвореннями.

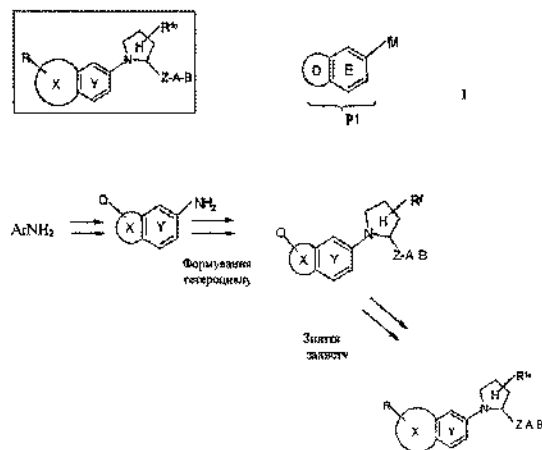
Іноколи необхідно приймати рішення стосовно зміни послідовності етапів синтезу або треба вибрати одну зі схем способу за головну по відношенню до інших, для того, щоб отримати бажану сполуку у відповідності з винаходом. Також визна-

чають, що при розробці технології синтезу, іншою головною задачею є розумний вибір захисної групи, яку використовують для захисту реактивних функціональних груп, які існують у сполуках, описаних у даному винаході. Авторитетні розрахунки, які описують багато альтернативних підходів до практичного рішення, наводяться у наведеній роботі [Greene and Wuts, "Захисні групи у органічному синтезі" ("Protective Groups in Organic Synthesis") John Wiley and Sons, New York (1991)] Усі посилання наведені тут і розкриття яких включені тут посилкою, доповнюють їх.

Один із загальних синтезів сполуки формули(I), де кільце М являє собою N-зв'язаним, показаний на схемі 1a. Групи Q, B' та R^{1a} являють собою захищені функціональні групи, які можуть бути перетвореними до груп R, B та R^{1a} відповідно. D-E може також бути названим P1, боковий ланцюжок, що прикріплюється на S1 кармані fXa. Сполуки можна також отримати за рахунок зміни послідовності етапів реакції, як це описано на схемі 1a. Для N-зв'язаного М-кільця, відповідний гетероциклічний анілін перероблюють при умовах, які описані у роботі ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A та Taylor, E C Ed John Wiley & Sons"] або описано пізніше у секції синтезу, що дає N-зв'язане М-кільце. Подальші модифікації та зняття захисту дає N-зв'язане М-кільце із R, Z-A-B та R^{1a}-замісниками.

Схема 1a

Для N-зв'язаного гетероциклу М



На схемі 1b показано як отримати сполуки, де кільце М є С-зв'язаним та є або п'яти- або шести-членним. Анілін зі сполуки 1a динітрогенують азотистою кислотою та обробляють NaBr, що дає гетероциклічний бромід. Оброблювання n-BuLi після оброблювання за допомогою DMF дає альдегід, який може бути перетвореним у кільце М як описано у роботі ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A та Taylor, E C Ed John Wiley & Sons"] або як буде описано. Інший попередник функціональних груп подібний до кислоти, ціанід, метилкетон та їм подібні, можуть також використовувати для формування кільця М.

Подальші модифікації та зняття захистів може дати на виході п'яти-членне кільце М заміщене R,

Z-A-B та R^{1a}-замісниками. Відповідне С-зв'язане шести-членне кільце М можна отримати за допомогою конвертації вищезазначеного броміду н-бутилптієм та триізопропілборатом, що дає гетероциклічну бористу кислоту. Сполучення Судзукі(Suzuki) із відповідним гетероциклічним бромідом після модифікацій та зняття захистів дає С-зв'язане шести-членне кільце М з R, Z-A-B та R^{1a}-замісниками.

Схема 1b

Для карбоно-зв'язаного гетероциклу М

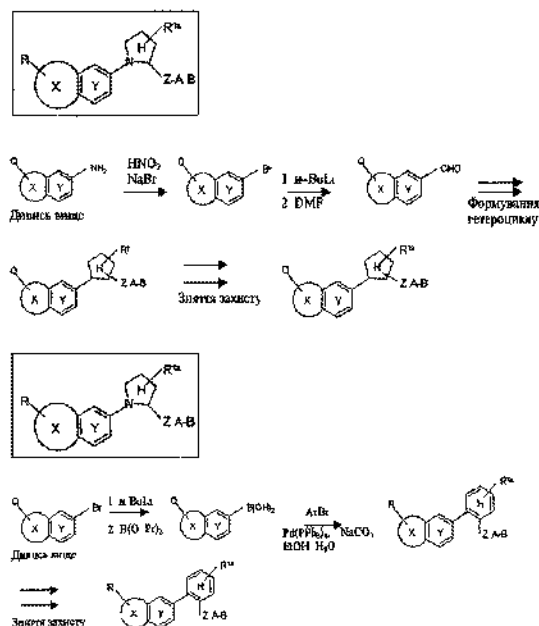
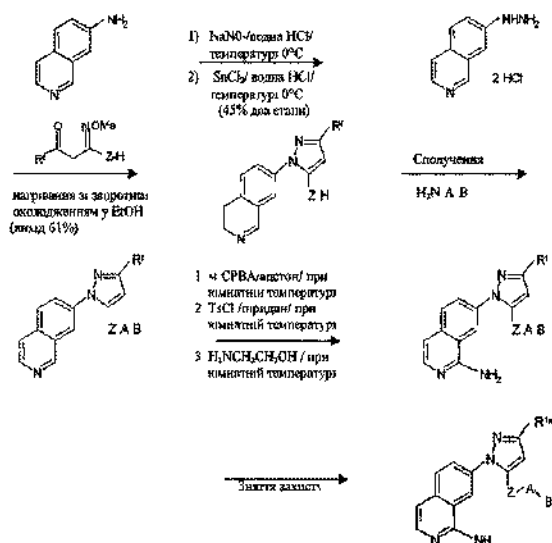


Схема 2a відображає синтез 2-аміноізохіноліну P1, у якому групи R^{1a} та Z-A-B приєднані до піразолу C-3 та C-5 відповідно. Синтез починають з 7-аміноізохіноліну (J Chem Soc 1951, 2851). Діазотизація та редукування двохлористого олова перетворює ариламін у підазін (J Org Soc 1956, 21, 394), який конденсується із R^{1a} та Z-H заміснених кето-оксимами, що приносять піразолі із високою ступінню селективності (J Heterocycl Chem 1993, 30, 307). Сполучення отриманих у результаті Z-H заміснених піразолів із фрагментом A-B' досягають використовуючи стандартні методики для Z як для карбонової, аміно або сульфонові складової. Для Z як для карбоксипата, сполучення досягають використовуючи методику Вейнреб(Weinreb) (Tetr Lett 1977, 48, 4171) з первинними амінами типу H₂N-A-B'. 1-Амінацію ізохіноліну виконують через утворення N-оксиду після введення із тозилхлоридом, а потім етаноаміном (Патент Сполучених Штатів №4673676). У іншому варіанті, амінацію перетворення можна виконати за допомогою введення N-оксиду ізохіноліну фосфорилхлоридом. Наступне заміщення отриманого у результаті 1-хлоро-замісника виконують із відповідними реагентами. Зняття захисту групи на фрагменті Z-A-B' дає кінцеву сполуку.

Схема 2а



У схемі 2б відображають одержання 5-аміно-заміснених сполук 1,6-нафтридину. Сполуки цього типу можуть бути одержані із 3-нітро-1,6-нафтридину (Tetr 1989, 45, 2693). Редукування до відповідного аміну дозволяє за допомогою перетворення одержати бажане 5-членний гетероцикл, який вміщує нітроген, із R^1 та Z-H заміщенням. При цьому введення складової 5-аміно можна виконати через сполуку 5-хлоро (Chem Pharm Bull 1969, 17, 1045) як описано вище у схемі 2а.

Відповідний захист аміно-замісника застосовують до введення фрагменту A-B . Конверсію до кінцевої сполуки можна виконувати у формі, яка є однаковою з тою, що описана у схемі 2а.

Схема 2б

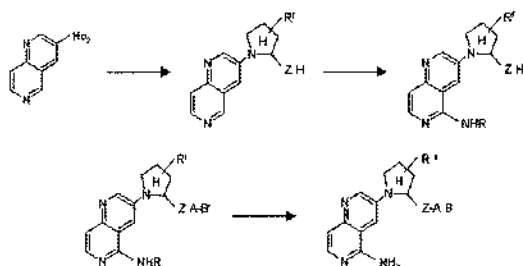


Схема 2с показує як одержати ізохіноліни, які містять 1,5-діамін-замісник, із 7-аміноізохіноліну за допомогою відповідного захисту аміну як амід, спрямованого нітруванням, та зняття захисту аміну, у результаті чого можна отримати 5-нітро-7-аміноізохінолін. Бажаний 5-членний нітроген, який вміщує гетероцикл із R^1 - та Z-H заміщенням, може бути синтезованим, як раніше було показано у схемі 2а. Додавання фрагменту A-B та частини 1-аміноізохіноліну може виконуватися як описано раніше. Трансформація A-B , R^1 та 4-нітро-замісника відповідно до A-B , R^{1a} та 4-аміногрупи, виконують за допомогою попередньо відображених способів.

Схема 2с

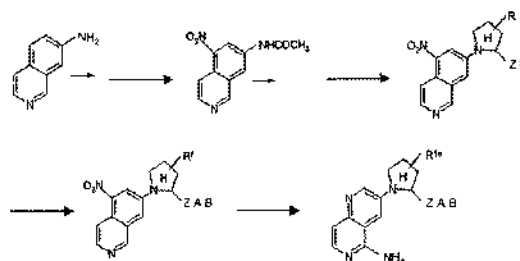


Схема 2д показує як одержати ізохіноліни, які містять 1,4-діамін-заміснення. Бажаний 5-членний нітроген, який вміщує гетероцикл із R^1 - та Z-H заміщенням, може бути синтезованим із 7-аміноізохіноліну як попередньо було показано у схемі 2а. Нітрування 4 позиції ізохіноліну, можна виконувати використовуючи стандартні умови, у результаті чого отримують 4-нітро-складову. Додавання фрагменту A-B та частини 1-аміноізохіноліну може виконуватися як описано раніше. Трансформація A-B , R^1 та 4-нітро-замісника відповідно до A-B , R^{1a} та 4-аміногрупи, виконують за допомогою попередньо відображених способів.

Схема 2д

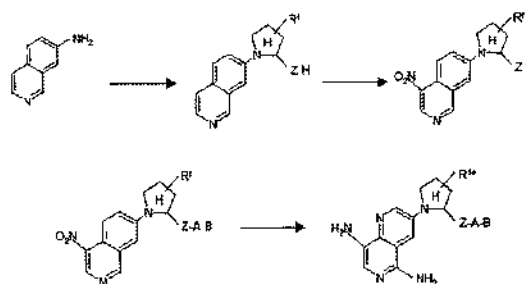


Схема 3 відображає одержання проміжної сполуки для 5-амінобензизоксазолу та 3-аміноіндазолу. Сполуки цього загального типу можна отримувати із 2-фторо-5-метилбензонітрилу за допомогою первинного біс-бромовання у непротонному розчиннику у присутності AIBN або іншого відповідного ініціатора вільного радикалу при температурі у діапазоні від температури навколишнього середовища до температури кипіння вибраного розчинника або під ультрафіолетовим (UV) промінням. Біс-бромо сполуку можна потім перетворити до альдегду використовуючи протонний розчинник у міцних кислотних або основних умовах при температурі навколишнього середовища або вище. Альдегід або кислотний еквівалент можна потім перетворити до різних C-зв'язаних кілець M за допомогою способів, які описані пізніше.

Схема 3

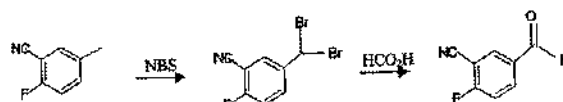


Схема 4 відображає формування С-з'язаних амінобензізоксазолів. Амінобензізоксазол Р1 може бути отриманим за допомогою оксиму ацетону із т-бутоксидом калію у апротонному полярному розчиннику, після додавання фториданофенілгетероциклу Н та потім введення із протонним розчинником під міцними кислотними умовами (J Heterocycl. Chem 1989, 26, 1293) Сполучення та зняття захисту, які описувалися попередньо, дали 3-амінобензізоксазоли формули І

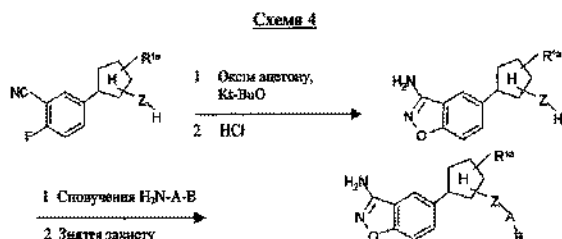


Схема 5 відображає формування С-з'язаних аміноіндазолів формули І. Захист альдепду як кеталю пропілену за допомогою стандартних умов виконують при кипінні гідрозину у етанолі, що дає кеталь 3-аміноіндазолу. Захист аміногрупи із CBZCl та зняття захисту із HCl/MeOH дає альдепд. Альдепд або кислотний еквівалент може бути перетвореним до різних С-з'язаних гетероциклів, як це описано пініше. Попередньо описані сполучення та зняття захисту дають 3-аміноіндазол формули І

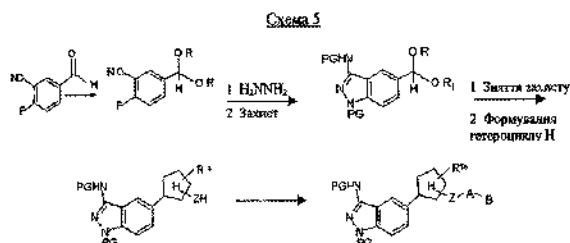


Схема 6 відображає одержання альдепду амінобензімідазолу, яке можуть виконувати на С-з'язаних та N-з'язаних гетероциклах за допомогою способів, які описують пізніше у розділі синтезу. Циклізація 3,4-діамінобензоату дає CBZ-захищений 2-амінобензімідазол, після чого за допомогою редукування DIBAL та окиснювання, отримують бажаний альдепд

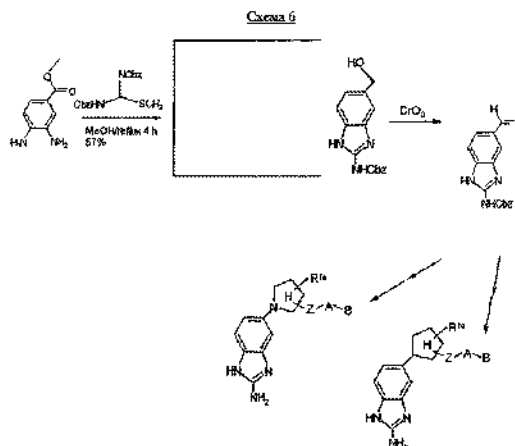


Схема 7 відображає одержання N-з'язаних амінобензізоксазолів, аміноіндазолів, діамінохіназолів та амінохіназолів формули І. Сполуки цього типу можуть вироблятися з похідних аніліну, отриманих із комерційно доступного 2-фторнітробензнітрилу, використовуючи хлорид олова(II) або інші редукуючі агенти у протонному або апротонному розчиннику із змішуванням сорозчинником, або без нього, при температурі від температури навколишнього середовища до температури кипіння вибраного розчинника

N-з'язані 3-амінобензізоксазоли та 3-аміноіндазоли можна отримувати так, як вже попередньо описано. N-з'язані діамінохіназоли та амінохіназоли Р1 можна отримати за допомогою конденсування фтороціану сполуки формамідинацетатом або гідрохлоридом гуанідину (J Heterocycl. Chem 1988, 25, 1173)

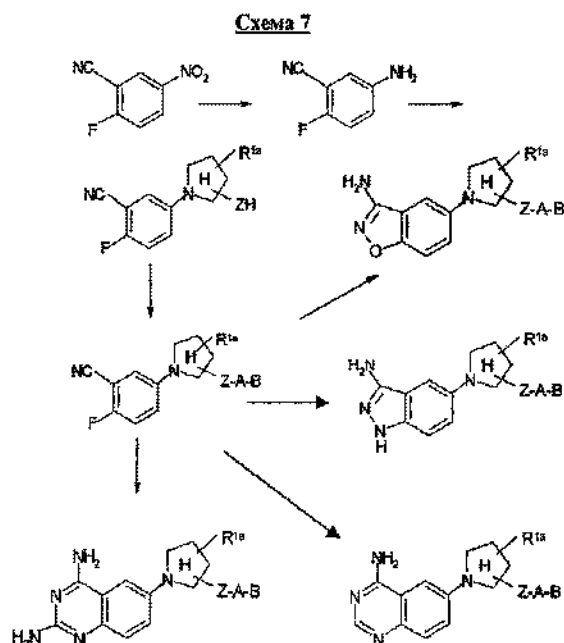


Схема 8 відображає одержання гетероциклічних проміжних сполук 1-аміно-2-бензопіразину, які приводять до сполук формули І. Сполуки цього типу можуть отримуватися з аміноствільбену, виго-

товленому з комерційно доступного 2-ціано-4-нітротолуолу за допомогою первинного конденса-вання нітротолуолу бензальдегдом або одним із його аналогів у спиртовому розчиннику у присутності алкоксидної основи при температурі від -10°C до температури кипіння вибраного розчинника. Нітростильбен може бути потім редукованим до аміностильбену за допомогою реакції із хлоридом опова(II) або іншим редукуючим агентом у протонному або апротонному розчиннику із змішуванням со-розчинником, або без нього, при температурі навколишнього середовища або вищій за неї. Анілін можна потім рознести на С-зв'язані та N-зв'язані гетероцикли Н за допомогою способів, які попередньо описані.

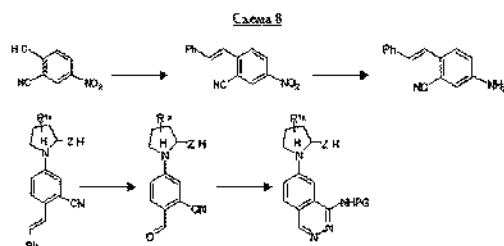


Схема 9 також надалі описує перетворення С-зв'язаних та N-зв'язаних(не показані) гетероциклічних стильбенів, що дає 1-амінонафтізини формули I. Окислювальне розщиплювання подвійного зв'язку стильбену у відповідності із способом Нарашіману та інш (Synth Comm 1985, 15(9), 769) або Шея та інш (J Am Chem Soc 1990, 112, 879) або за допомогою еквівалентних до них способів, дає альдегід. Альдегід можна вводити із нерозбавленим пдразином або пдразином у протонному або апротонному розчиннику при температурі навколишнього середовища або температурі підвищеної до температури кипіння вибраного розчинника, що приводить до замикання кільця. Група Z-H потім може бути сполученою із групою $\text{H}_2\text{N-A-B}$ у відповідності зі способами, описаними у схемі 2а.

С-зв'язані та N-зв'язані гетероциклічні 2-ціанобензальдегіди, які одержують по схемі 8, можуть потім використовувати як загальні вихідні матеріали для одержання N-зв'язаної похідної 1,3-діаміноізохіноліну зі схеми 9 та С-зв'язаної(не показана) похідної 1,3-діаміноізохіноліну зі схеми 9 за допомогою відповідної адаптації хімічного складу наведеного нижче. 2-ціанобензальдегід може бути редукованим до бензильового спирту за допомогою пдриду редукуючого агента, переважно боропдриду натрію, потім введенням із сульфонілхлоридом, метансульфонілхлоридом як це наведено на Схемі 9 або з його еквівалентом, використовуючи основу триалкіламіну та сухий хлоркарбонівий розчинник з охолодженням. Похідні мезилату та бісціаногрупи можуть також бути перетвореними до відповідних 1-аміноізохіноліну Р1 та 1-аміно-3,4-дипроізохіноліну Р1 відповідно.

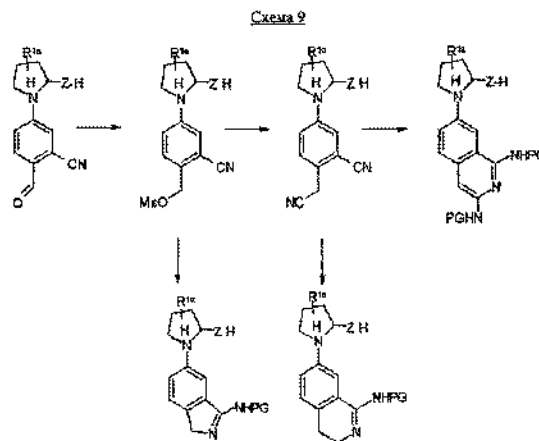
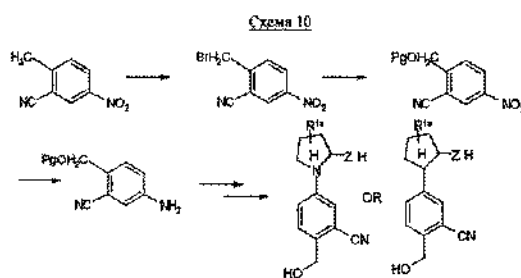
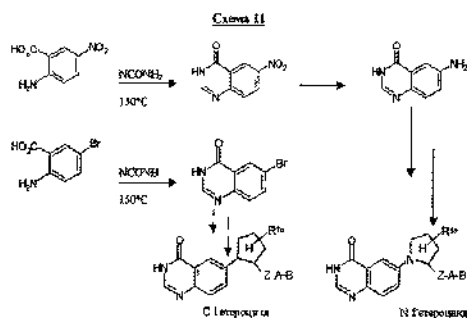


Схема 10 відображає інший спосіб одержання С-зв'язаних та N-зв'язаних гетероциклічних похідних бензильових спиртів. Ці сполуки можуть бути отримані зі 2-ціано-4-нітротолуолу за допомогою фотохімічного бензильового бромовання N-бромсукцинімідом у тетрахлориді карбону із сонячним освітленням та при кипінні у присутності каталітичної кількості радикального ініціатора, такого як AIBN або дибензоїлпероксид. Бензильовий бромід потім легко заміщується ацетатом калію під фазовим переміщенням, що створює умови для використання 18-крон-6 як фазового агента переміщення поряд з водою та незмішуванням органічним со-розчинником з нагріванням або без нього. Отриманий у результаті ацетат потім гідролізують кислотою на основі води або за допомогою транс-етерифікації безводною кислотою у спиртовому розчиннику, що дає бензильовий спирт. У залежності від подальших потреб хімічний склад, який включають до етапу формування бензильового спирту, може бути захищеним у відповідності до методології, яку рекомендують Грін та Вутс(Greene & Wuts). Нітрогрупа отриманого у результаті продукту може потім бути редукованою до аніліну у відповідності до способів, які наведені вище для схеми 8, а потім бути перенесеною на С-зв'язані та N-зв'язані гетероциклічні бензильові спирти схеми 10. Визнають, що ці бензильові спирти можуть легко перетворюватися до бензильових похідних складного ефіру сульфокислоти або окиснюватися до бензильового альдегіду схеми 8 за допомогою способів, відомих досвідченим фахівцям, які мають досвід практичної роботи.

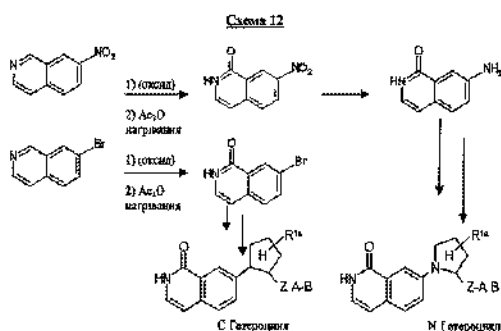


Сполуки даного винаходу, у яких залишок D-E являє собою ізохіназолін-1-он можуть бути отриманими як описано у схемі 11. Для сполук, які є N-

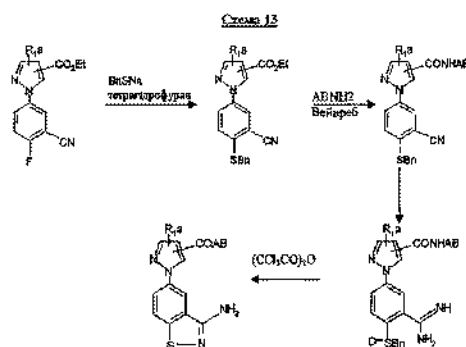
зв'язаними із гетероциклом М, реакція ангідрид пітроісатіс із формамідом при температурі 150°C приносить 7-нітроізохіназолін-1-он, який може бути редукованим до відповідного 7-аміноізохіназолін-1-ону за допомогою різних редуруючих агентів. Надалі можна виконати динітрогенування, редукування до підазину та формування N-гетероциклу, що приносить ізохіназолін-1-он, N-зв'язаний із відповідним гетероциклом. Для сполук, які є С-зв'язаними із гетероциклом М, реакція бромантранілової кислоти із формамідом при температурі 150°C приносить 7-бромізохіназолін-1-он. Цей бромід може перетворюватися у альдегід або ацетильову групу, яку можна потім перетворити у відповідний С-зв'язаний гетероцикл.



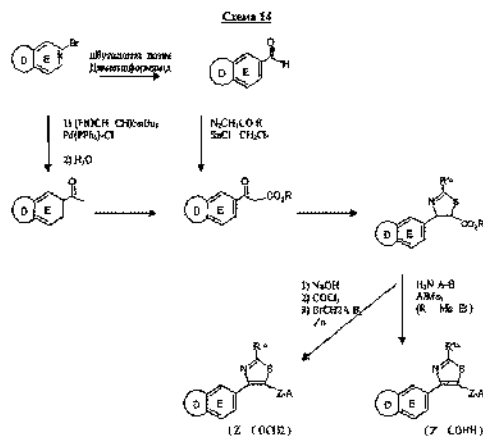
Сполуки даного винаходу, у яких залишок D-E являє собою ізохінолін-1-он, можуть бути отриманими як описано у схемі 12. Для сполук, які є N-зв'язаними із гетероциклом М, окиснювання 7-нітроізохінолін-1-ону до його відповідного N-оксиду виконують за допомогою послідовного введення ангідриду оцтової кислоти і потім гідроксиду, виробляє бажаний 7-нітроізохінолін-1-он. Це перетворення можна виконувати також і з іншими реагентами. Редукування нітрогрупи та наступне формування N-гетероциклу приносить ізохінолін-1-он N-зв'язаний із відповідним гетероциклом. Для сполук, які є С-зв'язаними із гетероциклом М, подібний хімічний склад можна використовувати для одержання бажаного 7-бромізохінолін-1-ону, який потім може бути перетвореним до відповідного альдегіду або ацетильової групи для наступного перетворення до С-зв'язаного гетероциклу. Одним із способів перетворення броміду до ацетильової групи є застосування каталізованого сполучення паладію із (етоксисвиніл)трибутил-оловом, що виконують за допомогою кислотного гідролізу залишка проміжного винилового ефіру.



Сполуки, де D-E являє собою 3-амінобензотіазол, являє собою приклад синтезу на центральній частині піразолу як показано на схемі 13. Як попередньо описано, може використовуватися похідне 4-фторо-3-ціано-піразолу. Методологія заміщення фторо-замісника через нуклеофільне ароматичне заміщення на піонуклеофил, яке виконують у відповідності до стандартної методології сполучення Вейнреба (Weinreb) приносить бажане похідне тіобензилу. Нтірил може бути перетвореним до амідину при стандартних умовах. Окиснювання сульфиду до сульфоксиду із MCPBA виконують за допомогою стандартного замикання, яке запозичають у Райта та інш. (Wright et al) для ізотіазолонів із ангідридом трихлороцтової кислоти, що приносить бажані аміноізотіазолони.



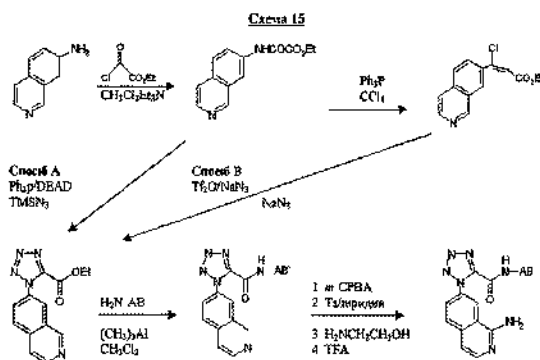
Сполуки, у яких M-гетероцикл являє собою тіазол, можуть бути одержані у відповідності до методик, які описані у схемі 14. Відповідний Q-D-E бромід може бути перетвореним у бета-кето складний ефір декількома шляхами. Один з кращих способів включає трансметалювання реагентом алкіллітія, що виконують за допомогою гасіння DMF, що приносить відповідний альдегід. Додавання діазоацетату етилу у присутності хлориду олова(II) приносить безпосередньо бета-кето складний ефір. Інші способи також є допустимими для цього перетворення, один з яких включає реакцію Реформатського (Reformatsky) альдегіда, яку виконують за допомогою окиснювання до бета-кето складного ефіру.



Другий спосіб для перетворення броміду у бета-кето складний ефір включає каталізоване спо-

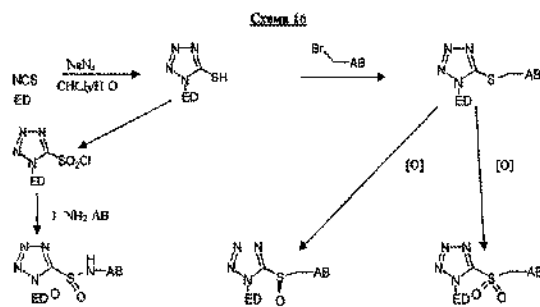
лучення паладію із (етоксивініл)трибутил-оловом яке виконують за допомогою кислотного гідролізу, що приносить відповідне проміжне оцтової кислоти. Існує багато способів для перетворення проміжного оцтової кислоти до, один з кращих способів включає реагування проміжного оцтової кислоти із діалкілкарбонатом у присутності основи, такої як гідрид натрія або діізопропіламід літія. Бета-кето складний ефір може бути перетвореним у відповідні проміжні тiazолу за допомогою бромовання NBS, яке виконують шляхом циклізації із відповідною тiosечовиною або із тiosамідом у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран. Один із сульфатних способів для цього перетворення включає введення бета-кето складного ефіру із гідрокситозілодобензолом у ацетонітрил, який формує альфа-тосилокси-бет-кето складний ефір, що є наслідком додавання тiosечовини або тiosаміду, що сприяє циклізації у відповідний тiazол. Обробка ефірної групи цих тiazолів може потім принести сполуки, які містять відповідну Z-A-B групу. Якщо $Z=CONH$, то можуть застосовуватися стандартні способи сполучення пептидів із відповідним аміном, такі як реакція складного ефіру із реагентом алюмінія, похідного із аміну. Якщо $Z=COCH_2$, то формування хлорангідриду кислоти за допомогою стандартних способів може бути наслідком додавання відповідного реагенту цинка. Група R^{1a} на кільці тiazолу може оброблятися, що приводить до появи великої кількості різних груп. Наприклад, коли партнером у циклізації використовують тiosечовину, тоді отримують 2-амінотiazол. Ця аміногрупа може бути легко діазотованою та заміщеною відповідним галідом міді, що дає 2-галотiazол. Атом галогену можна потім легко заміщувати на будь-який атом з групи: атом карбону, атом нітрогену, атом кисню та нуклеофіли сульфуру, що приводить до отримання великої кількості алкілів, арилів, гетероатомів та гетероциклічних похідних групи R^{1a} .

Сполуки тiazолу даного винаходу, де Z являє собою $-CONH-$ можна отримати як наведено у схемі 15. Відповідно заміщений амін ($D-ENH_2$) ацилюють із етилоксалілхлоридом. Отриманий у результаті амід можна перетворити у тiazол за допомогою способів, описаних або Данкі(Duncia) (J Org Chem 1991, 2395 - 2400) або Томасом(Thomas) (Synthesis 1993, 767 - 768, 1993). Амід можна спочатку перетворити у хлористий іміноіл і за допомогою реакції із NaN_3 сформувати 5-карбоетокситетразол (J Org Chem 1993, 58, 32 - 35 Bioorg & Med Chem Lett 1998, 8, 1015 - 1020). 5-карбоетокситетразол потім сполучають із відповідним аміном ($BANH_2$) за допомогою способу, описаного Вейнребом(Weinreb) (Tetr Lett 1977, 48, 4171 - 4174). Заключний етап зняття захисту, який вже попередньо описаний, дає на виході бажаний продукт.



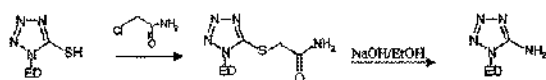
Сполуки тiazолу даного винаходу, де Z являє собою $-CO-$ можна також отримати через хлористий іміноіл [Chem Ber 1961, 94, 1116 та J. Org Chem 1976, 41, 1073] використовуючи відповідно заміщений хлористий ацил як початковий матеріал. Кетон-зв'язувач може бути редукованим до сполук, де Z являє собою алкіл.

Сполуки тiazолу даного винаходу, де Z являє собою $-SO_2NH-$, $-S-$, $-S(O)$, SO_2- можна також отримати як наводиться у схемі 16. Відповідно заміщений тiosціанат вступає у реакцію із азидом натрію, що дає 5-тіотетразол [J Org Chem 1967, 32, 3580 - 3592]. Тіо-сполуку можна алкілювати [J Org Chem 1978, 43, 1197 - 1200], а потім окиснювати до сульфоксиду або сульфону. Тіо-сполуку можна також перетворити у хлористий сульфоніл, піддавати реакції із аміном, що дає бажаний сульфонамід. Сполуки тiazолу даного винаходу, у яких Z являє собою $-O-$ можна отримати способом, подібним до того, що наведений у схемі 16 шляхом використання відповідно заміщеного ізоціанату як початкового матеріалу.



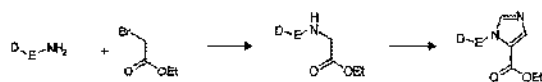
Сполуки тiazолу даного винаходу, у яких Z являє собою $-NH-$, $-NHCO-$, $-NHCO_2-$ можна отримати із 5-амінотетразолу, який виготовляють за допомогою перегрупування Смейлза(Smiles Rearrangement), як наводиться у схемі 17. Тіо-сполуку, виготовлену як описано у схемі 3, алкілюють із 2-хлороацетамідом. Отриману у результаті сполуку потім нагрівають з оберненим охолодженням у етанольному гідроксиді натрія, що дає відповідний 5-аміно-тетразол [Chem Pharm Bull, 1991, 39, 3331 - 3334]. Отриманий у результаті 5-аміно-тетразол можна потім алкілювати або ацилювати, що приводить до формування бажаних продуктів.

Схема 17



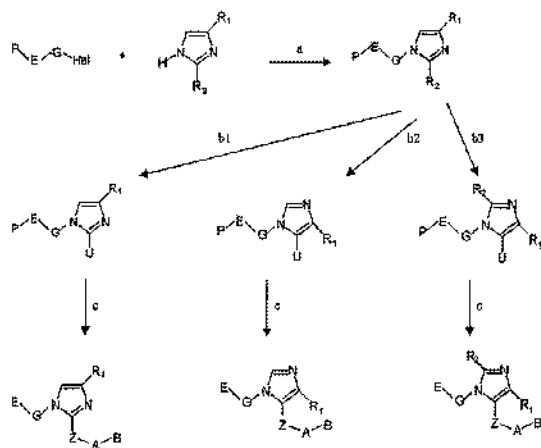
N-зв'язане імідазольне кільце M можна синтезувати шляхом послідовних дій, наведених у схемі 18. Алкілювання D-E-NH₂ із 2-бромоетилацетатом у наслідок реакції із реагентом Гольда (Gold) у присутності основи, такої як NaOMe або LDA, приводить до формування імідазольного кільця M.

Схема 18



Додаткові похідні імідазолу можна отримати за допомогою загальних методик, які наведені у схемі 18a. Тут, Р являє собою захисну групу для аміногрупи, Е є заміщеною групою або групами. G являє собою ароматичне кільце зі структурою (шість, шість-шість або п'ять-шість кільце). R₁ та/або R₂ являють собою гідроген, заміщену групу алкілу, або чи V чи попередник сполуки (CH₂)_nV. V являє собою нітрогрупу, аміногрупу, тіогрупу, оксигрупу, сульфон, складний ефір сульфокислоти, сульфоксид, складний ефір, кислоту або галогенід, n має значення 0 або 1. U являє собою альдегід, складний ефір, кислоту, амід, аміногрупу, тіол, оксигрупу, сульфокислоту, складний ефір сульфокислоти, хлористий сульфоніл або галогенметил. Групи Z, A та B є подібними до тих, що описані для формули I.

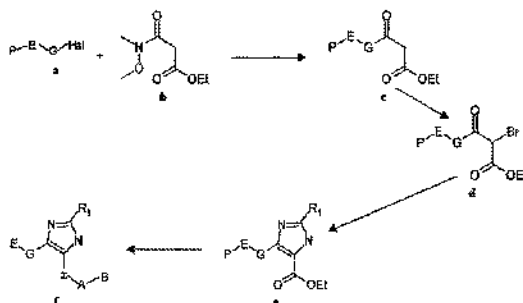
Схема 18a



Загальну методику отримання похідних 2, 4, 5-тризаміщеного або 4,5-дизаміщеного імідазолу наведено у схемі 18b. Початковий складний ефір 6 можна отримати ацилюванням N,O-диметилгідроксиаміну із хлористим малонілом етилу. Після металювання із реагентом літію, сполука а може вступати у реакцію зі сполукою б, що дає сполуку с. Сполуку с можна також отримати безпосередньо шляхом реакції сполучення а із реагентом цинку хлористого малонілу етилу. Сполуку с можна піддати бромованню NBS, що приводить до формування сполуки д, яка може вступати

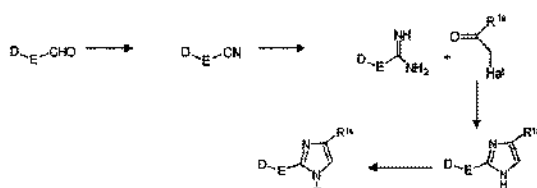
у реакцію із надлишками NH₃ та R₁CO₂H, що приносить сполуку е. Групу складного ефіру у сполуці е можна перетворити до інших функціональних груп, які надалі можуть вступати у реакцію, що дасть сполуку ф.

Схема 18b



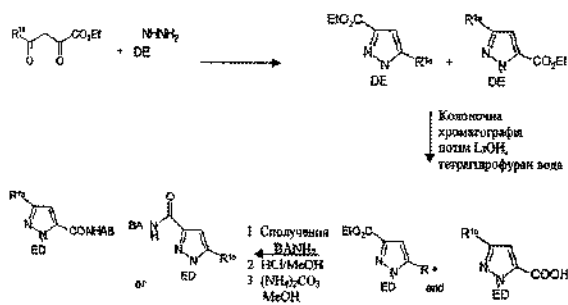
Загальну методику отримання C-зв'язаного імідазольного кільця M наведено у схемі 19. Альдегід D-E-CHO зі схеми I можна перетворити у ціано-сполуку за допомогою введення гідроксиаміну та потім зневоднення за допомогою POCl₃. Амідин можна отримати із ціано-сполуки за допомогою реакції Піннера (Pinner), після чого його циклізують і альфа-гало складним ефіром, кетоном або альдепдом, що приводить до формування імідазольного кільця M.

Схема 19



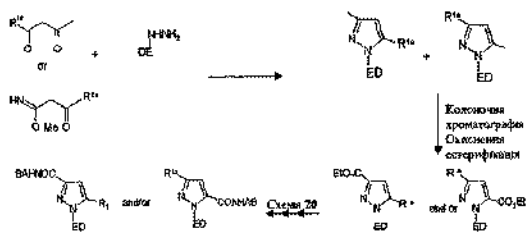
Піразольне кільце M загальної формули I, таке як ті, що описані у схемі 1, можна отримати за допомогою конденсування відповідно заміщеного піразину із різними дикетонами складними ефірами. Конденсування цього типу сполук звичайно приводить до суміші регоізомерів піразолу, які можна ефективно розділити за допомогою колоночної сілікагель-хроматографії (схема 20). Гідроліз складних ефірів у наслідок сполучення із відповідним аміном може дати бажану проміжну сполуку амід. Різні замісники на піразолі можуть бути потім оброблені, що приводить до отримання бензо-, гетероциклічних та біциклічних сполук.

Схема 20



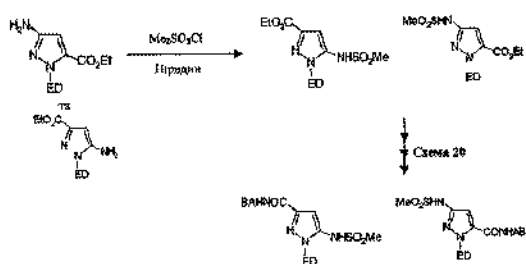
Якщо вищенаведену методику застосувати до дикето-похідних, то також отримаємо суміш регіоізомерів піразолу. Надалі їх можна оброблювати, що приводить до сполук формули I, як показано на схемі 21

Схема 21



Якщо для конденсувань піразинів відповідним піразолом використовують кетоніміди, отримують регіопродукти приєднання аміно складних ефірів. Перетворення цих проміжних сполук до кінцевих сполук формули I можна потім виконати за допомогою захисту функціональних аміногруп із відповідними групами захисту, які загальновідомі у галузі органічного синтезу або за допомогою процедури утворення похідних (наприклад, сульфонамідів), потім у результаті загальної стратегії синтезу отримати сполуки даного винаходу

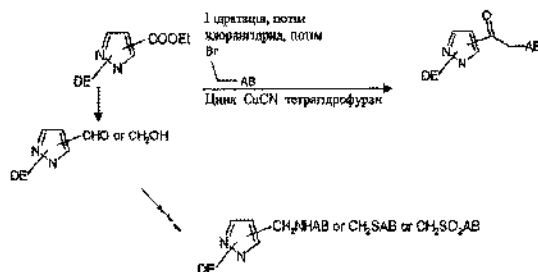
Схема 22



Проміжне складного ефіру піразолу можна надалі оброблювати за мінокислою методикою, яка описана Кнохелем та інш (Knöchel et al), що приводить до утворення кетонів (схема 23). У іншому варіанті складний ефір може бути редукованим або до спирту або до альдегиду, за допомогою способів відомих у галузі органічного синтезу, а саме, або скорочене амінування із відповідним аміном, що приводить до алкіламіну, або за допомогою перетворення спирта у залишкову групу,

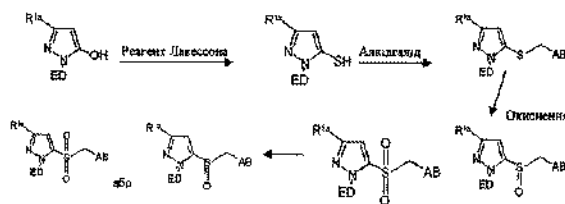
яка у свою чергу може бути заміщеною декількома нуклеофілами, що приводить до проміжних сполук, з яких при подальшій обробці отримують сполуки даного винаходу

Схема 23



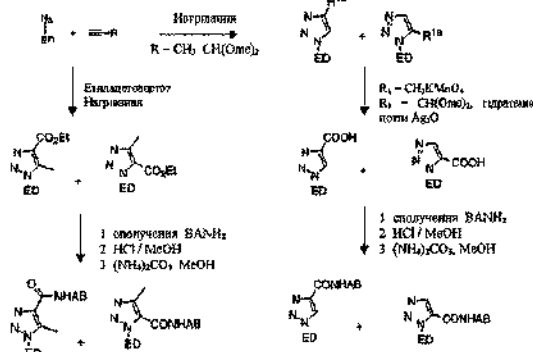
Тіо-сполуки, такі як ті, що описані у схемі 24, можна легко отримати за допомогою перетворення 5-гідроксипіразолу у його тіол шляхом введення із реагентом Лавессона (Lawesson) у киплячий толуол

Схема 24



Сполуки даного винаходу, у яких піразольне кільце М заміщують 1,2,3-тріазолом, можна отримати як наведено у схемі 25

Схема 25



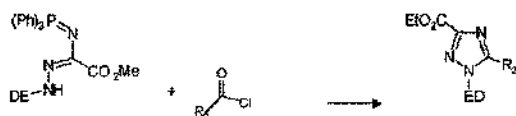
Сполуки даного винаходу, у яких кільце М являє собою 1,2,3-тріазол, можна легко отримати, використовуючи методику Хьюсена та інш (Huisgen et al) (Liebigs Ann Chem 19672, 653, 105) за допомогою циклічного додавання різновидів нїтрилімінів (похідних від оброблювання тріетиламіну та хлоргідрозону) та відповідної амбідентної сполуки нїтрилу, як у схемі 26

Схема 26



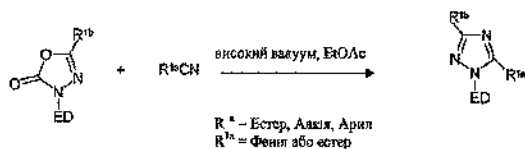
Ця методика забезпечує широкий спектр 1,2,4-триазолів у різних заміщеннях вихідних сполук у позиціях 1, 3 та 5. У іншому варіанті 1,2,4-триазол можна також отримати за методикою Зеккі та інш (Zecchi et al) (Synthesis 1986, 9, 772) через аза-конденсування Wittig (схема 27)

Схема 27



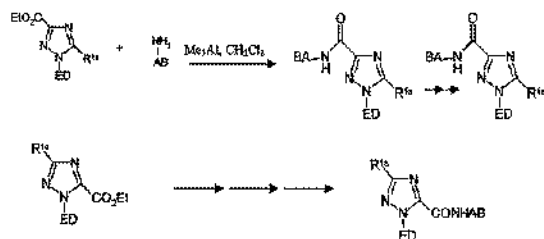
У іншому варіанті 1,2,4-триазол можна також отримати за методикою Сойера та інш (Sauer et al) (Tetr Lett 1968, 325) шляхом фотолізу циклічного карбонату із відповідним нїтрилом (схема 28)

Схема 28



Для сполук даного винаходу складні ефіри можуть перетворюватися у проміжні сполуки амідів за методикою Вейнреба (Weinreb), тобто конденсація відповідного комплексу аміна алюмінію складним ефіром (схема 29)

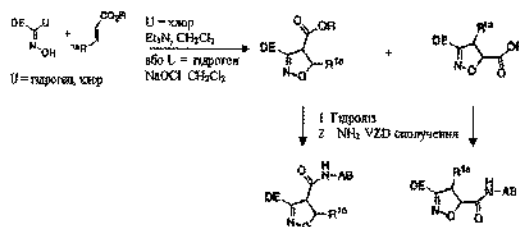
Схема 29



Ізоксазолінове кільце М формули I, у якому 4 та 5 позиції є заміщеними, отримують за методикою 1,3-дипольного циклододавання, яка наведена у схемі 31. Якщо відповідний хлористий бензгідроксиміноіл або гетероциклічний оксиміноіл-хлорид або оксим піддають реакції згідно правил 1,3-дипольного додавання із відповідним 1,2-дизаміщеним олефіном, у вигляді амбідентної сполуки, то отримують регіоізмери. Розділення регіоізомерів, отриманих у наслідок виконання послідовності реакцій, що були попередньо описані, за допомогою колоночної хроматографії, приносить декілька варіантів сполук. Оптичноактивні ізоксазоліни можна також отримати за допомогою

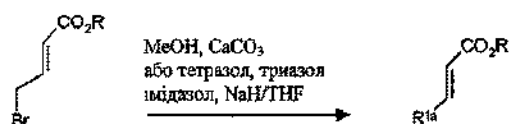
ферментного розкладання на регіоізомеричні складні ефіри, або за допомогою використання відповідних хіральних допоміжних сполук на амбідентній сполуці, як це описано Ольссоном та інш (Olsson et al) (J Org Chem 1988, 53, 2468)

Схема 30



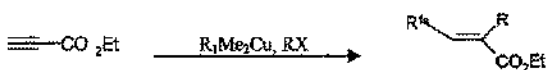
У випадку сполук загальної формули I, у якій Z являє собою амід, спосіб циклододавання, описаний у схемі 30, застосовують на відповідно заміщеному складному ефірі кротонової кислоти. Складний ефір кротонової кислоти можна отримати із комерційних джерел або можна отримати із етил-4-бромкротонату за допомогою реакції нуклеофільного заміщення, показаних на схемі 31

Схема 31



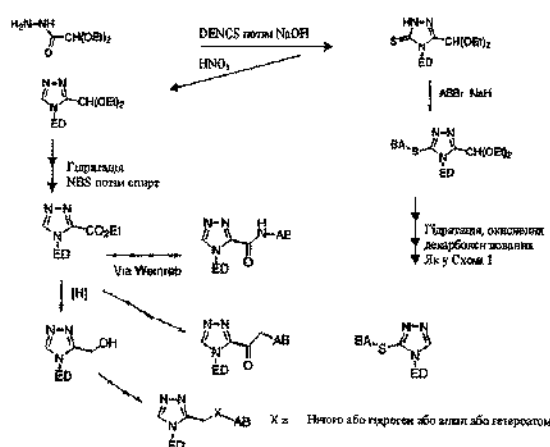
Тризаміщені олефіни, у вигляді амбідентних сполук, можна отримати із етилпропілату шляхом обробки міднокислими сполуками (схема 32) у відповідності зі способом, описаним Дезлонгчемпсом та інш (Deslongchamps et al) (Synlett 1994, 660)

Схема 32



Сполуки цього винаходу із 1,3,4-триазольним кільцем М можна легко отримати за допомогою методики Модерхака та інш (Moderhack et al) (J Prakt Chem 1966, 338, 169), як показано у схемі 33

Схема 33



Ця реакція включає конденсацію карбазиду із відповідно заміщеним тіоізоціанатом, який є комерційно доступним, що приводить до отримання похідного циклічної тіосечовини, як було попередньо описано. Реакції алкілювання або нуклеофільного заміщення на тіо похідному, у результаті приносять похідне тіоалкілу або тіоарилу, які надалі можна гідролізувати, окиснювати та декарбоксилувати, що приводить до утворення похідного 5-Н-2-тіо-тріазолу, який можна ефективно перетворити у сполуки даного винаходу. У іншому варіанті, похідне тіоносечовини можна окиснювати безпосередньо до 2-Н-тріазолу, який надалі можна перетворити у складний ефір і потім піддавати різним вищезазначеним реакціям, що приводить до отримання сполук даного винаходу. Складні ефіри можна також перетворити до аміну шляхом перегрупування Хофмана (Hoffmann) і ця методика забезпечує різні аналоги, подібні до попередньо наведених. Похідне циклічної тіоносечовини можна окиснювати до хлористого сульфону, за допомогою попередньо наведених способів. Це, у свою чергу, може забезпечити сульфонаміди, показані на схемі 34.

Схема 34

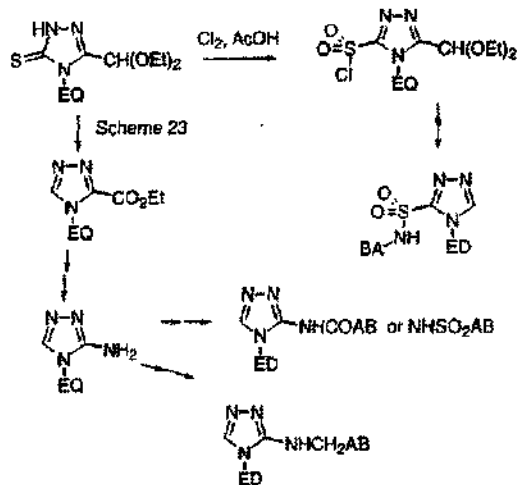


Схема 35 описує загальних синтез піразолів,

які мають тіо-похідні та окиснені сульфур-похідні. Відповідно заміщений амин алкілюють етиловим бромацетатом і гідролізують до похідного гліцину. Одержання N-нітрозосполуки легко досягти нітрированием натрієм (J Chem Soc 1935, 899). Циклізацію до синдону, використовуючи ангідрид оцтової кислоти (J Chem Soc 1935, 899), проводили після введення одиниці сульфиду використовуючи сульфоксид як розчинник та ацетилхлорид як активуючий реагент (Tetr 1974, 30, 409). Фотолітичне очищення синдону проводили у присутності ацетиленової сполуки тризамщеного піразолу як головного регоізомеру (Chem Ber 1979, 772, 1206). Це можна виконати так, як це описано нижче, у результаті чого отримують кінцеві сполуки, які містять сульфідні, сульфоксидні або сульфононі складові частини.

Схема 35

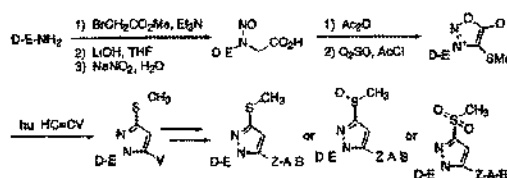
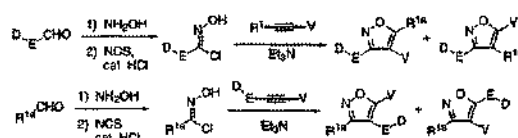


Схема 36 показує варіант можливого способу ізоксазолінів. Заміщені бензальдегіди вступають у реакцію із оксаміном, потім їх хлорують, що у результаті дає хлористий гідроксімінол у відповідності із методикою (J Org Chem 1980, 45, 3916). Одержання нітрилоксида у лабораторних умовах із триетиламіном та циклододавання заміщеного алкіну, дає суміш регоізомеричних ізоксазолів, як наведено у праці Каваками (H Kawakami) (Chem Lett 1987, 1, 85). Дизаміщений алкін одержують за рахунок нуклеофільного впливу аніонів алкінілу на електрофіли, як це наведено у праці Джангхейма та інш (Jungheim et al) (J Org Chem 1987, 57, 4007).

У іншому варіанті, можна виготовити хлористий гідроксімінол R^{1a} частини і після цього провести його реакцію із відповідно заміщеним алкіном, що дасть інший набір регоізомеричних ізоксазолів, які можна розділити за допомогою хроматографії.

Схема 36

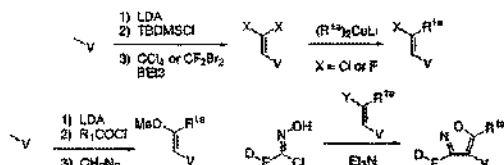


Альтернативну методику, за якою виготовляють тільки один регоізомер, описують у схемі 37. Метильована форма сполуки V може бути депротонованою та сілільованою. Хлорування тетрафлорометаном або флуорування дифлуородибромометаном під каталізом триетилборану дає подвоєну дигалогенну сполуку, як наведено у праці Сігмото (Sugimoto) (Chem Lett 1991, 1319). Додавання - випучення міднокислого проміжного кон'югата дає бажаний алкен, як наведено у праці Хардінга (Harding) (J Org Chem 1978,

43, 3874)

У іншому варіанті, можна за допомогою реакції ацилата із хлорангідридом, як описано у праці Ендрюса (Andrews) (Tetr Lett 1991, 7731), сформулювати кетон, з якого за допомогою діазометану отримати енольний складний ефір. Кожна з цих сполук може вступати у реакцію із хлористим гідроксиміном у присутності триетиламіну, що дає один репоізомеричний ізоксазол, як показано у праці Стівенса (Stevens) (Tetr Lett 1984, 4587)

Схема 37



Синтез, у якому ядром замісника R^{1a} є CH_2-R^1 , показано на схемі 38. Після введення із LDA, вихідний матеріал у вигляді кетону вступає у реакцію із $PhSSO_2Ph$, що давало фенілтіольну сполуку, реакція якої із гідразином у оцтовій кислоті приводила до формування похідного піразолу. Складний ефір піразолу вступає у реакцію з аміном або аніліном (до якого попередньо вводили $AlMe_3$), що забезпечувало формування аміду. Окиснювання сульфоксиду за допомогою mCPBA дає відповідний сульфон. Депротонування сульфону основою за рахунок уловлювання електрофілом ($E-X$) і введення із SmI_2 , забезпечує отримання бажаної сполуки після зняття захисту.

Схема 38

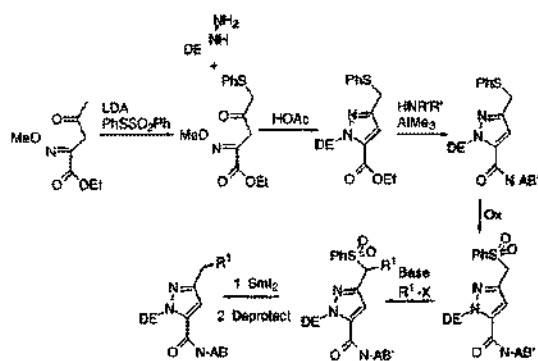


Схема 39 показує інші способи синтезу для $R^{1a}=CH_2R^1$ або COR^1 . Захист гідроксильної групи галогідним бензилом та введення з основою та $CO(CO_2Et)_2$ дає трикарбонільну сполуку. Нагрівання з оберненим охолодженням із $NH_2OMe \cdot HCl$ у піридині та етанолі у присутності молекулярного сита (розмір комірки 3 ангстрєми) дає оксим. Циклювання оксиму D-E-NHNH₂ забезпечує отримання піразолу, який може бути перетвореним у відповідний амід за допомогою аміну або аніліну (попередньо активовані $AlMe_3$). Дебензилування за допомогою каталітичної гідрогенізації забезпечує отримання спирту. Спирт перетворюють у тозилат за допомогою $TsCl$ після заміщення нуклеофілом, що забезпечує бажану сполуку.

Спирт можна також окиснювати у відповідний альдегід або кислоту, або надалі конвертувати до складного ефіру або аміду.

Схема 39

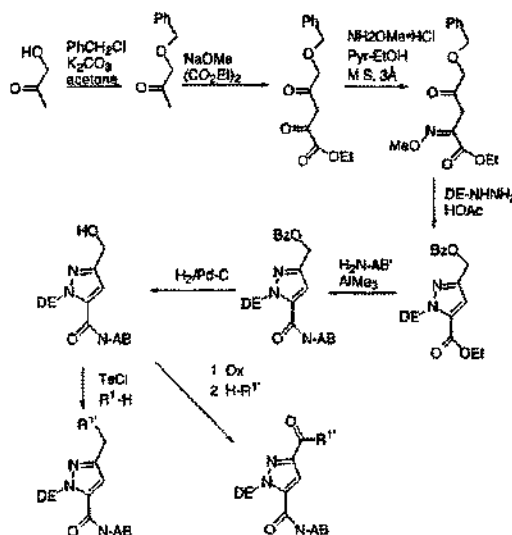


Схема 40 показує синтез піразольного кільця із групою хлориду. Хлорування початкового матеріалу піразолу, попередньо отриманого у схемі 2а, сполукою NCS , формують хлоропіразол. Хлоропіразол може реагувати із аніліном у присутності $AlMe_3$, після амінування яке описано у схемі 2а, що дає бажаний продукт.

Схема 40

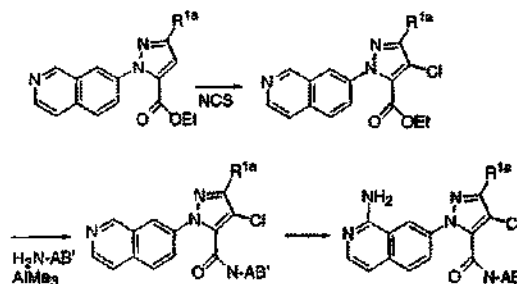
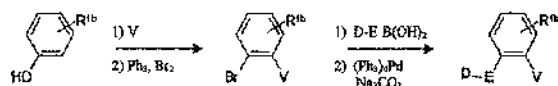


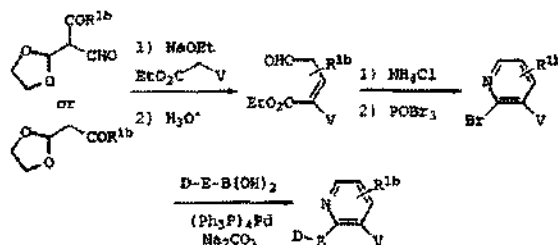
Схема 41 описує синтез сполук, у яких M являє собою бензольне кільце та V являє собою нп-групу, захищену сульфонамідом або групою складного ефіру та попередником групи Z формули I. Групу V розміщують або на відповідно заміщеному фенолі або за допомогою нп-ування, як це наведено у праці Порієра та інш (Poirier et al, Tetrahedron 1989, 45(5), 1415), сульфонілювання як це наведено у праці Кузнецова (Kuznetsov, Akad Nauk SSSR Ser Khim 1990, 8, 1888) або карбоксилювання за працею Сарторі та інш (Sartori et al, Synthesis 1988, 10, 763). Бромовання трифенілфосфіном та броміном (J Am Chem Soc 1984, 86, 964) дає бажаний бромід. Сполучення Судзукі (Suzuki) із відповідною бромистою кислотою забезпечує бажаний заміщений піридин.

Схема 41



Схеми 42 - 45 описують синтез сполук, у яких М являє собою піридин. Кожна схема являє собою окремий заміщений зразок для піридинового кільця. У схемі 42 відповідно заміщений альдегід піддають осново-каталізованому конденсуванню із активованим складним ефіром, що дає після зняття захисту бажаний альдегід. Нагрівання з оберненим охолодженням із хлористим амонієм, як це наведено у праці Дорноу та інш (Chem Ber 1956, 89, 876) забезпечує піридинол, який бромують із POBr_3 (Tjeenk et al Rec Trav Chim 1948, 67, 380), що дає бажаний 2-бромопіридин.

Схема 42



Введення відповідно заміщеного 5-етоксиоксазолу із алкеном, як наведено у праці Кондратьєвої та інш (Kondrat'eva et al, Dokl Akad Nauk SSSR 1965, 164, 816), забезпечує піридин із V замісником у пара-позиції. Бромовання у 3-позиції, як наведено у праці ван дер Доуза та Хертора (van der Does and Hertog, Rec Trav Chim Pays-Bas 1965, 84, 951) у наслідок паладіум-каталізованого сполучення бромистою кислотою забезпечує бажаний заміщений піридин.

Схема 43

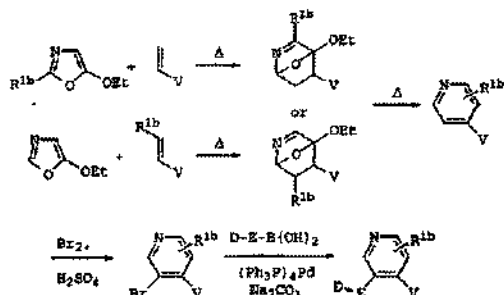


Схема 44 описує синтез зразка на піридино-вому кільці із потрібним заміщенням. Відповідну трикарбонілову сполуку, яку можна отримати за способом, що описаний у схемі 42, вводять із хлористим амонієм, що приводить до формування піридинолу, який пізніше піддають бромованню. Паладіум-каталізоване сполучення бромистою кислотою забезпечує бажаний заміщений піридин.

Схема 44

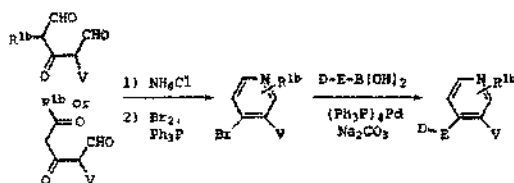
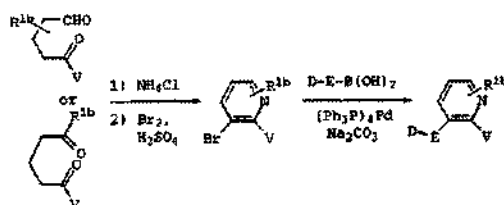


Схема 45 дає відповідно заміщену дикарбонілову сполуку, хімічні складні якої демонструються у схемах 42 та 44, яка вступає у реакцію із хлористим амонієм.

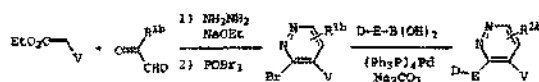
Бромовання дає 3-бромопіридин, який під час паладіум-каталізованого сполучення забезпечує бажаний заміщений піридин.

Схема 45



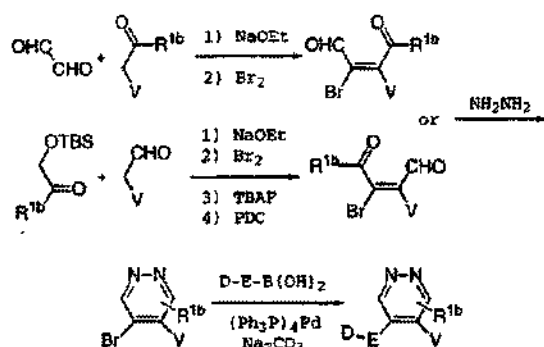
Схеми 46 - 48 описують синтез сполук, у яких М являє собою піридазин. Кожна схема являє собою окремий заміщений зразок для піридинового кільця. У схемі 46 активований складний ефір вступає у реакцію із відповідно заміщеним альфа-кетом альдегідом, як наведено у праці Шмідта та Друйа (Schmidt and Druey, Helv Chim Acta 1954, 37, 134 and 1467). Конверсія до бромиду використовуючи POBr_3 та паладіум-каталізоване сполучення забезпечує бажаний заміщений піридазин.

Схема 46



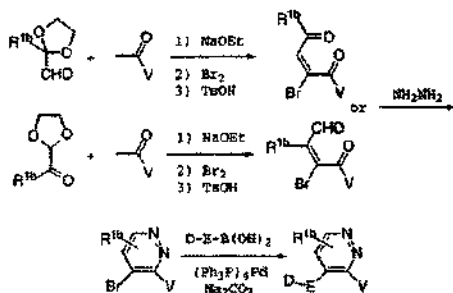
У схемі 47, гліоксаль може реагувати із активованим кетоном при основних умовах, та бажаний кетоальдегід отримують у результаті послідовного бромовання/дегібробромовання. У іншому варіанті захищений альдегід може реагувати із активованим альдегідом, піддаватися бромованню/дегібробромованню, зняттю захисту та окиснюванню, що дає репоізомерний кетоальдегід. Циклізація, як наведено у праці Спріо та Мадоніа (Sprio and Madonia, Ann Chim 1958, 48, 1316) із піразином у наслідок паладіум-каталізованого сполучення забезпечує бажаний заміщений піридин.

Схема 47



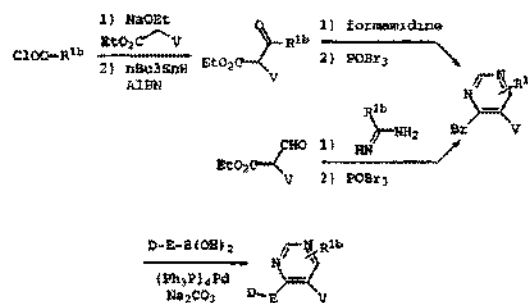
За аналогією зі схемою 47, у схемі 48, альдегід може вступати у реакцію із активованим кетоном при основних умовах, та бажаний дикетон отримують у результаті бромовання, деїдробромовання та зняття захисту. У іншому варіанті репоізомерний кетон може включатися за допомогою подібної послідовності реакцій для отримання ізомерного кетоальдегиду. Реакція із пдразиним у наслідок паладіум-каталізованого сполучення забезпечує бажаний заміщений піримідин.

Схема 48



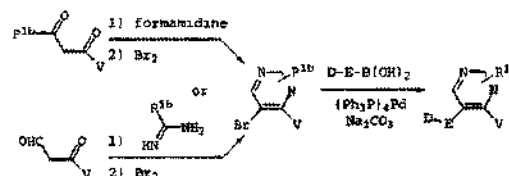
Схеми 49 та 50 описують синтез сполук, у яких М являє собою піримідин. Кожна схема являє собою окремий заміщений зразок для піримідинового кільця. У схемі 49 конденсування відповідно заміщеного хлорангідриду та активованого складного ефіру у наслідок сполучення редукції за допомогою гідріда опова (Mogya et al. J. Org. Chem. 1986, 51, 4708) дає бажану 1,4-дикарбонілову сполуку. Циклізація формамідном або заміщеним амідном у наслідок бромовання дає бажаний репоізомерний піримідин. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує бажаний заміщений піримідин.

Схема 49



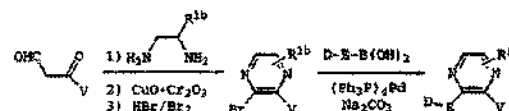
Використовуючи подібний хімічний склад, схема 50 показує як амідин може бути конденсованим сполукою 1,3-дикарбоніла та відповідно бромованим у 5-й позиції (J. Het. Chem. 1973, 10, 153), що дає особливий репоізомерний бромопіримідин. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує бажаний заміщений піримідин.

Схема 50



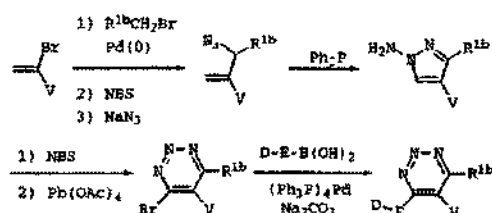
Циклізація відповідно заміщеного 1,2-діаміну (Chimia 1967, 21, 510) використовуючи кетоальдегід, однаковий з тим що наведено у схемі 50, у наслідок ароматизації (Helv. Chim. Acta 1967, 50, 1734) репоізомерну суміш піразинів, як наводиться на схемі 51. Бромовання солі гідроброміду дає на виході проміжне для етапу паладіум-каталізованого сполучення, який повторюють як було зазначено вище.

Схема 51



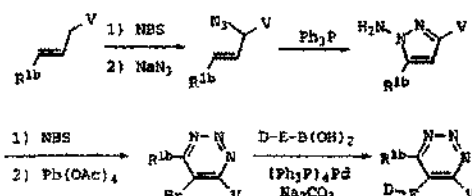
Схеми 52 та 53 описують синтез сполук, у яких М являє собою 1,2,3-триазин. У схемі 52 бромистий вініл сполучають паладієм із молекулою, яка вміщує замісний R^{1b}. Аларове бромовання у наслідок заміщення азида забезпечує циклізацію попередньої сполуки. Трифенілфосфін - проміжна циклізація (J. Org. Chem. 1990, 55, 4724) дає 1-амінопіразол, який пізніше бромують N-бромосукцимідом. Проміжне перегрупування тетраацетату свинцю, як наведено у праці Ноунхойфера та інш. (Neunhoeffer et al., Ann. 1985, 1732), забезпечує репоізомерний 1,2,3-триазин. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує заміщений триазин.

Схема 52



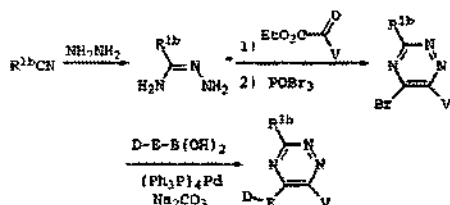
У схемі 53 алкен є алільно бромованим та бромід є заміщеним, що дає репоізомер азида у схемі 52. Після послідовності реакцій, подібної до тої, що наведена вище, циклізація забезпечує 1-амінопіразол. Бромовання у наслідок проміжного перегрупування тетраацетата свинцю дає 1,2,3-триазин. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує заміщений триазин.

Схема 53



Схеми 54 та 55 описують синтез сполук, у яких М являє собою 1,2,4-триазин. У схемі 54 нїтрил конвертують використовуючи гідразин, що дає гідразон, який конденсують α-кето-складним ефіром, що дає амідразон, як наведено у праці Поудлера та Лі (Paudler and Lee, J. Org. Chem. 1971, 36, 3921). Бромовання, як наведено у праці Ріковски та ван дер Пласа (Rykowski and van der Plas, J. Org. Chem. 1987, 52, 71), у наслідок паладіум-каталізованого сполучення забезпечує заміщений триазин.

Схема 54



У схемі 55 для того, щоб досягти протилежного репоізомеру, реакцію з наведеної вище схеми модифікують за допомогою заміщення захищеного α-кето-складного ефіру. Це дозволяє більш нуклеофільному нітрогену впливати на функціональні групи складного ефіру закріплюючи склад протилежного репоізомеру. Зняття захисту та термальна циклізація дає триазинон, який бромують як наведено вище. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує інший бажаний 1,2,4-триазин.

Схема 55

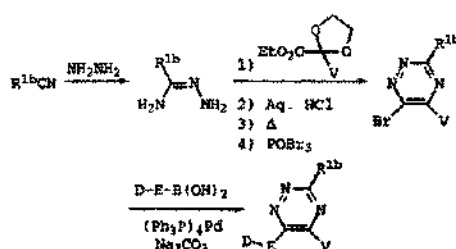
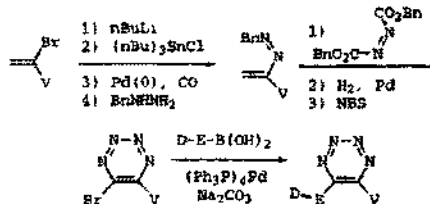


Схема 56 описує синтез сполук, у яких М являє собою 1,2,3,4-триазин. Окиснювання літієм бромистого вінілу, трансметалювання оловом, карбонілювання каталізоване паладієм та утворення гідразону забезпечують дієн для послідовності реакції Дієлса-Альдера (), яка наведена у праці Карбоні та Ліндсея (). Реакція із дибензіловим азодикарбоксилатом у наслідок каталітичного гідрогенування приводить до утворення дебензілату та декарбоксилату, які після бромовання дають бажаний 1,2,3,4-тетразин. Паладіум-каталізоване сполучення забезпечує бажане заміщення.

Схема 56



Сполуки даного винаходу, у яких В являє собою або карбоциклічний або гетероциклічний залишок, як визначено формулою I, сполучають із А, як наведено взагалі та у особливому прикладі за схемою 57, або обидва А та В можуть бути заміщеними O - 2 R⁴. W визначають як відповідно захищений нітроген, такий NO₂ як або NHBOC, захищений сульфур такий як S-tBu або SMOM, або складний ефір метилу. Обмін галоген - метал бромину у бромованні н-бутиллітієм, припинення реакції триізопрілборатом та кислотний гідроліз дають потрібну бромисту кислоту, В'-В(OH)₂. Елемент блока W-A-Br може бути також приєднаним до кільця М перед реакцією сполучення Судзуки. Зняття захисту може забезпечити бажаний закінчений елемент блока.

Схема 57

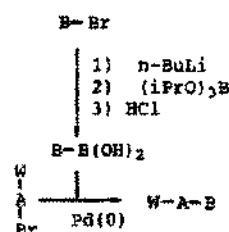
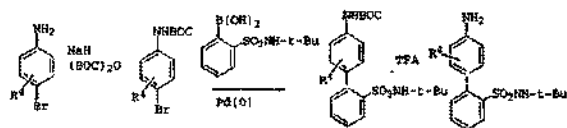


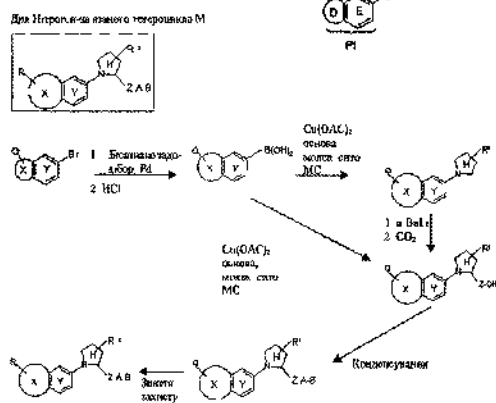
Схема 58 описує звичайний приклад, у якому елемент блоку А-В може бути отриманим за допомогою приєднання до кільця М 4-Бромоеанілін може бути захищеним як Вос-похідне сполученням із 2-(т-бутиламіно)сульфонілфенілбромистою кислотою під умовами Судзуки(Suzuki) 2-(т-бутиламіно)сульфонілфенілбромисту кислоту можна отримати за допомогою способу, описаного у праці Рівєро(Rivero, Bioorg Med Chem, Lett, 1994, 189) Зняття захисту TFA може забезпечити амінобіфенільну сполуку Амінобіфеніль може бути потім сполученим із структурами центральної частини кільця, як описано нижче

Схема 58



Для N-заміщених гетероциклів схема 59 показує як можна отримати бромисту кислоту за допомогою стандартної методики, описаної у літературі [Ishiyama, T, Murata, M, Miyaura, N, J Org Chem 1985, 60, 7508 – 7510] Сполучення активізованого міддю зв'язку C-N бромистої кислоти та гетероциклу можна виконати як описано у роботі(Lam, P Y S, et al, Tet Lett 1998, 39, 2941 - 2944) Краще як початковий бор використовувати бороксин або вільний борат Отриману у результаті кислоту можна конденсувати групою Н-А-В' і після зняття захисту отримати на виході бажаний продукт

Схема 59

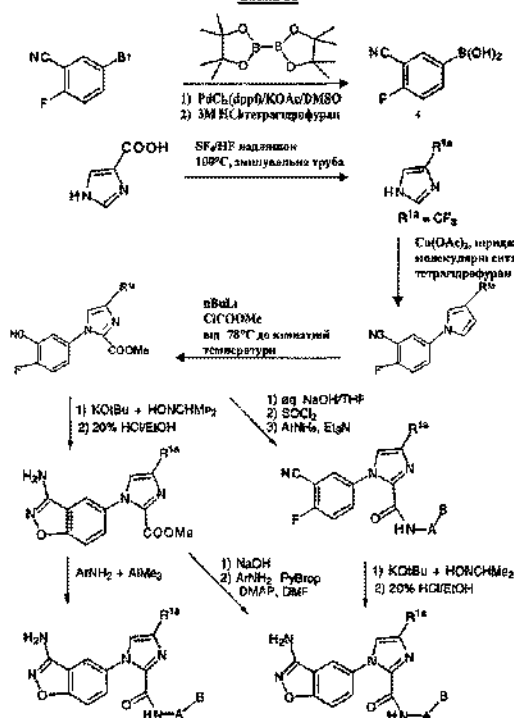


Шлях синтезу для отримання похідних амінобензізоксазолу із центром у вигляді імідазолу наводиться у схемі 60 Паладій(0)-каталізована реакція перехресного сполучення алкоксидиборо(диборат пінакону) із гапоареном [дивись, Ishiyama, T, Murata, M, Miyaura, N, J Org Chem 1985, 60, 7508 – 7510] приносить похідне арилборату, яке можна гідролізувати із 4М хлорної кислоти(10 еквівалентів) у мінімальній кількості тетрагідрофурану при кімнатній температурі, що дає арилбромисту кислоту 4-імідазолкарбонову кислоту можна перетворити у трифлуорометилімідазол за допомогою реакції із(3 еквіваленти) та(7 5 еквівалентів) у посуді для змішування при

температурі 40°C Паладій(0)-каталізована реакція сполучення арилбромистої кислоти із 4-трифлуорометилімідазол у присутності піримідину(5 еквівалентів) та молекулярних сит із розміром ячійки 4 ангстрєми у тетрагідрофуранф забезпечує 1-арил-4-трифлуорометилімідазол Обробка імідазолу літеєм(введення н-бутиллітію), у наслідок гасіння реакції метилхлороформатом, може дати 1-арил-4-трифлуорометил-1Н-імідазол-5-метилкарбоксилат Нуклеофільним заміщенням флуоробензолу, попередньо змішаним трет-бутоксидом калію та оксимом ацетону, у наслідок введення 20% хлорної кислоти у етанолі, можна сформувати 1-амінобензізоксазол-4-

трифлуорометил-1Н-імідазол-5-метилкарбоксилат Складний ефір можна потім перетворити у амід за допомогою реакції сполучення Вейнреба У іншому варіанті, після омилювання складного ефіру у водному розчині NaOH у тетрагідрофурані, отриману у результаті кислоту можна перетворити у відповідний хлорангідрид карбонової кислоти під час введення із SOCl₂ або оксалілхлоридом, у наслідок реакції із аніліном, який вміщує о-замісник, отримують амід Таким самим чином флуоробензол можна перетворити у похідне амінобензізоксазолу за допомогою введення попередньо змішаного трет-бутоксиду калію та оксима ацетону, у наслідок реакції 20% хлорної кислоти у етанолі Складний ефір можна також омилювати у водному розчині NaOH у тетрагідрофурані, що дає кислоту, яку потім можна сполучати із аніліном, що дає амід у присутності реагенту сполучення(наприклад, PyBrop) при основних умовах

Схема 60



О-флуоробензонтрил із центром у вигляді імідазолу можна перетворити у похідні 1-

амінохіназолін-1Н-імідазолу за допомогою введення солі формамідину у пиридин та етанол (схема 61)

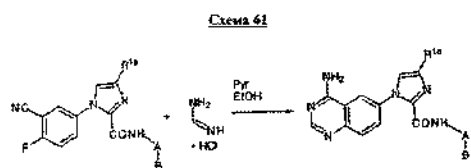
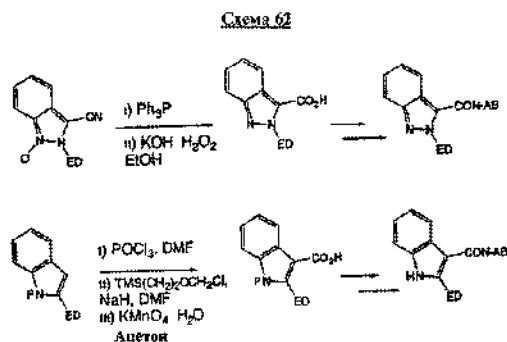


Схема 62 зображує одержання похідних із біциклічним центром, що приводять до сполук із центром у вигляді індазолу або індолу. Сполуки цього загального типу можна отримати за способом, наведеним у роботі Chem Ber (1926) 35 - 359. Піразол N-оксид можна редукувати за допомогою будь-якого з багатьох відомих способів, включаючи трифенілфосфін у нагрітому із оберненим охолодженням толуолі, у наслідок гідролізу замісника нїтрилу, що приводить до отримання карбонової кислоти із основним пероксидом гідрогену, що дає похідне індазолу, яке можна сполучати звичайним шляхом, що дає продукт індазолу. Похідне індолу можна отримати за допомогою синтезу індолу Фішера (Fisher, Org Syn Col Vol III 725) із відповідно заміщеного фенілгідрозину та ацетофенону. Подальша доробка, включаючи стандартні способи синтезу, включаючи введення групи 3-формілу, за допомогою введення POCl_3 у DMF, необов'язковий захист індолу NH сем-групою (Sem) ($\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$) та окиснення альдегду, приводить до утворення карбонової кислоти, яку тепер легко перетворити у продукт індолу.



Коли групу В визначають як X-Y, застосовують наступне описання. Групи А та В доступні або через комерційні джерела, відомі у літературі, або можуть бути легко синтезованими за допомогою адаптації стандартних методик, які відомі досвідченим фахівцям, що мають практику у галузі органічного синтезу. Потрібні реактивні функціональні групи, які додають до аналогів А та В, доступні або через комерційні джерела, відомі у літературі, або можуть бути легко синтезованими за допомогою адаптації стандартних методик, які відомі досвідченим фахівцям, що мають практику у галузі органічного синтезу. У таблиці, що наводиться нижче, даються хімічні склади потрібні для ефективного сполучення А та В.

Таблиця А: Одержання Адау, Складного ефіру, Серозини,

Сульфонамідів та сульфонамідних зв'язків поміж А та В.

Ряд №	Яка група А входить	тоді реактивним замісником Y є	що дає наступний продукт A-X-Y
1	A-NHR ¹ як замісник	ClC(O) Y	A-NR ¹ -C(O)-Y
2	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClC(O) Y	A-C(O) Y
3	A-OH як замісник	ClC(O) Y	A-O-C(O)-Y
4	A-NHR ¹ як замісник	ClC(O)-CR ² R ³ Y	A-NR ¹ -C(O)-CR ² R ³ -Y
5	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClC(O)-CR ² R ³ Y	A-C(O)-CR ² R ³ Y
6	A-OH як замісник	ClC(O) CR ² R ³ Y	A-O-C(O)-CR ² R ³ Y
7	A-NHR ¹ як замісник	ClC(O)NR ⁴ Y	A-NR ¹ -C(O) NR ⁴ Y
8	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClC(O)NR ⁴ Y	A-C(O)-NR ⁴ Y
9	A-OH як замісник	ClC(O)NR ⁴ Y	A-O-C(O)-NR ⁴ Y
10	A-NHR ¹ як замісник	ClSO ₂ Y	A-NR ¹ -SO ₂ Y
11	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClSO ₂ Y	A-SO ₂ Y
12	A-NHR ¹ як замісник	ClSO ₂ -CR ² R ³ Y	A-NR ¹ -SO ₂ -CR ² R ³ Y
13	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClSO ₂ -CR ² R ³ Y	A-SO ₂ -CR ² R ³ Y
14	A-NHR ¹ як замісник	ClSO ₂ -NR ⁴ Y	A-NR ¹ -SO ₂ -NR ⁴ Y
15	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	ClSO ₂ -NR ⁴ Y	A-SO ₂ -NR ⁴ Y
16	A-C(O)Cl	HO-Y як замісник	A-C(O)-O-Y
17	A-C(O)Cl	NHR ¹ -Y як замісник	A-C(O)-NR ¹ Y
18	A-C(O)Cl	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	A-C(O)-Y
19	A-CR ² R ³ -C(O)Cl	HO-Y як замісник	A-CR ² R ³ -C(O)-O-Y
20	A-CR ² R ³ -C(O)Cl	NHR ¹ -Y як замісник	A-CR ² R ³ -C(O)-NR ¹ Y
21	A-CR ² R ³ -C(O)Cl	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	A-CR ² R ³ -C(O)-Y
22	A-SO ₂ Cl	NHR ¹ -Y як замісник	A-SO ₂ -NR ¹ Y
23	A-SO ₂ Cl	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	A-SO ₂ Y
24	A-CR ² R ³ -SO ₂ Cl	NHR ¹ Y як замісник	A-CR ² R ³ -SO ₂ -NR ¹ Y
25	A-CR ² R ³ -SO ₂ Cl	додаєтвий NH як частину кільця або ланцюга	A-CR ² R ³ -SO ₂ -Y

Сполуки, наведені у таблиці А, можуть отримуватися у апротонних розчинниках, таких як хлорокарбон, пиридин, бензол або толуол, при температурі у діапазоні від -20°C до точки кипіння розчинника з оберненим охолодженням та з триалкіламінової основою або без неї.

Таблиця Б: Одержання метанолу зв'язків поміж А та В

Ряд №	Яка група А входить	тоді реактивним замісником Y є	що дає наступний продукт A-X-Y
1	A-C(O)Cl	BzMe ₂ Y	A-C(O)Y
2	A-CR ² R ³ -C(O)Cl	BzMe ₂ Y	A-CR ² R ³ -C(O) Y
3	A-C(O)Cl	BzMe ₂ CR ² R ³ Y	A-C(O)-CR ² R ³ Y
4	A-CR ² R ³ -C(O)Cl	BzMe ₂ CR ² R ³ Y	A-CR ² R ³ -C(O) CR ² R ³ Y

Сполучення, наведені у таблиці Б, можуть отримуватися різними способами. Реагент Грінгарда (Grignard), який потрібно для Y, отримують з галогенового аналогу Y у сухому ефірі, диметоксигетані або тетрагідрофурані при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника. Цей реагент Грінгарда може вступати у реакцію безпосередньо при дуже контрольованих умовах, щоб температура була низькою (-20°C або нижче) і з великим надлишком хлорангідриду або з каталітичним або стехіометричним комплексом бромід міді-диметилсульфід у диметилсульфіді як розчиннику або з їх варіантами. Інші допустимі способи включають трансформацію реагента Грінгарда до кадмієвого реагента та сполучення у відповідності до методики Карсона та Проута (Carson & Prout, Org Syn Col Vol 3 (1955) 601) або проміжне сполучення за допомогою $\text{Fe}(\text{acac})_3$ у відповідності до роботи Фіанданезе та інш (Fiandanesi et al, Tetr Lett, 1984, 4805), або проміжне сполучення за допомогою каталізатора магнія(II) (Cahiez & Laboue, Tetr Lett 1992, 33(31), 4437).

Таблиця С: Одержання за'яків простого ефіру та тїоефіру поміж А та В.

Рхд №	Якішо група А вишше	тоді реактивним замінником Y є	що дає наступний продукт A-X-Y
1	A-OH	Br-Y	A-O-Y
2	A-CR ⁿ CR ^m -OH	Br-Y	A-CR ⁿ CR ^m -O-Y
3	A-OH	Br-CR ⁿ CR ^m -Y	A-O-CR ⁿ CR ^m -Y
4	A-SH	Br-Y	A-S-Y
5	A-CR ⁿ CR ^m -SH	Br-Y	A-CR ⁿ CR ^m -S-Y
6	A-SH	Br-CR ⁿ CR ^m -Y	A-S-CR ⁿ CR ^m -Y

Зв'язки простого ефіру та тїоефіру, наведені у таблиці С, отримують шляхом реакції двох компонентів у полярному апротонному розчиннику, такому як ацетон, диметилформамід або диметилсульфоксид у присутності основи, такої як карбонат калія, пдрид натрія або т-ботоксид капія при температурі у діапазоні від температури навколишнього середовища до температури кипіння розчинника який використовують

Таблиця Д: Одержання -SO₂- та -SO₂- за'яків від тїоефірів Таблиці С.

Рхд №	Якішо вихідний матеріал являє собою	за його окислюють сумішшю алюміній (вогочний)оксон (Greenhalg, Synlett, (1992) 235) продукт являє собою	та його окислюють м-хлоропербензойною кислотою (Sato et al., Chem. Lett. (1992) 381) продукт являє собою
1	A-S-Y	A-SO ₂ -Y	A-SO ₂ -Y
2	A-CR ⁿ CR ^m -S-Y	A-CR ⁿ CR ^m -SO ₂ -Y	A-CR ⁿ CR ^m -SO ₂ -Y
3	A-S-CR ⁿ CR ^m -Y	A-SO ₂ -CR ⁿ CR ^m -Y	A-SO ₂ -CR ⁿ CR ^m -Y

Тїоефіри, наведені у таблиці С, використовують як придатний вихідний матеріал для отримання аналогів сульфоксидів та сульфонів, наведених у таблиці Д. Комбінація вологого алюмінія та оксон у забезпечує надійний реагент для окиснювання тїоефіру, у той час як окиснювання м-хлоропербензойною кислотою дає сульфон

Інші особливості даного винаходу стануть зрозумілими під час наступного опису прикладів реалізації, які наводяться для ілюстрації винаходу і не обмежують його застосування

Приклади

Приклад 1

1-(1'-аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-([(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол, сіль мезилату

7-Аміноізохінолін(8 26 грамів, 43 4ммоль) (J Chem Soc 1951, 2851) додають до 40 мілілітрів концентрованої соляної кислоти при температурі 0°C. Нітрит натрія (3 0 грамів, 43 4ммоль) розчинюють у 15 мілілітрів води, охолоджують до температури 0°C та додають краплями у розчин ізохіноліну. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі 0°C. Дигідрат двоохлористого олова розчинюють у 25 мілілітрах концентрованої соляної кислоти, розчин охолоджують до температури 0°C та додають краплями у розчин ізохіноліну. Реакційну суміш охолоджують у охолоджувачі протягом ночі. Наступного дня за допомогою фільтрації виділяють залишок, промивають 100 мілілітрами дуже охолодженого розсолу, після чого розчином 2 1 петролейний ефір/етиповий ефір. Коричневу тверду речовину висушують протягом ночі при динамічному вакуумі. Подвійну сіль олова ізохіноліну(9 0 грамів, 26ммоль) суспензують у 100 мілілітрах льодяної оцтової кислоти і краплями додають оксим 2,4-діоксипентаноату етилу. Реакційну суміш протягом ночі нагрівають з оберненим охолодженням

Наступного дня оцтову кислоту випаровують і до залишку додають 100 мілілітрів води, охолоджують до температури 0°C та нейтралізують бікарбонатом натрія у вигляді твердої речовини. Розчин екстагують етилацетатом (6 разів по 50мілілітрів), висушують над сульфатом натрія, та випаровують, що дає вказану у заголовку сполуку у вигляді коричневатой твердої речовини(5 15 грамів, 86% виход), яка є більш ніж на 85% репоізомером бажаного піразолу. Отриманий матеріал можна очищувати за допомогою сілікагель-флеш хроматографії, яка елюїрує із 5% метанолом у хлороформі ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 1 24(г, 3H, J=7 1Гц, OCH₂CH₃), 2 40(с, 3H, піразол CH₃), 4 24(кю, 2H, J=7 1Гц, OCH₂CH₃), 6 89(с, 1H, піразол H), 7 70(д, 1H, J=5 9Гц, H4), 7 75(дд, 1H, J=8 8Гц, J=2 2Гц, H6), 7 89(д, 1H, J=8 8Гц, H5), 8 05(д, 1H, J=2 0Гц, H7), 8 58(с, 1H, J=5 9Гц, H3), 9 29(с, 1H, 1H), Мас-спектр(ES⁺) 282 1(M+H)⁺(100%), C₃₀H₂₉N₅O₃S 539 65

До розчину 2'-трет-бутиламіносульфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іламіну(2 19 грамів, 7 19ммоль) у 100 мілілітрах безводного дихлорметану під атмосферою нітрогену краплями додавали триметилалюміній(10 9 грамів, 21 6ммоль, 2M у гексані). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Краплями додавали 1-(ізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-піразол карбоксилат етилу і реакційну суміш нагрівали до температури 40°C та перемішували протягом 15 годин. Реакцію припиняли за допомогою 50 мілілітрів 1N соляної кислоти при температурі 0°C, суміш розчинювали 50 мілілітрами води та робили основою за допомогою карбонату натрія і у вигляді твердої речовини. Фази розділювали та водну фазу екстрагували дихлорметаном(тричі по 30 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та випаровували, що дало амід(3 50 грамів, 90% вихід) у вигляді коричневої твердої речовини і достатньо чистоти для наступного етапу. Отриманий матеріал можна очищувати за допомогою сілікагель-флеш хроматографії, яка елюїрує із 5% метанолом у хлороформі. Мас-спектр (ES⁺) 556 20 (M+H)⁺ (15%), 578 21 (M+Na)⁺(100%)

N-оксид розчинювали у 100 мілілітрах безводного піридину, а хлористий тозил(1 64 грамів, 8 63ммоль) додавали трьома рівними порціями і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Піридин вилучали під зниженим тиском і до залишку додавали 45 мілілітрів етанопаміду і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Реакційну суміш лляли на поколотий лід та тверді речовини виділяли за допомогою фільтрації і висушували під вакуумом, що дало на виході 2 33 грамів (65% вихід) суміші 1-аміноізохіноліну(складає більшу частину) та 4-аміноізохіноліну (складає меншу частину) продуктів у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Мас-спектр (ES⁺) 555 22 (M+H)⁺ (100%), HRMS (FAB+) для C₃₀H₃₀N₅O₃S розраховане значення (M+H)⁺ 555 217838, знайдене значення 555 21858

До 20 мілілітрів трифлуорооцтової кислоти додавали сполуку 1-аміноізохіноліну і реакційну суміш протягом ночі нагрівали з оберненим охоло-

дженням Наступного дня розчинник вилучали під зниженим тиском і залишок робили основним водним розчином карбоната натрія, охолодженого до температури 0°C, екстрагували етипацетатом (тричі по 40 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та випаровували. Тверду речовину жовто-коричневого кольору очищували за допомогою сілікагель-флеш хроматографії, яка елюєє із 15% MeOH/CHCl₃, що дало 1.60 грамів (76% вихід) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини світложовто-коричневого кольору. Мас-спектр (ES⁺) 499.14 (M+H)⁺ (100%), HRMS (FAB⁺) для C₂₆H₂₂N₆O₃S розраховане значення (M+H)⁺ 499.155236, знайдене значення 499.153551.

Продукт потім вводили із одним еквівалентом метансульфокислоти у тетрагідрофурані. Випаровування розчинника дало Приклад 1, Мас-спектр (ES⁺) 499.0 (M+H)⁺ (100%), температура плавлення 195°C.

Приклад 2

1-(1'-аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол мезилат

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 498.0 (M+H)⁺ (100%), температура плавлення 175°C.

Приклад 3

1-(1'-аміноізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 499.0 (M+H)⁺ (100%), температура плавлення 204°C.

Приклад 4

1-(Ізохінолін-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 484.1 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 5

3-(1'-Аміноізохінолін-7'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 502.3 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 6

3-(Ізохінолін-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 487.3 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 7

3-(Ізохінолін-7'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метилізоксазолін

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 1, Мас-спектр (ES⁺) 487.3 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 8

3-(2'-Амінобензімідазол-5'-іл)-5'-[(2'-аміносульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін

До розчину 3,4-діамінобензоату метилу (7.50 грамів) у метанолі (225 мілілітрів) додавали N,N'-дікарбобензілоксиметил ізотіосечовину (16.20

грамів). Реакційну суміш нагрівали із оберненим охолодженням протягом 4 годин. Нагівання припиняли та суміші дозволяли охолонути. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували та промивали ефіром (40 мілілітрів) та висушували повітрям, що дало

2-бензілоксикарбоніламіно-5-метоксикарбоніл-бензімідазол (9.8 грамів) у вигляді твердої речовини пурпурового кольору. ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 326 (M+H, 100).

Суспензію бензімідазолу (1.58 грамів) у хлористому метилені (40 мілілітрів) охолоджували до температури -78°C. DIBAL (1.0 M у CH₂Cl₂, 21.87 мілілітрів) додавали за допомогою шприця. Реакційну суміш охолоджували до температури -78°C протягом 1.5 годин та повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакцію припиняли метанолом (2 мілілітри), соляною кислотою (5%, 2 мілілітри). Розчинник вилучали та залишок розділювали етипацетатом (80 мілілітрів) та водою (60 мілілітрів), промивали водою (двічі по 40 мілілітрів), розсоллом (40 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія, що дало 2-бензілоксикарбоніламіно-5-гідроксиметилбензімідазол (1.2 грамів). ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 298 (M+H, 100).

До розчину піридину (3.83 грамів) у хлористому метилені (30 мілілітрів) додавали CrO₃ (2.42 грамів). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин після додавання розчину 2-бензілоксикарбоніламіно-5-гідроксиметилбензімідазолу (1.2 грамів) у хлористому метилені (20 мілілітрів) та диметилформаміді (10 мілілітрів). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2.5 годин. Дві третини розчинника вилучили і залишок розділювали етипацетатом та бікарбонатом натрія (насиченим), промивали KHSO₄ (5% у воді), водою та розсоллом, висушували над сульфатом натрія, що дало альдегід (0.95 грамів). ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 296 (M+H, 100).

До розчину альдегиду (0.50 грамів) у етанолі додавали розчин гідрохлориду гідроксиаміну (0.15 грамів) у воді (5 мілілітрів) та розчин ацетата натрія (0.28 грамів) у воді (5 мілілітрів). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня етанол вилучили та білий осад фільтрували, промивали водою та висушували повітрям, що дало оксим (0.50 грамів). ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 311 (M+H, 100).

До розчину 2-бензілоксикарбоніламіно-5-гідроксиметилбензімідазолу (0.31 грамів) у тетрагідрофурані (50 мілілітрів) додавали метилакрилову кислоту (0.11 грамів), до цієї суміші краплями додавали відбілювач (5.25%, 2.4 мілілітрів) при температурі 0°C при перемішуванні. Після додавання відбілювача перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Більшу частину розчинника вилучали і суміш розділювали етипацетатом та водою. Органічний шар відділювали і промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом натрія. Отриману у результаті тверду речовину рекристалізували, використовуючи суміш хлористий метилен/гексан (1:1), що дало ізоксазолін (0.25 грамів) у вигляді чистої сполуки. ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 395

(M+H, 100)

До розчину ізоксазоліну(100 міліграмів) у диметилфурані(5 мілілітрів) додавали триетиламін(39 міліграмів), (2'-трет-бутиламіносультфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амін(115 міліграмів) та BOP(168 міліграмів) Реакційну суміш пермішували при температурі 55°C протягом ночі Наступного дня суміш розділювали етилацетатом(25 мілілітрів) та водою(25 мілілітрів), промивали соляною кислотою(5%, чотири рази по 10 мілілітрів), бікарбонатом натрія(5%, двічі по 10 мілілітрів), водою(двічі по 10 мілілітрів) та розсолом(10 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, у результаті чого залишився 3-(2-бензилоксикарбоніламіно-5-іл)-5-[(2'-трет-бутиламіносультфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін(120 міліграмів) ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 681 (M+H, 100)

3-(2-бензилоксикарбоніламіно-5-іл)-5-[(2'-трет-бутиламіносультфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін(120 міліграмів) розчинювали у TFA(4 мілілітри) Отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, повністю вилучали TFA, розділювали на шари етилацетатом та бікарбонатом натрія(5%), промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Тонкошарова хроматографія дала вказану у заголовку чисту сполуку(35 міліграмів) ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 491 (M+H, 100), температура плавлення 162°C

Приклад 9

3-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін

До розчину 2-флуоро-5-метилбензонітрилу(13 50 грамів) у CCl_4 (500 мілілітрів) додавали NBS(35 60 грамів) та бензоїлпероксид(2 40 грамів) Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 16 годин Припиняли нагрівання і суміші дозволяли охолонути Суміш фільтрували через сілікагель, фільтрат концентрували, що дало суміш 5 1 2-флуоро-5-біс-бромометилбензонітрилу та 2-флуоро-5-бромометилбензонітрилу

Суміш(25 грамів) розчинювали у мурашиній кислоті(85% у воді, 200 мілілітрів) Отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 4 5 годин Після того, як реагуючій суміші дозволили охолонути, більшу частку мурашиної кислоти повністю вилучали, додавали бікарбонат натрію, щоб нейтралізувати кислоту, що залишилася, суміш розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія(насиченим), промивали водою та розсолом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, флеш-хроматографія(10% етилацетату у гексані) дала 3-ціано-4-флуоробензальдегід(12 грамів) у вигляді кристалів білого кольору 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 10 0 (с, 1H), 8 15 - 8 24 (м, 2H), 7 42 (т, 1H) частин на мільйон, CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 150 (M+H, 100)

До розчину 3-ціано-4-флуоробензальдегіду(1 49 грамів) у бензолі додавали 1,3-пропандіол(0 91 грамів) та толуолсуль-

фокислоту(0 20 грамів) Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 3 годин із водовідокремувачем Після охолодження її розділювали етилацетатом та водою, промивали бікарбонатом натрія(15% у воді), водою, розсолом та водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало кеталь(1 80 грамів), 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7 69-7 80 (м, 2H), 7 20 (т, 1H), 5 48 (с, 1H), 4 24 - 4 30 (м, 2H), 3 95 - 4 04 (м, 2H), 2 12 - 2 28 (м, 1H), 1 45 - 1 52 (м, 1H) частин на мільйон, CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 207 (M+H, 100)

До розчину кеталю(0 6 грамів) у н-бутанолі(10 мілілітрів) додавали моногідрат гідразину(1 45 грамів) Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, реакцію припиняли буферним розчином із значенням pH 5, розділювали хлористим метиленом та водою Відокремлювали органічну фазу та промивали NH_4Cl (насиченим), тричі водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало кеталь(0 45 грамів) CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 220(M+H, 100)

До розчину кеталю(0 42 грамів) у хлористому метилени додали TEA(1 6 мілілітрів) та ді-трет-бутил-дікарбонат(2 4 грамів) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Суміш розділювали хлористим метиленом та водою, промивали буферним розчином із значенням pH 5, водою та розсолом, висушували над сульфатом натрія та концентрували, що дало 1-трет-бутоксикарбоніл-3-трет-бутоксикаміноіндазол-5-альдегід-діоксан(0 55 грамів) CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 420(M+H, 100)

До розчину індазолу(0 55 грамів) у ацетоні(10 мілілітрів) додавали толуолсульфокислоту(10 міліграмів) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години Ацетон вилучали та залишок розділювали етилацетатом та водою, промивали двічі водою, розсолом та висушували над сульфатом натрія Флеш-хроматографія дала 1-трет-бутоксикарбоніл-3-трет-бутоксикарбоніламіно-5-гідрогенкарбоніліндазол(0 3 грамів) CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 362(M+H, 100)

До розчину індазолу(0 30 грамів) у етанолі(6 мілілітрів) додавали розчин гідрохлориду гідроксид аміну(0 07 грамів) у воді та інший розчин ацетата натрія(0 14 грамів) у воді(1 мілілітр) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Етанол вилучали і отриману у результаті тверду речовину фільтрували, промивали водою та висушували повітрям, що дало альдоксим

До розчину альдоксиму(0 22 грамів) у тетрагідрофурані додавали 2-метилакрилову кислоту(0 06 грамів), після чого додавали краплями відбілювач(1 4 мілілітрів) при температурі 0°C із енергійним перемішуванням Після додавання реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Розділювали етилацетатом та соляною кислотою(5%), промивали тричі водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, флеш-хроматографія дала ізоксазолін(0 14 грамів)

До розчину ізоксазоліну(0 14 грамів) у диметилформаміді(6 мілілітрів) додавали 2'-трет-бутиламіносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іпамін(0 14 міліграмів), TEA(0 05 грамів) та реагент BOP(0 2 грамів) Суміш перемішували при температурі 50°C протягом ночі, розділювали етилацетатом та водою, промивали розсоллом, чотири рази водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували, концентрували і флеш-хроматографували, що дало ізоксазолін(0 06 грамів) ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 747(M+H, 100)

Ізоксазолін(0 06 грамів) розчинювали у TFA(5 мілілітрів) Отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 5 години Із суміші повністю випустили TFA, розділювали її етилацетатом та бікарбонатом натрія(5%), двічі промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Підготувача тонкошарова хроматографія принесла приклад 9(5 міліграмів) ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 491(M+H, 100), температура плавлення 157 - 159°C

Приклад 10

3-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-5-метилізоксазолін

До розчину 3-ціано-4-флуоробензальдегід(2 50 грамів) у етанолі(40 мілілітрів) додавали розчин гідроксиаміну(1 46 грамів) у воді(10 мілілітрів), розчин ацетата натрія у воді(10 мілілітрів) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Етанол випустили та осад білого кольору фільтрували, промивали водою та висушували повітрям, у результаті залишилися 3-ціано-4-флуоробензальдегідоксим(2 05 грамів) CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 165 (M+H, 100)

До розчину 3-ціано-4-флуоробензальдегідоксиму(2 50 грамів) у тетрагідрофурані(100 мілілітрів) додавали 2-метилакрилову кислоту(1 64 грамів) Суміш охолоджували до температури 0°C на льодяній бані, після чого краплями додавали NaOCl(5 25% у воді) із енергійним перемішуванням Після додавання реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Суміш розділювали етилацетатом та соляною кислотою(5%), промивали розсоллом, двічі водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, Отриману у результаті тверду речовину рекристалізували, що дало 3-(4-флуоро-3-ціанофеніл-1-іл)-5-метил-5-гідроксикарбонілізоксазолін(3 30 грамів) у вигляді чистої сполуки ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13 6 (бр, 1H), 8 20 (дд, 1H), 8 10 (тд, 1H), 3 84 (д, 1H), 3 41 (д, 1H), 1 57 (с, 3H) частин на мільйон, ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 247 (M+H, 100)

До розчину оксима ацетона(2 60 грамів) у диметилформаміді(10 мілілітрів) додавали трет-бутоксид калія(1 0 М у тетрагідрофурані, 2 6 мілілітрів) за допомогою шприця Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, додавали розчин 3-(4-флуоро-3-ціанофеніл-1-іл)-5-метил-5-гідроксикарбонілізоксазоліну(0 5 грамів) у димети-

лформаміді(5 мілілітрів) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Для припинення реакції до реагуючої суміші додавали соляну кислоту(5% у воді), розділювали етилацетатом та водою, промивали двічі водою, розсоллом, двічі водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало залишковий ізоксазолін(0 51 грамів) у вигляді кристалів білого кольору ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9 09 (бр, 1H), 7 86 (дд, 1H), 7 78 (д, 1H) 7 59 (д, 1H), 3 87 (д, 1H), 3 27 (д, 1H), 2 19 (с, 3H), 2 05 (с, 3H), 1 78 (с, 3H) частин на мільйон CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 302 (M+H, 100)

До розчину ізоксазоліну(0 51 грамів) у етанолі(10 мілілітрів) додавали соляну кислоту(20% у воді, 3 мілілітрів) Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 5 годин Етанол випустили і залишок розділювали етилацетатом та водою, двічі промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало 3-(3-амінобензізоксазол-5-іл)-5-метил-5-етоксикарбонілізоксазолін(0 42 грамів) у вигляді твердої речовини білого кольору ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7 90 (с, 1H), 7 79 (д, 1H) 7 35 (д, 1H), 4 25 (кю, 2H), 3 95 (д, 1H), 3 49 (с, 2H), 3 25 (д, 1H), 1 73 (с, 3H), 1 30 (с, 3H) CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 290 (M+H, 100)

До розчину ізоксазоліну(0 42 грамів) у тетрагідрофурані(10 мілілітрів) додавали NaOH(10% у воді)(10 мілілітрів) Суміш перемішували при температурі 60°C протягом 1 5 годин, охолоджували до кімнатної температури і краплями додавали соляну кислоту поки значення pH було 4 - 5 Суміш розділювали етилацетатом та водою, двічі промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало ізоксазолінову кислоту(0 32 грамів) у вигляді чистої сполуки ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13 25 (бр, 1H), 8 20 (с, 1H), 7 83 (д, 1H), 7 58 (д, 1H), 6 58 (с, 2H), 3 82 (д, 1H), 3 00 (д, 1H), 1 60 (с, 3H) частин на мільйон, ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 262 (M+H, 100)

До розчину ізоксазолінової кислоти(52 міліграмів) у диметилформаміді(2 мілілітри) додавали TEA(26 міліграмів), 2'-трет-бутиламіносультфоніл-[1,1']-біфен-4-іпамін(79 міліграмів) та реагент BOP(115 міліграмів) Суміш перемішували при температурі 50°C протягом ночі, розділювали етилацетатом та водою, двічі промивали водою, розсоллом, двічі водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували і флеш-хроматографували, за рахунок чого елюювали амід(45 міліграмів) ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 547 (M+H, 100), температура плавлення 144°C

Амід(40 міліграмів) розчинювали у TFA(2 мілілітри) Отриману у результаті суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 5 годин, повністю випустили TFA та флеш-хроматографували, що дало вказану у заголовку сполуку(22 міліграмів) у вигляді чистої сполуки ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 492 (M+H, 100), температура плавлення 164°C

Приклад 11

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносультфоніл-[1,1']-біфен-4-

іл)амінокарбоніл]піразол

До розчину 2-флуоро-5-нітробензнітрилу(2 0 грамів) у етилацетаті(50 мілілітрів) додавали дідрат двохлористого олова(27 0 грамів) Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 5 годин і дозволили їй охолонути Суміш розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія(насиченим у воді) Водну фазу екстрагували етилацетатом чотири рази Органічну фазу чотири рази промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що у результаті дало у залишку 4-флуоро-3-ціаноанілін(1 40 грамів) СІ мас-спектр z (відносна інтенсивність) 137 (M+H, 100)

4-флуоро-3-ціаноанілін(1 4 грамів) додавали до 10 мілілітрів концентрованої соляної кислоти при температурі 0°C Нітрит натрія(0 71 грамів) розчинювали у воді(3 мілілітри), охолоджували до температури 0°C і додавали краплями до розчину 4-флуоро-3-ціаноаніліну Реагуючу суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хвилин Дідрат двохлористого олова(6 95 грамів) розчинювали у соляній кислоті(концентрованої, 4 мілілітри) Розчин охолоджували до температури 0°C і додавали краплями до розчину 4-флуоро-3-ціаноаніліну Реагуючу суміш розміщували на ніч у холодильнику Наступного дня за допомогою фільтрації виділяли осад, промивали дуже охолодженим розсоллом(30 мілілітрів), після чого розчином 2 1 петропейний ефір/етиповий ефір(30 мілілітрів) Тверду речовину жовтого кольору висушували у вакуумі протягом ночі, що дало у залишку 4-флуоро-3-ціанофенілгідразин хлористого олова(2 5 грамів)

До суспензії 4-флуоро-3-ціанофенілгідразину хлористого олова(0 9 грамів) у оцтовій кислоті(15 мілілітрів) додавали оксим(0 5 грамів) Реагуючу суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом ночі Наступного дня оцтову кислоту випаровували і залишок розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія(насиченим) Водну фазу екстрагували за допомогою етилацетату(4 рази по 20 мілілітрів) Органічну фазу промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Флеш-хроматографія дала етиловий карбоксилат 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-метил-піразолу(0 7 грамів) у вигляді чистої сполуки СІ мас-спектр z (відносна інтенсивність) 274 (M+H, 100)

До розчину оксиму ацетону(70 міліграмів) у диметилформаміді(6 мілілітрів) додавали трет-бутоксид калія(1 0 М у тетрагідрофурани, 1 1 мілілітрів) Реагуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин Розчин етилового карбоксилату 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-метил-піразолу у диметилформаміді(3 мілілітри) додавали до розчину оксиму Реагуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі Наступного дня реагуючу суміш розділювали етилацетатом та хлористим амонієм(насиченим у воді), промивали розсоллом, чотири рази водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Флеш-хроматографія дала карбоксилат 1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-3-метил-5-піразолу(0 18 грамів) СІ мас-спектр z (відносна

інтенсивність) 327 (M+H, 100)

До розчину карбоксилата 1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-3-метил-5-піразолу(0 18 грамів) у етанолі(5 мілілітрів)додавали соляну кислоту(20%, 3 мілілітри) Реагуючу суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 2 5 годин, етанол випаровували і залишок розділювали етилацетатом та водою, двічі промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало карбоксилат 1-(3-Амінобензізоксазол-5-іл)-3-метил-5-піразолу(0 14 грамів) СІ мас-спектр z (відносна інтенсивність) 287 (M+H, 100)

До розчину етилового карбоксилата 1-(3-амінобензізоксазол-5-іл)-3-метил-5-піразолу(0 14 грамів) у тетрагідрофурани(5 мілілітрів) додавали NaOH(10% у воді, 5 мілілітрів) Реагуючу суміш перемішували при температурі 60°C протягом 2 годин, тетрагідрофурани випаровували, додавали краплями соляну кислоту(10% у воді) поки значення pH залишалося на рівні 4 - 5, розділювали етилацетатом та водою, промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало 1-(3-амінобензізоксазол-5-іл)-3-метил-5-піразол карбонової кислоти(0 11 грамів) ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 259 (M+H, 100)

До розчину піразолу карбонової кислоти(55 міліграмів) у диметилформаміді(5 мілілітрів) додавали TEA(33 міліліграмів), 2'-трет-бутиламіносультоніл-[1,1']-біфеніл-4-іамін(97 міліліграмів) та реагент BOP(141 міліліграмів) Реагуючу суміш перемішували протягом ночі при температурі 50°C Наступного дня реагуючу суміш розділювали етилацетатом та водою, промивали розсоллом, чотири рази водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували, концентрували та хроматографували, що дало амід(85 міліліграмів) ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 567 (M+H, 100)

Амід розчинювали у TFA(3 мілілітри) Отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 години TFA випаровували, флеш-хроматографували, що дало вказану у заголовку сполуку(80 міліліграмів) у вигляді твердої сполуки білого кольору ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 567 (M+H, 100)

Приклади 12 - 14

3-(1-Аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол(Приклад 12), 3-(4-Аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол(Приклад 13), 3-(Ізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміносультоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол(Приклад 14)

До розчину 7-аміноізохіноліну(7 0 грамів) у TFA(35 мілілітрів) при температурі 0°C додавали частинами нітрит натрія(4 02 грамів) протягом понад 30 хвилин Реагуючу суміш перемішували при температурі від 0°C до кімнатної температури протягом 1 5 годин Додавали воду(3 5 мілілітрів), після чого частинами додавали азид натрія(3 48 грамів) протягом понад 30 хвилин Після додавання реагуючу суміш повільно нагрівали до кімнатної температури перемішували протягом 1 години Дві третини TFA випаровували, а залишок охоло-

джували до 0°C. До залишку краплями додавали бікарбонат натрія (насичений у воді) поки значення рН було приблизно 8 - 9. Після екстрагування хлористим метиленом, органічну фазу об'єднували, промивали водою, розсолон, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало у залишку 7-азидоізохінолін (7.5 грамів) у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору. CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 171 (M+H, 100).

7-азидоізохінолін (7.20 грамів) суспензували у толуолі (80 мілілітрів). До суспензії 7-азидоізохіноліну додавали диетиловий ацеталь пропаргілальдегід (6.50 грамів). Реагуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник випаровували, а залишок піддавали флеш-хроматографії, що дало суміш (10.25 грамів) регіоізомерного альдеїда триазола диетилового ацеталу у співвідношенні 3:2 за допомогою ЯМР. Надалі суміш очищували за допомогою рекристалізації, що дало 1,2,3-триазол (6.50 грамів) у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору. CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 299 (M+H, 100).

Ацеталь (1.5 грамів) розчинювали у TFA (50% у воді, 15 мілілітрів). Отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник випаровували і залишок розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія (насиченим у воді), промивали водою, розсолон, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало альдегід (1.0 грамів) у вигляді твердої речовини білого кольору. CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 225 (M+H, 100).

До розчину альдеїду (1.0 грамів) у метанолі (25 мілілітрів) додавали ціанід натрія (0.44 грамів), оксид марганця(IV) (6.30 грамів) та оцтову кислоту (0.27 грамів). Реагуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня реагуючу суміш фільтрували крізь целіт, фільтр промивали розчином метанолу у хлористому метилені (50%). Фільтрат концентрували і розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія (насиченим у воді), промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало карбоксилат (0.75 грамів) у вигляді чистої сполуки. CI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 255 (M+H, 100).

До розчину 2'-трет-бутиламіноссульфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іламіну (132 міліграмів) у хлористому метилені (8 мілілітрів) додавали AlMe_3 (2.0 мл у гексані, 0.6 мілілітрів). Отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали розчин карбоксилату (100 міліграмів) у хлористому метилені (5 мілілітрів). Реагуючу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник вилучали і додавали соляну кислоту (10% у воді, 5 мілілітрів). Осад потім робили основним за допомогою додавання карбоната натрія, розділювали етилацетатом та водою, промивали бікарбонатом натрія (насичений у воді), водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували. Очищення за допомогою флеш-хроматографії дало амід (110 міліграмів) у вигляді чистої сполуки.

ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 549 (M+H, 100).

Амід (20 міліграмів) розчинювали у TFA (2 мілілітри). Отриманий у результаті розчин перемішували при температурі 80°C протягом 1 години. TFA випаровували, а осад очищували за допомогою флеш-хроматографії, що дало 3-(ізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол (Приклад 14) у вигляді чистої сполуки. ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 471 (M+H, 100). Температура плавлення 230°C.

До суспензії триазолу (80 міліграмів) у хлористому метилені (8 мілілітрів) додавали MCPBA (50 міліграмів). Реагуючу суміш перемішували при нагріванні із оберненим охолодженням протягом 1 години. Суміш стала прозорим розчином і її охолоджували до кімнатної температури. Розчинник вилучали і залишок розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія (насиченим у воді), промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало бажаний (65 міліграмів). До розчину ізохінолін-N-оксиду (65 міліграмів) у придині (5 мілілітрів) додавали TsCl (60 міліграмів). Отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник повністю вилучали до утворення сухої речовини, додавали етаноламін (3 мілілітри). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш розділювали етилацетатом та водою, водну фазу екстрагували етилацетатом (тричі по 15 мілілітрів). Екстракти об'єднували, концентрували та обробляли за допомогою флеш-хроматографії, що дало сполуку трет-бутиламіноссульфонілу (50 міліграмів). Сполуку трет-бутиламіноссульфонілу (50 міліграмів) нагрівали з оберненим охолодженням у TFA (4 мілілітри) протягом 1 години і TFA повністю вилучали. Залишок розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія (насиченим у воді), концентрували, попередньо обробляли за допомогою тонкошарової хроматографії, що дало сполуку Прикладу 12: 3-(1-аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол (20 міліграмів). ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 486 (M+H, 100). Температура плавлення 250°C, та сполуку Прикладу 13: 3-(4-аміноізохінол-7-іл)-4-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфеніл-4-іл)амінокарбоніл]-1,2,3-триазол (6 міліграмів). ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 486 (M+H, 100). Температура плавлення 245°C.

Приклад 15

1-(Хінол-2-ілметил)-3-метил-5-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12. ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 484 (M+H, 100). Температура плавлення 169°C.

Приклад 16

1-(Хінол-2-іл)-3-метил-5-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12. ESI мас-спектр z(відносна інтенсивність) 484 (M+H, 100). Темпе-

ратура плавлення 181°C

Приклад 17

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 488 (M+H, 100) Температура плавлення 203°C

Приклад 18

1-(3-Аміноіндазол-5-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 488 (M+H, 100) Температура плавлення 197°C

Приклад 19

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносулфоніл-(феніл)піриди-2-іламінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 490 (M+H, 100) Температура плавлення 188°C

Приклад 20

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(ізохінол-7-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 385 (M+H, 100) Температура плавлення 210°C

Приклад 21

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-етил-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 513 (M+H, 100) Температура плавлення 201°C

Приклад 22

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-ізопропіл-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 527 (M+H, 100) Температура плавлення 165°C

Приклад 23

1-(2',4'-Діамінохіназол-6'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 515 (M+H, 100) Температура плавлення 215°C

Приклад 24

1-(4'-Амінохіназол-6'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміносулфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку виготовлювали по аналогії із Прикладом 12 ESI мас-спектр z (відносна інтенсивність) 500 (M+H, 100) Температура плавлення 205°C

Приклад 25

1-(1'-Амінохіназол-7'-іл)-3-метил-5-[4-(N-

пропідинілкарбоніл)феніламінокарбоніл]піразол, сіль трифтороцтової кислоти

Стандартне триметилалюмінієве сполучення(протокол Вейнреба) 4-карбоксамінопропідинофеніл-аніліну із етил-N1-піразол(ізохінол-7-іл)-3-метил-5-карбоксилатом, кислотна обробка та очищення крізь сілікагель за допомогою колоночної хроматографії принесло бажаний сполучений продукт із 50% виходом ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.20 (с, 1H), 8.89 (бс, 1H), 8.72 (д, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.84 (д, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.66 (д, 1H), 7.45 (д, 2H), 7.37 (д, 2H), 6.80 (с, 1H), 3.60 (т, 2H), 3.39 (т, 2H), 2.40 (с, 1H), 1.84 (м, 4H) частин на мільйон, ESI мас-спектр m/z (відносна інтенсивність) 426 (M+H, 100)

Ізохіноліновий продукт потім перетворювали у бажаний продукт після попередньо описаних окиснення(MCPBA) та перегрупування($p\text{TsCl}$ /піридин, етаноламін) ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (с, 1H), 7.98 (бс, 2H), 7.75 (дд, 4H), 7.46 (д, 2H), 7.27 (д, 1H), 7.09 (с, 1H), 3.30 (б, 4H), 2.34 (с, 3H), 7.78 (б, 4H) частин на мільйон, ESI мас-спектр m/z (відносна інтенсивність) 441 (M+H, 100)

Приклад 26

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсулфоніл]-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Одержання 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти

Спосіб А

До суспензії 4-флуоро-3-ціанофенілгідразинового хлориду опова(20 грамів, 53.6 ммоль) у етанолі(150 мілілітрів) додавали 1,1,1-трифлуоро-2,4-пентандіон(8.18 грамів, 53.6 ммоль) Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом ночі Наступного дня етанол випаровували і залишок розділювали етилацетатом та соляною кислотою(1N) Водну фазу екстрагували етилацетатом(чотири рази по 20 мілілітрів) Органічну фазу промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Флеш-хроматографія дала 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-метилпіразол(8 грамів, вихід 56%) у вигляді чистої сполуки Мас-спектр (CI) 270 (M+H) $^+$ (100%)

До розчину 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-метилпіразолу(4.0 грамів, 29.7 ммоль) у CCl_4 (75 мілілітрів) додавали NBS(5.3 грамів, 29.7 ммоль) та бензилпероксид(0.2 грамів, 1.49 ммоль) Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом ночі Наступного дня CCl_4 випаровували і потім залишок розділювали етилацетатом та бікарбонатом натрія(насиченим) Органічну фазу промивали водою, розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували Флеш-хроматографія дала 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-бромометилпіразол(2.6 грамів, вихід 50%) у вигляді чистої сполуки Мас-спектр (CI) 348 (M+H) $^+$ (100%)

До розчину 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуоро-метил-5-бромометил-піразолу(0.6 грамів, 1.72 ммоль) у диметилсульфоксиді(10 мілілітрів) додавали окид міді (I) (0.52 грамів, 3.62 ммоль) та воду(3 мілілітри) Реакційну суміш перемішували

ли при температурі 60°C протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат розділювали етилацетатом та водою. Органічну фазу тричі промивали водою, розсопом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало у залишку 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуоро-метил-5-гідроксиметилпіразол (0.45 грамів, вихід 92%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (CI) 286 (M+H)⁺ (100%).

До розчину 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуоро-метил-5-гідроксиметилпіразолу (0.45 грамів, 1.58 ммоль) у ацетонітрилі (10 мілілітрів) додавали каталітичну кількість хлориду рутенія при температурі 0°C після чого додавали розчин періодата натрія (0.71 грамів, 3.32 ммоль) у воді. Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня ацетонітрил випаровували і залишок розділювали етилацетатом та водою, промивали розсопом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуоро-метил-5-гідроксикарбонілпіразол (0.27 грамів, вихід 57%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (ESI) 298 (M-H) (40%).

Спосіб В

До суспензії 4-флуоро-3-ціанофенілгідразинового хлориду олова (17 грамів, 50 ммоль) у оцтовій кислоті (200 мілілітрів) додавали 4,4,4-трифлуоро-1-(фурил)-2,4-бутандіон (10.3 грамів, 50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом ночі. Наступного дня оцтову кислоту випаровували і залишок розділювали етилацетатом та водою, промивали соляною кислотою (1N), водою та розсопом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, обробляли за допомогою флеш-хроматографії, що дало 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-(2-фурил)піразол (7.0 грамів, вихід 44%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (CI) 322 (M+H)⁺ (100%).

До розчину 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-(2-фурил)піразолу (4.0 грамів, 12.5 ммоль) у ацетонітрилі (30 мілілітрів) додавали тетрахлорид карбону (30 мілілітрів), хлорид рутенія (0.4 грамів) та розчин періодату натрія (11.9 грамів, 56.1 ммоль) у воді (145 мілілітрів). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували та розділювали етилацетатом та соляною кислотою (1N). Органічну фазу промивали водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-гідроксикарбонілпіразол (2.4 грамів, вихід 64%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (ESI) 298 (M-H) (40%).

Одержання 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразолу

До розчину 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-гідроксикарбонілпіразолу (0.2 грамів, 0.67 ммоль) у хлористому метилені (10 мі-

лілітрів) додавали хлорид оксалілу (0.84 грамів, 6.7 ммоль) та одну краплину диметилформаміду. Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник випаровували і залишок знов розчинювали у хлористому метилені і до розчину додавали (2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)аміну гідрохлорид (0.2 грамів, 0.67 ммоль) та DMAP (0.25 грамів, 2.01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня розчинник випаровували і розділювали етилацетатом та соляною кислотою (1N), промивали соляною кислотою (1N), бікарбонатом натрія (насиченим), розсопом та водою, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували, що дало у залишку 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол (0.32 грамів, вихід 87%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (ESI) 547 (M+H) (100%).

Одержання 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразолу

До розчину ацетоноксиму (86 міліграмів, 1.18 ммоль) у диметилформаміді (6 мілілітрів) додавали *m*-бутоксид натрія (1M у тетрагідрофурані, 1.18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого додавали розчин 1-(4-флуоро-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразолу (0.22 грамів, 0.39 ммоль) у диметилформаміді (4 мілілітри). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш потім розділювали етилацетатом та соляною кислотою (5%), промивали соляною кислотою (5%), чотири рази водою, розсопом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували та концентрували. Флеш-хроматографія (30% етилацетат/гексан) дала 1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол (0.19 грамів, вихід 81%) у вигляді чистої сполуки. Мас-спектр (ESI) 600 (M+H) (100%).

1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол (0.19 грамів, 0.32 ммоль) розчинювали у етанолі (4 мілілітри) і до розчину додавали соляну кислоту (20%, 4 мілілітри). Реакційну суміш перемішували при температурі 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад білого кольору фільтрували та рекристалізували у метанолі, що дало вказану у заголовку сполуку (0.14 грамів, вихід 80%). Мас-спектр (ESI) 501 (M+H) (100%).

Приклад 27

1-(1'-Амінофталазип-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразол

Одержання 3-нітро-6-стірилбензаміду

Суміш 2-ціано-4-нітрофенолу (10 грамів, 6.17 ммоль), бензальдегду (6.51 грамів, 6.17 ммоль) та карбонату калія (20 грамів) у MeOH (200 мілілітрів) нагрівали з оберненим охолодженням про-

тягом 10 хвилин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища протягом понад 30 хвилин, поки не закінчилось формування осаду продукту. Продукт виділяли за допомогою фільтрації і вдало промивали 1N соляною кислотою, водою та MeOH і потім висушували повітрям. Це дало змогу отримати 13,0 грамів бензаміду (температура плавлення 269 °C) як очевидно від нестачі адсорбції нітрилу у IR та появи піків при 3357,1, 3193,6, (-NH₂) та 1648,7 см⁻¹ (H₂NC(=O)-), LRMS (M-NO)⁺ m/z = 238.

Одержання 3-аміно-6-стірилбензаміду

Нітросполуку, одержану вище (13 грамів, 48,41 ммоль) та SnCl₂·H₂O (54,7 грамів, 240 ммоль) об'єднували у EtOH і нагрівали з оберненим охолодженням протягом 15 годин. За допомогою дистилювання in vacuo вилучали EtOH і потім додавали 30% NaOH. Екстрагування цієї суспензії етилацетатом, після чого промивання органічного екстракту розсопом, висушування над сульфатом натрію та випаровування дало продукт аніліну (13,39 грамів), LRMS (M-NO)⁺ m/z = 239.

Одержання 3-гідразино-6-стірилбензаміду

Отриманий вище анілін вище (13 грамів, 54,6 ммоль) розчинювали у концентрованій соляній кислоті (90 мл) і охолоджували до температури 0 °C. Розчин NaNO₂ (3,94 грамів) у воді (45 мл) додавали краплями протягом понад 10 хвилин та діазотовану суміш, що залишилась, перемішували при температурі 0 - 5 °C протягом 1 години. Після цього краплями додавали SnCl₂·H₂O (39 грамів) у воді (170 мл), за рахунок чого суміш охолоджували протягом понад 30 хвилин, після чого на протязі 3 годин дозволяли їй нагрітися до температури навколишнього середовища. Продукт у вигляді твердої речовини виділювали за допомогою фільтрації, потім осад на фільтрі промивали декілька разів водою і висушували повітрям, що дало гідразин забруднений солями Sn (II) (10,9 грамів).

Одержання етил 3-метил-1-(3-амідо-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбоксилату

Отриманий вище фенілгідразин (3,2 грамів) та етил 2-N-(метокси)іміно-4-оксопентаноат (2,46 грамів, 13,18 ммоль) у AcCN (30 мл) та AcOH (5 мл) нагрівали з оберненим охолодженням протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавлювали EtOAc, потім швидко промивали насиченим розчином NaHCO₃ до того, поки промивні води були основними. Суміш випаровували і отриману маслянисту речовину темного кольору залишали до того, повністю завершився процес кристалізації. Затверділу масу розтирали у порошок із AcCN:вода (пропорція 8/2), потім фільтрували і висушували повітрям. Таким чином отримали 1,38 грамів піразолу, температура плавлення 162,5 °C, LRMS (M-NO)⁺ m/z = 376.

Одержання етил 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбоксилату

Етил 3-метил-1-(3-амідо-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбоксилату (8,36 грамів, 22,3 ммоль) у піридині (50 мл) охолоджували до температури 0 °C і додавали краплями хлористий метансульфоніл (7,67 грамів, 66,9 ммоль) протягом понад 10 хвилин. Льод вилучали і суміш залишали перемішуватися протягом 18 годин. Реакційну суміш

випаровували і залишок суспензували у 1N соляної кислоти (200 мл) та MeOH (60 мл). Суміш енергійно перемішували протягом 10 хвилин, потім фільтрували, промивали водою і висушували повітрям. Таким чином отримали 6,23 грамів нітрилу, температура плавлення 128,3 °C.

Одержання 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбонової кислоти

Етиловий складний ефір (7,17 грамів, 20 ммоль) у MeOH (100 мл) із 50% розчином NaOH (10 мл) перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Після цього часу тонкошарова хроматографія (2:1 Етилацетат/Гексан) відобразила, що увесь вихідний складний ефір витрачено. Додавали воду (100 мл) і розчину робили окиснення (pH=1) за допомогою додавання концентрованої соляної кислоти. Осаджений продукт вилучали за допомогою фільтрації, потім промивали водою і висушували повітрям. Таким чином отримали 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбонову кислоту (5,9 грамів), температура плавлення 225,9 °C.

До 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-карбонової кислоти (5,6 грамів, 17 ммоль) у CHCl₃ (60 мл) та хлористому оксалілі (3 мл) додавали декілька крапель диметилформаміду. Реакційна суміш енергійно пузирилася і після 20 хвилин, коли реакція припинилася, розчинник вилучали дистилюванням in vacuo і відкачували протягом декількох годин для вилучення останніх наслідків соляної кислоти. Результати повного перетворення у хлорангідрид відображаються за допомогою тонкошарової хроматографії (2:1 Етилацетат/Гексан) шляхом перетворення малої кількості зразків етилового складного ефіру за допомогою введення із EtOH і зрівнянням його з попередньо отриманим зразком.

До хлорангідриду (17 мл) у CHCl₃ (100 мл) та піридині (170 мл) додавали 4-(2'-N-m-бутилсульфамідо)феніл)анілін (5,2 грамів, 17,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, потім розбавлювали сумішшю 1:1 EtOAc:n-BuCl (300 мл) та промивали 1N соляної кислоти поки промивні води залишалися кислими. Органічний розчин висушували та випаровували, що дало 8,12 грамів 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-(N-(4-(2'-m-бутилсульфамідо)феніл)феніл)карбоксиаміду, температура плавлення 130,3 °C, LRMS (M+Na)⁺ m/z = 638,2.

Одержання 3-метил-1-(3-ціано-4-формілфеніл)-1H-піразол-5-(N-(4-(2'-m-бутилсульфамідо)феніл)феніл)карбоксиаміду

Розчин MeOH (200 мл) 3-метил-1-(3-ціано-4-стірилфеніл)-1H-піразол-5-(N-(4-(2'-m-бутилсульфамідо)феніл)феніл)карбоксиаміду охолоджували до температури -78 °C та насичували потоком озону. Потім розчин очищували потоком N₂ протягом 10 хвилин та додавали диметилсульфід (3 мл). Суміш дозволили нагрітися до температури навколишнього середовища, після чого його випаровували до отримання сухої речовини. Залишок розчинювали у EtOAc, промивали водою (чотири рази), висушували над сульфатом

натрія та випаровували. Це дало змогу отримати 3.97 грамів альдегіду, LRMS (M+Na)⁺ m/z = 564.0

Одержання сполуки Прикладу 27

Отриманий вище карбоксиамід (0.42 грамів, 0.78 ммоль) із гідратом піразину (0.15 грамів, 3 ммоль) та AcOH (0.28 грамів, 4.68 ммоль) у бензолі (25 мілілітрів) нагрівали з оберненим охолодженням протягом 18 годин із уловлювачем Діна Старка (Dean Stark). Розчин бензолу охолоджували до температури навколишнього середовища і промивали водою (тричі) та висушували над сульфатом натрія, потім випаровували. Залишок обробляли на скорочений колонці флеш-сіліка та елюювали 1:1:0.078 EtOAc:Гексан/MeOH. Бажаний продукт фталазину отримували у суміші із 3-метил-1-(3-амідо-4-формілгідрозон)феніл-1H-піразол-5-(N-(4-(2'-m-бутилсульфамідо)феніл)феніл)карбоксиамідом.

Цю суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 години із трифтороцтовою кислотою (10 мілілітрів), потім випаровували. Суміш розділювали за допомогою зворотної фази тонкошарової хроматографії на колонці C18 шляхом елювання із градієнтом 20% AcCN/вода із 0.05% TFA та 100% AcCN із 0.05% TFA протягом понад 30 хвилин. Через 9.83 хвилин 3-метил-1-(3-амідо-4-формілгідрозон)феніл-1H-піразол-5-(N-(4-(2'-m-бутилсульфамідо)феніл)феніл)карбоксиамід (14 міліграмів) елюювався, HRMS (M+H)⁺ знайдене значення 518.1634, розраховане значення 518.1610. Через 10.76 хвилин елювалася потрібна сполука Прикладу 27 (2.8 міліграмів), HRMS (M+H)⁺ знайдене значення 500.1511, розраховане значення 500.1505.

Приклад 28

3-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[[5-[(2'-аміносультоніл)феніл]пірид-2-іл]амінокарбоніл]-5-(метилсульфоніламінометил)ізоксазолін

Одержання 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(азидометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну

3-Ціано-4-флуоробензалдегід (5.00 грамів) та гідроклід гідроксиаміну (2.90 грамів, 1.25 еквіваленту) розчинювали у етанолі (100 мілілітрів) та піридині (100 мілілітрів). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин під N₂. Розчинники вилучали і маслянисту речовину коричневого кольору розділювали етилацетатом та водою. Органічний шар промивали розсолем, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 3-ціано-4-флуоробензалдегідоксим (5.03 грамів). Сі мас спектр z(відносна інтенсивність) 165 (M+H, 100).

До розчину (2-бромометил)акрилату метилу (20.0 грамів) у DMSO (200 мілілітрів) додавали азид натрія (10.7 грамів). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин під N₂. Реакційну суміш лляли у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолем, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало (2-азидометил)акрилат метилу (14.1 грамів).

До розчину 3-ціано-4-флуоробензалдегідоксиму (4.30 грамів) у CH₂Cl₂ (150 мілілітрів) додавали (2-азидометил)акрилат метилу (4.33 грамів). Суміш охолоджували до температури 0°C у льодяній ба-

ні, після чого краплями додавали NaOCl (66 мілілітрів 0.67 M водного розчину) із енергійним перемішуванням. Після додавання реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури (протягом 2 годин). Суміш промивали водою і розсолем, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Отриману у результаті тверду речовину очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із CH₂Cl₂, що дало 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(азидометил)-5-(карбометокси)ізоксазолін (2.45 грамів) у вигляді чистої сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.97 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 3.87 (c, 3H), 3.87 - 3.46 (m, 4H) частин на мільйон, NH₃-Cl мас-спектр z(відносна інтенсивність) 321 [(M+HN₃), 100].

Одержання 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(амінометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну гідрохлористу сіль

До розчину 3-[3-ціано-4-флуорофеніл]-5-(амінометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну (2.14 грамів) у тетрагідрофурані (50 мілілітрів) додавали триетилфосфат (1.45 мілілітрів). Тетрагідрофуран вилучали і залишок розчинювали у EtOAc і промивали розсолем. Його висушували над сульфатом натрія і концентрували, що дало маслянисту речовину жовтого кольору. Цю маслянисту речовину потім розчинювали у 4N соляної кислоти у діоксані (30 мілілітрів) та нагрівали з оберненим охолодженням протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали простий ефір. Осад, який сформувався, фільтрували і висушували, що дало 1.15 грамів гідрохлористої солі. ¹H ЯМР (DMSO) δ 8.36 (bc, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.78 (c, 3H), 3.70 - 3.37 (m, 2H) частин на мільйон, ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 279.9 (M+H, 100).

Одержання 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(метилсульфоніламінометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну

До розчину 3-[3-ціано-4-флуорофеніл]-5-(амінометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну гідрохлористої солі (1.15 грамів) у CH₂Cl₂ (50 мілілітрів) додавали триетиламін (1.27 мілілітрів) та хлористий метансульфоніл (0.31 мілілітрів). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години під N₂. Розчинник розбавлювали CH₂Cl₂ і промивали водою, 1N водної соляної кислоти та насиченим водним розчином NaHCO₃. Його висушували над сульфатом натрія та концентрували у тверду речовину жовтого кольору (1.13 грамів). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.92 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 4.82 (t, 1H), 3.84 (c, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 3.03 (c, 3H) частин на мільйон, ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 377.9 (M+H, 100).

Одержання 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(метилсульфоніламінометил)-5-(гідроксикарбоніл)ізоксазоліну

До розчину 3-[3-ціано-4-флуорофеніл]-5-(амінометил)-5-(карбометокси)ізоксазоліну (1.13 грамів) у тетрагідрофурані (50 мілілітрів) додавали LiOH (3.50 мілілітрів 1N водного розчину). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1/2 години під N₂. Розчинник вилучали, отриманий у результаті матеріал розбавлювали водою та окиснювали концентрованою соляною кислотою. Потім суміш екстрагували етилацетатом, і органіч-

ний розчин висушували над сульфатом натрія і концентрували до лійки світло-жовтого кольору (0.98 грамів). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.17 (м, 2H), 7.56 (т, 1H), 3.98 - 3.79 (м, 2H), 3.69 (бс, 2H), 3.01 (с, 3H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 339.8 (M+H, 100).

Одержання 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[[5-[(2'-т-бутиламіносультоніл)феніл]пірид-2-іл)амінокарбоніл]-5-

(метилсультоніламінометил)ізоксазоліну

До розчину 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(метилсультоніламінометил)-5-(гідроксикарбоніл)ізоксазоліну (0.33 грамів) у CH_3CN (15 мілілітрів) додавали хлористий оксаліл (0.22 мілілітрів), після чого декілька крапель диметилформаміду. Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 1 год під N_2 . Розчинник вилучали, додавали толуол і потім вилучали то отримання сухої речовини. Отриману у результаті тверду речовину висушували під вакуумом. Потім її розчинювали у CH_2Cl_2 (20 мілілітрів) додавали [2-(т-бутиламіносультоніл)феніл]-2-амінопіридин (0.30 грамів), після чого додавали DMAP (0.30 грамів). Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин під N_2 . Суміш розбавлювали CH_2Cl_2 і промивали водою і розсолом, висушували над сульфатом натрія, і концентрували. Отриману у результаті тверду речовину очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із 1:1 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, що дало 0.11 грамів бажаного продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.43 (с, 1H), 8.40 (д, 1H), 8.25 (д, 1H), 8.17 (дд, 1H), 7.98 - 7.83 (м, 3H), 7.62 - 7.50 (м, 2H), 7.35 - 7.24 (м, 2H), 5.81 (т, 1H), 4.06 (с, 1H), 3.82 (м, 4H), 3.02 (с, 3H), 1.07 (с, 9H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 629.0 (M+H, 100).

Одержання 3-(3-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[[5-[(2'-аміносультоніл)феніл]пірид-2-іл)амінокарбоніл]-5-(метилсультоніламінометил)ізоксазоліну

До розчину ацетоксиму (28.0 міліграмів) у диметилформаміді (2 мілілітри) додавали трет-бутоксид калія (1.0М у тетрагідрофурани, 0.44 мілілітрів) через шприц. Суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хвилин, потім додавали розчин 3-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[[5-[(2'-т-бутиламіносультоніл)феніл]пірид-2-іл)амінокарбоніл]-5-(метилсультоніламінометил)ізоксазоліну (0.16 грамів) у диметилформаміді (2 мілілітри). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Для того, щоб припинити реакцію до реакційної суміші додавали водну NH_4Cl . Суміш виливали у воду і екстрагували EtOAc . Органічний розчин промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували до отримання маслянистої речовини.

Цю маслянисту речовину розчиняли у етанолі (8 мілілітрів) та метанолі (2 мілілітрів). Додавали водний розчин соляної кислоти (18%, 2). Суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 2 годин. Розчинники вилучали і залишок розчиняли у CH_3CN та очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (зворотня фаза C18, елюйований із 0.05 TFA у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), що дало

тверду речовину білого кольору у вигляді солі TFA. ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 641.9 (M+H, 100).

Вищезазначену тверду речовину нагрівали з оберненим охолодженням із 5 мілілітрів TFA під N_2 протягом 1/2 години. Розчинники вилучали і залишок розчиняли у CH_3CN та очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (зворотня фаза C18, елюйований із 0.05 TFA у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), що дало тверду речовину білого кольору у вигляді солі TFA. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9.43 (с, 1H), 8.40 (д, 1H), 9.82 (с, 1H), 8.34 (д, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.12 - 8.02 (м, 2H), 7.95 - 7.84 (м, 2H), 7.70 - 7.51 (м, 2H), 7.38 (м, 2H), 3.98 - 3.50 (м, 4H), 2.98 (с, 3H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 585.8 (M+H, 100).

Приклад 29

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-

трифлуорометил-5-[[2-флуоро-4-морфолінофеніл)амінокарбоніл]піразол. Одержання 2-флуоро-4-морфоліноанліну

Розчин 2,4-дифлуоронітробензолу (10.0 мілілітрів) та морфоліну (17.4 мілілітрів) у тетрагідрофурани (100 мілілітрів) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин під N_2 . Розчинник вилучали і залишок розділювали EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували. Отриману у результаті тверду речовину очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із 20 - 50% EtOAc у гексані, що дало 18.1 грамів 4-флуоро-2-морфолінонітробензолу та 1.81 грамів 2-флуоро-4-морфолінонітробензолу. ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 227.1 (M+H, 100).

2-флуоро-4-морфолінонітробензол (1.80 грамів) розчинювали у метанолі (100 мілілітрів) та додавали 10% Pd/C (94 міліграмів). Суміш розміщували у гідрогенаторі (310.2642 кПа) і тримали там протягом 2.5 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целит і промивали метанолом. Фільтрат концентрували, що дало 1.51 грамів твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.76 - 6.54 (м, 3H), 3.84 (т, 4H), 3.45 (бс, 2H), 3.02 (т, 4H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 197.1 (M+H, 100).

Одержання 1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[3-флуоро-4-морфолінофеніл)амінокарбоніл]піразолу

Вказану у заголовку сполуку одержували із 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти та 2-флуоро-4-морфоліноанліну у вигляді солі TFA за допомогою методик, подібних тим, що описані у прикладі 26. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9.39 (с, 1H), 8.06 (д, 1H), 7.77 - 7.48 (м, 4H), 6.81 - 6.75 (м, 2H), 3.77 (т, 4H), 3.15 (т, 4H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 491.2 (M+H, 100).

Приклад 30

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-

трифлуорометил-5-[[4-(2'-ізопропілімідазол-1'-іл)феніл)амінокарбоніл]піразол. Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10.03 (с, 1H), 8.08 (д, 1H), 8.00 (д, 2H), 7.79 (7.56 (м, 7H), 3.28 (м, 1H) 1.39 (д, 6H) частин на мільйон, ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 496.3 (M+H, 100).

Приклад 31

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 10 48(с, 1H), 8 08(д, 1H), 8 00(д, 2H), 7 79 - 7 56(м, 7H), 3 00(кю, 2H), 1 29(т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 482 2(M+H, 100)

Приклад 32

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразол

Одержання 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]аніліну

До розчину 4-флуоронітробензолу(7 87 грамів) та 2-імідазолкарбоксальдегіду(5 90 грамів) у диметилформаміді додавали K_2CO_3 (9 26 грамів) Суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 16 годин під N_2 Суміш лляли у воду і осад фільтрували, що дало 6 70 грамів твердої речовини жовтого кольору Фільтрат потім екстрагували EtOAc і органічний шар промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували до твердої речовини жовтого кольору(5 40 грамів) Обидві серії ідентифікували як 4-[(2'-карбоксальдегід)імідазол-1'-іл]нітробензол ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 218 (M+H, 100)

Суміш 4-[(2'-карбоксальдегід)імідазол-1'-іл]нітробензолу(3 00 грамів) та диметиламіну(32 мілілітри) 40% водного розчину у метанолі(50 мілілітри) перемішували при кімнатній температурі протягом 1/2 години під N_2 NaBH_4 (1 56 грамів) додавали порціями Після того, як додавання закінчили, реакційну суміш нагрівали при температурі 56°C протягом 2 годин Розсол додавали до реакційної суміші, і потім її екстрагували CH_2Cl_2 Органічний розчин промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 1 96 грамів 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]нітробензолу ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 247 2 (M+H, 100)

4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]нітробензол(1 96 грамів) розчинювали у метанолі(100 мілілітри) та додавали 10% Pd/C(0 20 грамів) Суміш розмішували у гідрогенізаторі(206 8428кПа) і тримали там протягом 12 годин Реакційну суміш фільтрували крізь целит і промивали метанолом Фільтрат концентрували Потім його очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із 20% метанолу у CH_2Cl_2 , що дало 1 30 грамів

4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]аніліну ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7 25 (дд, 2H), 7 03 (д, 2H), 6 72 (д, 2H), 3 82 (бс, 2H), 3 36 (с, 2H), 2 24 (с, 6H) частин на мільйон, ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 217 2 (M+H, 100)

Одержання 1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразолу

Вказану у заголовку сполуку одержували із 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти та 4-[(2'-

диметиламінометил)імідазол-1'-іл]аніліну у вигляді солі TFA за допомогою методик, подібних тим, що описані у Прикладі 26 ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 10 39 (с, 1H), 8 07 (д, 1H), 7 93 (д, 2H), 7 76 (м, 1H), 7 56 (м, 5H), 7 36 (д, 1H), 4 59 (с, 2H), 3 00 (с, 6H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 511 2 (M+H, 100)

Приклад 33

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразол

Одержання 4-[(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]аніліну

4-[(2'-карбоксальдегід)імідазол-1'-іл]нітробензолу(3 00 грамів) розчинювали у метанолі(50 мілілітри) NaBH_4 (1 56 грамів) додавали порціями Після того, як додавання закінчили, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин під N_2 Метанол вилучали і додавали воду Сформований осад фільтрували і висушували, що дало 1 90 грамів 4-[(2'-гідроксиметил)імідазол-1'-іл]нітробензолу ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8 39 (д, 2H), 7 91 (д, 2H), 7 58 (с, 1H), 7 06 (с, 1H), 5 60 (т, 1H), 4 48 (д, 2H) AP мас спектр z(відносна інтенсивність) 220 1 (M+H, 100)

4-[(2'-гідроксиметил)імідазол-1'-іл]нітробензол(1 70 грамів) розчинювали у CH_2Cl_2 Додавали триетиламін(1 62 мілілітри), після чого додавали хлористий метансульфоніл(0 76 мілілітри) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин під N_2 Розчинник вилучали Залишок розчинювали у метанолі(100 мілілітри) та додавали NaOMe (10 мілілітри) 20% розчину у метанолі Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин під N_2 Розчинник вилучали Залишок розділювали водою та CH_2Cl_2 Органічний розчин промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 1 60 грамів 4-[(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]нітробензолу ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8 39 (д, 2H), 7 72 (д, 2H), 7 20 (с, 2H), 4 45 (с, 2H), 3 42 (с, 3H) ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 234 1 (M+H, 100)

4-[(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]нітробензол(1 78 грамів) розчинювали у метанолі(100 мілілітри) та додавали 10% Pd/C(0 20 грамів) Суміш розмішували у гідрогенізаторі(275 7904кПа) і тримали там протягом 20 годин Реакційну суміш фільтрували крізь целит і промивали метанолом Фільтрат концентрували Потім його очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із 5% метанолу у CH_2Cl_2 , що дало 0 87 грамів 4-[(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]аніліну ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7 18 (д, 2H), 7 06 (д, 2H), 6 71 (д, 2H), 4 36 (с, 2H), 3 96 (с, 2H), 3 96 (бс, 2H), 3 35 (с, 3H) частин на мільйон, ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 204 2 (M+H, 100)

Одержання 1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразолу

Вказану у заголовку сполуку одержували із 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти та 4-[(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл]аніліну у вигляді солі TFA за допомогою методик, подібних тим, що описані у Прикладі 26 ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 10 39 (с,

1H), 8 08 (д, 1H), 7 97 (д, 2H), 7 76 (м, 2H), 7 69 (м, 3H), 7 57 (м, 2H), 4 75 (с, 2H), 3 36 (с, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 498 2 (M+H, 100)

Приклад 34

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]-2-флуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Одержання 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]-2-флуороанліну

2-Імідазол-карбоксальдегід(1 00 грамів) та диметипамін(10 мілілітрів 40% водного розчину) у метанолі(10 мілілітрів) перемішували при кімнатній температурі протягом 1/2 години під N₂ NaBH₄(1 18 грамів) додавали порціями. Після того, як додавання закінчили, реакційну суміш нагрівали при температурі 56°C протягом 2 годин. Додавали розеол до реакційної суміші, і потім її екстрагували CH₂Cl₂. Органічний розчин промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 2-(диметиламінометил)імідазол у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6 97 (с, 2H), 3 61 (с, 2H), 2 28 (с, 6H) частин на мільйон

Вищезазначену маслянисту речовину розчинювали у диметилформаміді(10 мілілітрів) та додавали Ko-t-Bu(10 5 мілілітрів 1M розчину у тетрагідрофурані). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1/2 години під N₂. Потім її додавали краплями до розчину 2,4-дифлуоронітробензолу(1 14 мілілітрів) у диметилформаміді(10 мілілітрів). Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин під N₂. Суміш лляли у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували до маслянистої речовини жовтого кольору. Отриманий у результаті матеріал очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із EtOAc, що дало 1 11 грамів 1 5 суміші 2-флуоро-4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]нітробензолу та 4-флуоро-2-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]нітробензолу. ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 265 2 (M+H, 100)

Вищезазначену суміш розчинювали у метанолі(100 мілілітрів) та додавали 10% Pd/C(0 20 грамів). Суміш розміщували у гідрогенізаторі(275 7904кПа) і тримали там протягом 8 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целит і промивали метанолом. Фільтрат концентрували. Два репоізомери потім розділювали за допомогою рідинної хроматографії високого тиску(C18 зворотня фаза, елюйований із 0 05% TFA у H₂O/CH₃CN), що дало 80 міліграмів 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]-2-флуороанліну та 0 48 грамів 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]-2-флуороанліну. ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 235 2 (M+H, 100)

Одержання 1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразолу

Вказану у заголовку сполуку одержували із 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти та 4-[(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл]-2-флуороанліну у вигляді солі TFA за допомогою методик, подібних тим, що описані у Прикладі 26. ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 95 (с, 1H), 8 20 - 8 09 (м, 2H), 7 78 (м, 1H), 7 59 (м, 4H), 7 44 (д, 1H), 7 36 (д, 1H), 4 68 (с, 2H), 3 05 (с, 6H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 529 2 (M+H, 100)

Приклад 35

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[2'-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Одержання 2-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анліну

Розчин 5-флуоро-2-нітрофенолу(2 03 грамів) та 2-метилімідазолу(2 14 грамів) у CH₃CN(50 мілілітрів) перемішували при нагріванні з оберненим охолодженням протягом 16 годин під N₂. Розчинник вилучали і залишок очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із 10% MeOH у CH₂Cl₂, що дало 2 21 грамів 5-(2'-метилімідазол-1'-іл)-2-нітрофенолу. ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 220 1 (M+H, 100)

5-(2'-метилімідазол-1'-іл)-2-нітрофенол(1 16 грамів) розчинювали у диметилформаміді(30 мілілітрів). До цього розчину додавали K₂CO₃(0 92 грамів) та йодометан(0 33 мілілітрів) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин під N₂. Реакційну суміш лляли у 100 мілілітрів води та екстрагували EtOAc(чотири рази по 50 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 0 25 грамів 2-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)нітробензол. ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 234 2 (M+H, 100)

2-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)нітробензол(0 25 грамів) розчинювали у метанолі(20 мілілітрів) та додавали 10% Pd/C(29 3 міліграмів). Суміш розміщували у гідрогенізаторі(275 7904кПа) і тримали там протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целит і промивали метанолом. Фільтрат концентрували, що дало 0 27 грамів вказаної у заголовку сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2 32 (с, 3H, CH₃), 3 86 (с, 3H, OCH₃), 3 95 (с, 2H, NH₂), 6 68 (т, J=1 8Гц, ароматичний H), 6 72 (м, 2H, ароматичний H), 6 95 (д, 1H, J=1 4, імідазол H), 6 99 (д, 1H, J=1 1Гц, імідазол H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 204 2 (M+H, 100)

Одержання 1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[2'-метилімідазол-1'-іл]феніл]амінокарбоніл]піразолу

Вказану у заголовку сполуку одержували із 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти та 2-метокси-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анліну у вигляді солі TFA за допомогою методик, подібних тим, що описані у Прикладі 26. ¹H ЯМР (DMSO) δ 2 53 (с, 3H, CH₃), 3 82 (с, 3H, OCH₃), 7 17 (дд, 1H, J=10 0Гц, J=1 5Гц, ароматичний H), 7 35 (д, 1H, J=1 4, ароматичний H), 7 58 (д, 1H, J=8 8, ароматичний H), 7 60 (с, 1H, піразол H), 7 65 (д, 1H, J=1 5, ароматичний H), 7 76 (д, 1H, J=1 8, імідазол H), 7 87 (д, 1H, J=1 8, іміда-

зол Н), 790 (бс, 1Н, NH), 8 11 (д, 1Н, J=1 4, ароматичний Н), 10 15 (бс, 1Н, CF₃CO₂H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 498 3 (M+H, 100)

Приклад 36

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-ізопропілімідазол-1'-іл)-2-флуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10 02 (с, 1Н), 8 28 (т, 1Н), 8 11 (д, 1Н), 7 82 - 7 56 (м, 7Н), 3 33 (м, 1Н) 1 40 (д, 6Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 514 2 (M+H, 100)

Приклад 37

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2-флуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 99 (с, 1Н), 8 27 (т, 1Н), 8 10 (д, 1Н), 7 80 - 7 57 (м, 7Н), 3 04 (кю, 1Н) 1 30 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 500 2 (M+H, 100)

Приклад 38

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2-флуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 63 (с, 1Н), 8 28 (т, 1Н), 7 98 (д, 1Н), 7 72 - 7 48 (м, 6Н), 7 03 (с, 1Н), 3 04 (кю, 2Н), 2 73 (кю, 2Н), 1 31 (тт, 6Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 460 2 (M+H, 100)

Приклад 39

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-метоксиметил)імідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10 82 (с, 1Н), 8 02 - 7 75 (м, 5Н), 7 62 - 7 48 (м, 4Н), 7 04 (с, 1Н), 4 59 (с, 2Н), 3 30 (с, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 458 3 (M+H, 100)

Приклад 40

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-диметиламінометил)імідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7 89 (д, 1Н), 7 82 (д, 2Н), 7 58 (дд, 2Н), 7 50 - 7 48 (м, 3Н), 7 28 (д, 5Н), 6 96 (с, 1Н), 4 35 (с, 2Н), 2 81 (с, 6Н), 2 78 (кю, 2Н), 1 37 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 471 3 (M+H, 100)

Приклад 41

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-метил)бензімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10 10 (і, 1Н), 8 09 (д, 2Н), 7 99 (с, 1Н), 7 93 (д, 1Н), 7 76 - 7 67 (м, 3Н), 7 57 - 7 30 (м, 5Н), 7 00 (с, 1Н), 2 76 (кю, 2Н), 1 31 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 478 2 (M+H, 100)

Приклад 42

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10 10 (с, 1Н), 7 98 (м, 3Н), 7 64 (м, 5Н), 7 50 (д, 1Н), 6 98 (с, 1Н), 3 02 (кю, 2Н), 2 75 (кю, 2Н), 1 30 (тг, 6Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 442 2 (M+H, 100)

Приклад 43

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-етилімідазол-1'-іл)-2,5-дифлуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 80 (с, 1Н), 8 30 - 8 24 (м, 1Н), 7 99 (д, 1Н), 7 85 - 7 63 (м, 4Н), 7 51 (д, 1Н), 7 06 (с, 1Н), 4 40 (бс, 2Н), 2 70 (кю, 2Н), 2 68 (ы, 3Н), 1 26 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 464 2 (M+H, 100)

Приклад 44

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2-флуоро-4-морфолінофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 08 (с, 1Н), 7 94 (д, 1Н), 7 64 (м, 2Н), 7 47 (д, 1Н), 6 92 (с, 1Н), 6 78 (м, 2Н), 4 07 (бс, 2Н), 3 77 (т, 4Н), 3 14 (т, 4Н), 2 70 (кю, 2Н), 1 28 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 451 2 (M+H, 100)

Приклад 45

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-ізопропілімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 10 15 (с, 1Н), 7 98 (м, 3Н), 7 70 - 7 59 (м, 5Н), 7 48 (д, 1Н), 6 99 (с, 1Н), 3 26 (м, 1Н), 2 74 (кю, 2Н), 1 39 (д, 6Н), 1 30 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 456 3 (M+H, 100)

Приклад 46

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-метплімідазол-1'-іл)-2-флуорофеніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ 9 67 (с, 1Н), 8 25 (т, 1Н), 7 98 (дд, 1Н), 7 71 - 7 48 (м, 6Н), 7 04 (с, 1Н), 2 72 (кю, 2Н), 2 69 (с, 3Н), 1 31 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 446 2 (M+H, 100)

Приклад 47

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-аміносультфоніл-3-аміно-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10 02 (с, 1Н) 8 01 (д, 1Н), 7 99 (с, 1Н), 7 58 (м, 3Н), 7 49 (т, 1Н), 7 26 (тт, 2Н), 7 17 (с, 1Н), 7 06 (с, 1Н), 6 91 (с, 1Н), 6 82 (д, 1Н), 2 71 (кю, 2Н), 1 28 (т, 3Н) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 540 2 (M+H, 100)

Приклад 48

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-аміносультфоніл-3-аміно-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували ана-

логічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 10 91 (с, 1H), 8 01 (м, 1H), 7 92 (м, 1H), 7 70 (с, 1H), 7 62 (м, 2H), 7 47 (м, 4H), 7 36 (м, 2H), 7 04 (с, 1H), 6 50 (бс, 2H), 2 71 (кю, 2H), 1 25 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 548 2 (M+H, 100)

Приклад 49

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[4-(2'-метилпімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 10 13 (с, 1H), 8 00 - 7 95 (м, 3H), 7 68 - 7 61 (м, 5H), 7 48 (д, 1H), 6 99 (с, 1H), 2 74 (кю, 2H), 2 67 (с, 3H), 1 29 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 428 2 (M+H, 100)

Приклад 50

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2-диметил-4-(N-піролідинокарбоніл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ 9 31 (бс, 1H), 8 27 (д, 1H), 7 99 (д, 1H), 7 72 (дд, 1H), 7 51 (м, 2H), 7 36 (д, 1H), 6 94 (с, 1H), 4 70 (бс, 2H), 3 53 (бс, 4H), 2 73 (кю, 2H), 2 62 (с, 6H), 1 92 (бс, 4H), 1 30 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 488 0 (M+H, 100)

Приклад 51

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2-піролідино-4-(N-піролідинокарбоніл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 9 90 (с, 1H), 7 90 (с, 1H), 7 48 (м, 2H), 7 18 (д, 1H), 6 93 (с, 1H), 6 83 (м, 2H), 3 38 (м, 4H), 3 19 (бс, 4H), 2 64 (кю, 2H), 1 78 (м, 8H), 1 24 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 513 9 (M+H, 100)

Приклад 52

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2-флуоро-4-(N-піролідинокарбоніл)феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 8 36 (м, 1H), 8 06 (м, 1H), 7 68 (с, 1H), 7 57 (дд, 1H), 7 43 (д, 1H), 7 25 (м, 2H), 6 85 (с, 1H), 4 64 (бс, 2H), 3 61 (т, 2H), 3 40 (т, 2H), 2 76 (кю, 2H), 1 90 (м, 4H), 1 28 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 463 0 (M+H, 100)

Приклад 53

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 10 32 (с, 1H), 8 01 - 7 94 (м, 2H), 7 63 - 7 44 (м, 5H), 7 40 - 7 23 (м, 4H), 7 15 (дд, 1H), 7 01 (с, 1H), 2 67 (кю, 2H), 1 25 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 542 9 (M+Na, 100)

Приклад 54

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[5-(2'-метилсультоніл)феніл]піримід-2-іл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували ана-

логічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11 34 (с, 1H), 8 68 (с, 2H), 8 13 (дд, 1H), 7 96 (д, 1H), 7 80 (м, 2H), 7 64 (м, 2H), 7 10 (с, 1H), 3 05 (с, 3H), 2 70 (кю, 2H), 1 29 (т, 3H) частинна мільйон EST мас спектр z(відносна інтенсивність) 525 9 (M+H, 100)

Приклад 55

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-метилсультоніл]-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 10 33 (с, 1H), 8 07 (д, 1H), 7 96 (с, 1H), 7 78 - 7 61 (м, 3H), 7 55 - 7 47 (м, 2H), 7 41 (д, 1H), 7 21 (с, 1H), 7 04 (с, 1H), 2 90 (с, 3H), 2 70 (кю, 2H), 1 28 (т, 3H) частин на мільйон ESI мас спектр z(відносна інтенсивність) 541 9 (M+H, 100)

Приклад 56

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[5-(2'-метилсультоніл)феніл]пірид-2-іл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8 51 (дд, 1H), 8 36 (д, 1H), 8 15 (д, 1H), 7 93 (д, 1H), 7 81 (д, 1H), 7 70 (м, 3H), 7 48 (м, 2H), 7 32 (с, 1H), 2 83 (кю, 2H), 1 39 (т, 3H) частин на мільйон EST мас спектр z(відносна інтенсивність) 502 0 (M+H, 100)

Приклад 57

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[[2'-метилсультоніл]-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл]амінокарбоніл]тетразол

Одержання етилу 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-тетразолкарбонілату

До суспензії 2-флуоро-5-нітробензонітрилу (5 20 грамів) у етанолі (150 мілілітрів) додавали 5% Pd/C (1 00 грамів). Суміш розміщували у гідрогенізаторі (344 738 кПа) і тримали там протягом 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрували крізь целит і фільтрат випаровували, що дало 4 25 грамів 5-аміно-флуоробензонітрилу ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 3 75 (бс, 2H, NH $_2$), 6 83 (м, 2H, ароматичний H), 6 99 (м, 1H, ароматичний H). GS мас спектр z(відносна інтенсивність) 137 (M+H, 100)

До розчину 5-аміно-флуоробензонітрилу (3 75 грамів) та Et $_3$ N (4 22 мілілітрів) у CH $_2$ Cl $_2$ (100 мілілітрів) краплями додавали хлористий етилоксаліл протягом понад 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 5 годин під N $_2$. Реакційну суміш промивали водою (двічі по 50 мілілітрів) та розсопом (1 по 50 мілілітрів), фільтрували крізь фазовий розділювальний папір та випаровували. Залишок розчинювали у 20 мілілітрах CH $_2$ Cl $_2$ та додавали 100 мілілітрів гексану. Розчин залишили при кімнатній температурі на вихідні дні. Осад фільтрували, полоскали гексаном, та висушували у вакуумі, що дало 5 43 грамів складного етилового ефіру 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-оксооцтової кислоти ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 1 44 (т, 3H, J=7 2 Гц, OCH $_2$ CH $_3$), 4 44 (кю, 2H, J=7 0 Гц, OCH $_2$ CH $_3$), 7 26 (т, 1H, J=8 Гц, ароматичний H), 7 82 (м, 1H, ароматичний H), 8 04 (м, 1H, ароматичний H), 8 97 (бс, 1H, NH). DCI мас спектр z(відносна інтенсивність) 237 1 (M+H, 6 6), 254 0 (M+Na, 100)

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2-флуоро-4-

(N-піролідинокарбоніл)феніл)амінокарбоніл] тетразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 1.83(м, 4H, NH_2), 3.39(т, 2H, $\text{J}=6.2$ Гц, CH_2), 3.45(т, 2H, $\text{J}=6.4$ Гц, CH_2), 6.65(бс, 2H, NH_2), 7.39(д, 1H, $\text{J}=8.5$ Гц, ароматичний H), 7.47(дд, 1H, $\text{J}=11.0$ Гц, $\text{J}=1.8$ Гц, ароматичний H), 7.70(д, 2H, $\text{J}=8.7$ Гц, ароматичний H), 7.86(дд, 1H, $\text{J}=9.2$ Гц, $\text{J}=1.8$ Гц, ароматичний H), 8.20(д, 1H, $\text{J}=1.8$ Гц, ароматичний H), 11.25(с, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 436.8(M+H, 100) HRMS (Q-TOP) розраховане значення 437.148590, знайдене значення 437.149700

Приклад 61

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2-(N-піролідино)-4-(N-піролідинокарбоніл)феніл)амінокарбоніл]тетразол

Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ^1H ЯМР(DMSO- d_6) δ 1.84(м, 8H, CH_2), 3.17(м, 4H, CH_2), 3.41(м, 4H, CH_2), 6.95(д, 1H, $\text{J}=7.7$ Гц, ароматичний H), 7.46(т, 1H, $\text{J}=8.4$ Гц, ароматичний H), 7.71(д, 2H, $\text{J}=8.7$ Гц, ароматичний H), 7.86(дд, 1H, $\text{J}=8.8$ Гц, $\text{J}=1.8$ Гц, ароматичний H), 8.20(д, 1H, $\text{J}=2.2$ Гц, ароматичний H), 10.69(с, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) ESI мас спектр z (відносна інтенсивність) 488.1(M+H, 100)

Приклад 62

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол, сіль трифлуороацетату

Одержання Етил (1-ізохінол-7'-іл)-5-тетразол карбоксилату

7-Аміноізохінолін(4.81 грамів, 33.4 ммоль) () розчинювали у 100 мілілітрах дихлорметану під атмосферою нітрогену. До розчину ізохіноліну додавали триетиламін(5.60 мілілітрів, 40.2 ммоль, 1.2 еквівалент). Краплями протягом понад 30 хвилин додавали оксалілхлористий етил(4.10 мілілітрів, 36.7 ммоль, 1.1 еквівалент) та реакційну суміш перемішували протягом 60 хвилин при температурі навколишнього середовища. Розчин розбавлювали 100 мілілітрами дихлорметану, промивали водою(двічі по 50 мілілітрів) та розсол(1 x 50 мілілітрів), фільтрували крізь фазовий розділювальний папір та випаровували, що дало тверду речовину блідо-жовтого кольору. Цю тверду речовину розчинювали у 50 мілілітрах дихлорметану та додавали гексани(100 мілілітрів). Отриманий у результаті осад віділяли за допомогою фільтрації та висушували під вакуумом, що дало [(ізохінол-7'-іл)аміно]-оксооцтову кислоту, етиловий складний ефір у вигляді твердої речовини білуватого кольору(7.60 грамів, вихід 93%) ^1H ЯМР(CDCl_3) δ 1.47(т, 3H, $\text{J}=7.1$ Гц, OCH_2CH_3), 4.47(кю, 2H, $\text{J}=1.2$ Гц, OCH_2CH_3), 7.63(д, 1H, $\text{J}=5.5$ Гц, ароматичний H), 7.78(д, 1H, $\text{J}=8.8$ Гц, ароматичний H), 8.50(д, 1H, $\text{J}=1.9$ Гц, ароматичний H), 8.52(д, 1H, $\text{J}=5.8$ Гц, ароматичний H), 9.13(бс, 1H, NH), 9.27(с, 1H, ароматичний H) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 244.25

Розчин трифенілфосфіну(17.65 грамів, 67.3 ммоль, 2 еквівалент) у 500 мілілітрах тетрагидрофурану перемішували при температурі 0°C протягом 60 хвилин. Додавали [(ізохінол-7'-

іл)аміно]-оксооцтову кислоту, етиловий складний ефір(8.15 грамів, 33.4 ммоль) та нагрівали з оберненим охолодженням протягом 16 годин. Розчин охолоджували до температури навколишнього середовища та відфільтровували осад. Фільтрат випаровували до утворення сухої речовини і розчинювали у 125 мілілітрах ацетонітрилу. Додавали азид натрію(2.17 грамів, 33.4 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища. Розчинник випаровували та отриманий у результаті залишок середовища у 200 мілілітрах етилацетату. Розчин етилацетату промивали водою(двічі по 100 мілілітрів) та розсол(1 x 50 мілілітрів), висушували над сульфатом натрію, та випаровували. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі, елюйований із 1-1 етилацетатом до гексану, що дало вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білуватого кольору(3.85 грамів, вихід 43%) ^1H ЯМР(CDCl_3) δ 1.23(т, 3H, $\text{J}=7.7$ Гц, OCH_2CH_3), 4.39(кю, 2H, $\text{J}=1.1$ Гц, OCH_2CH_3), 7.98(д, 1H, $\text{J}=5.5$ Гц, ароматичний H), 8.07(дд, 1H, $\text{J}=8.8$ Гц, $\text{J}=2.2$ Гц, ароматичний H), 8.24(д, 1H, $\text{J}=8.7$ Гц, ароматичний H), 8.55(д, 1H, $\text{J}=1.4$ Гц, ароматичний H), 8.69(д, 1H, $\text{J}=5.5$ Гц, ароматичний H), 9.47(с, 1H, ароматичний H) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ 269.26

Одержання 1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол, сіль трифлуороацетату

До розчину (2'-трет-бутиламіносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)аміну(0.40 грамів, 1.24 ммоль) у 15 мілілітрах безводного дихлорметану під нітрогеном додавали триметилітний алюміній (3.00 мілілітрів, 6.00 ммоль, 2M у гектані). Розчин перемішували протягом 15 при температурі навколишнього середовища. Повільно додавали етил 1-(ізохінол-7'-іл)-5-тетразол карбоксилат(0.35 грамів, 1.30 ммоль) у 15 мілілітрах безводного дихлорметану та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища. Реакцію припиняли за допомогою 5 мілілітрів 1N соляної кислоти і розчин розбавлювали 20 мілілітрами дихлорметану. Фази розділювали і фазу дихлорметану промивали водою(двічі по 20 мілілітрів) та розсол(1 x 20 мілілітрів), висушували над сульфатом натрію та випаровували. Неочищений матеріал очищували за допомогою флеш-хроматографії на сілікагелі, елюйований із 0-30% етилацетатом у дихлорметані, що дало 1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору(0.23 грамів, вихід 33%) ^1H ЯМР(CDCl_3) δ 1.05(с, 9H, трет-бутил), 7.29(д, 1H, $\text{J}=1.6$ Гц, ароматичний H), 7.42(дц, 1H, $\text{J}=11.3$ Гц, $\text{J}=1.8$ Гц, ароматичний H), 7.52(тд, 1H, $\text{J}=4.0$ Гц, $\text{J}=1.4$ Гц, ароматичний H), 7.56(тд, 1H, $\text{J}=7.4$ Гц, $\text{J}=1.5$ Гц, ароматичний H), 7.81(д, 1H, $\text{J}=5.8$ Гц, ароматичний H), 7.89(дц, 1H, $\text{J}=8.8$ Гц, $\text{J}=2.2$ Гц, ароматичний H), 8.07(д, 1H, $\text{J}=8.8$ Гц, ароматичний H), 8.16(дд, 1H, $\text{J}=7.7$ Гц, $\text{J}=1.5$ Гц, ароматичний H), 8.31(бс, 1H, NH), 8.34(т, 1H, $\text{J}=8.0$ Гц, ароматичний H), 8.72(д, 1H, $\text{J}=5.9$ Гц, ароматичний H), 9.42(с, 1H, ароматичний H), 9.47(бс, 1H, NH) MS(ES^+) 546.3(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ 545.47

1-(1'-ізохінол-7'-іл)-5-[(2'-бутиламіносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]тетразол(0 12 грамів, 0 220ммоль) розчинювали у 50 мілілітрах дихлорметану. Додавали мета-хлорбензойну кислоту(≥60%) (0 1 міліграмів, 0 313ммоль, 1 4 еквівалент) та реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 4 годин. Розчин ляпи у 20 мілілітрів насиченого бікарбоната натрія. Фази розділювали і водний шар екстрагували дихлорметаном(двічі по 25 мілілітрів). Об'єднаний органічний розчин промивали водою(двічі по 20 мілілітрів) та розсолон(1 x 25 мілілітрів), фільтрували крізь фазовий розділювальний папір та випаровували, що дало у вигляді твердої речовини білуватого кольору MS (ES⁺) 584 2(M+Na)⁺. N-оксид розчинювали у 10 мілілітрах безводного піридину та додавали хлористий тозил(63 3 міліграмів, 0 332ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, піридин випучали під зниженим тиском і до залишку додавали 10 мілілітрів етаноламіну та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційну суміш ляпи на розколотий лід та екстрагували етилацетатом(тричі по 50 мілілітрів). Об'єднаний органічний розчин промивали розсолон(1 x 50 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та випаровували, що дало піну білого кольору. Цю піну розчинювали у дихлорметані та випаровували, що дало продукт 1-аміноізохіноліну у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору(0 07 грамів, вихід 57%) ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 1 06(с, 9H, трет-бутил), 4 01(бс, 1H, NH), 5 42(бс, 2H, NH₂), 7 13(д, 1H, J=5 8Гц, ароматичний H), 7 26(м, 2H, ароматичний H), 7 38(дд, 1H, J=11 4Гц, J=1 8Гц, ароматичний H), 7 50(тд, 1H, J=7 3Гц, J=1 5Гц, ароматичний H), 7 58(тд, 1H, J=7 3Гц, J=1 5Гц, ароматичний H), 7 78(дд, 1H, J=8 7Гц, J=2 2Гц, ароматичний H), 7 88(д, 1H, J=8 8Гц, ароматичний H), 8 05(д, 1H, J=5 9Гц, ароматичний H), 8 16(д, 1H, J=8 1Гц, ароматичний H), 8 18(с, 1H, ароматичний H), 8 30(т, 1H, J=8 2Гц, ароматичний H) MS(ES⁺) 561 2(M+H)⁺, C₂₇H₂₅FN₃O₃S 560 59

Сполуку 1-аміноізохіноліну розчинювали у 5 мілілітрах трифлуорооцтової кислоти та реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 90 минут. Розчинник вилучали і залишок розчинювали у ацетонітрилі та очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску(C18 зворотня фаза, елювання ацетонітрилом та водою із додаванням 0 05% трифлуорооцтової кислоти). Випарування розчинника дало вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору(45 4 міліграмів, вихід 59%) ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 7 72(д, 1H, J=8 0Гц, ароматичний H), 7 34(д, 3H, J=6 9Гц, ароматичний H), 7 44(бс, 1H, NH), 7 62(м, 4H, ароматичний H), 7 82(д, 1H, J=7 0Гц, ароматичний H), 8 02(д, 1H, J=6 6Гц, ароматичний H), 8 18(д, 1H, J=8 8Гц, ароматичний H), 8 24(д, 1H, J=8 4Гц, ароматичний H), 8 96(бс, 1H, NH), 11 38(бс, 1H, CF₃CO₂H) MS(APCI⁺) 505 3(M+H)⁺ HRMS(ES⁺) для C₂₃H₁₇FN₃O₃S розраховане значення(M+H)⁺ 505 1206 знайдене значення 505 1221

Приклад 63

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тетразол, сіль трифлуороацетату
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді солі TFA ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 2 30(с, 3H, CH₃), 2 94(с, 3H, CH₃), 7 26(д, 1H, J=9 9Гц, ароматичний H), 7 36(д, 1H, J=8 7Гц, ароматичний H), 7 42(д, 2H, J=5 8Гц, ароматичний H), 7 85(т, 1H, J=7 7Гц, J=1 8Гц, ароматичний H), 7 72(д, 1H, J=7 7Гц, ароматичний H), 7 77(д, 1H, J=6 6 Гц, ароматичний H), 8 08(д, 1H, J=6 6 Гц, ароматичний H), 8 20(д, 1H, J=8 8 Гц, ароматичний H), 8 32(дд, 1H, J=5 8Гц, J=1 8Гц, ароматичний H), 8 98(бс, 1H, NH), 11 42(бс, 1H, CH₃SO₃H) MS(APCI) 504 2(M+H)⁺ HRMS(Q-TOF) для C₂₄H₁₆FN₇O₃S розраховане значення(M+H)⁺ 504 125413 знайдене значення 504 124200

Приклад 64

1-(3'-Амінобензізоксаол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміносультфонілфеніл)піримідин-2-іл)амінокарбоніл]піразол

Піразолкарбонову кислоту, яку отримали у прикладі 11 піддавали згідно стандартного протоколу сполученню із хлорангідридом, а саме із аміно-2-т-бутиламіносультфонілфеніл-піримідин-2-іл, що принесло попередник сполученого піримідиламіду. Цю сполуку потім вводили із ацетоксимом(NaH/диметилформамід), після чого за допомогою кислотного гідролізу як у прикладі 11, отримали похідне амінобензізоксазолу. Вилучення трет-бутилової групи шляхом введення із TFA(1 мілілітр) при температурі 100°C, після чого очищення за допомогою рідинної хроматографії високого тиску(зворотня фаза, ацетонітрил/вода 2%TFA) та ліофілізація принесли вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів. ESI мас-спектр m/z(відносна інтенсивність) 545(M+H, 100)

Приклад 65

1-(3'-Амінобензізоксаол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміносультфонілфеніл)піримідин-2-іл)амінокарбоніл]піразол

До суспензії NaH(4 8 грамів, 120ммоль), попередньо промитої тетрагідрофураном(тричі по 5 мілілітрів) у тетрагідрофурані(100 мілілітрів) додавали розчин 1-флуоро-4-нітробензолу(14 1 грамів, 100ммоль) та 2-метилімідазолу(8 2 грамів, 100ммоль) у тетрагідрофурані(50 мілілітрів) при температурі 0°C. Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 16 годин та охолоджували до кімнатної температури. До неї додавали EtOAc(200 мілілітрів) та воду(100 мілілітрів). Органічний шар розділювали, промивали водою та розсолон, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало неочищену нітросполуку. Розчин нітро похідного у MeOH(200 мілілітрів) вводили до балону із газом нітрогеном у присутності 5%Pd на корбоні(1 5 грамів) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували, що дало 4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анілін (16 5 грамів, 95 4% для двох етапів) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 7 05(дд, J=6 4Гц, J=2 1Гц, 2H), 6 98(д, J=1 1Гц, 1H), 6 73(дд,

$J=6.4$ Гц, $J=2.1$ Гц, 1H), 3.85(бс, 2H), 2.31(с, 3H), MS(Cl) m/z 174(M+H, 100)

До розчину 1-(4'-флуоро-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразол-карбонової кислоти (2 грами, 6.39 ммоль) у CH_3CN (30 мл) додавали $SOCl_2$ (5.1 грами, 42.8 ммоль) та отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 2 годин. Суміш концентрували на випаровувачі і залишок розчинювали у MeOH (20 мл). Отриманий у результаті розчин нагрівали з оберненим охолодженням протягом 30 хвилин і потім концентрували та очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із CH_2Cl_2 , що дало 1-(4'-флуоро-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбоновий складний ефір (1.93 грами, 92%) 1H ЯМР($CDCl_3$) δ 7.78(дд, $J=5.6$ Гц, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.73(дд, $J=8.4$ Гц, $J=3.4$ Гц, 1H), 7.36(т, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.30(с, 1H), 3.88(с, 3H), ^{19}F ЯМР($CDCl_3$) δ -63.01, -104.60, MS(Cl) m/z 331(M+NH₄, 100)

До розчину ацетооксиму (0.67 грами, 9.2 ммоль) у диметилформаміді (20 мл) додавали трет-бутоксид калію (1.0М у тетрагідрофурані, 9.2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До неї додавали розчин 1-(4'-флуоро-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової складного ефіру (1.92 грами, 6.15 ммоль) у диметилформаміді (20 мл) і отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і реакцію припиняли водою (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл) та шар EtOAc промивали розсоллом (п'ять разів по 10 мл), висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на сілікагелі елююваною із 80% CH_2Cl_2 у гексані, що дало метил 1-(4'-ізопропіліден-аміноокси-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбоновий складний ефір (1.53 грами, 68%) у вигляді твердої речовини білого кольору 1H ЯМР($CDCl_3$) δ 7.69(д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.66(д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.60(дд, $J=9.1$ Гц, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.26(с, 1H), 3.85(с, 3H), 2.19(с, 3H), 2.08(с, 3H), ^{19}F ЯМР($CDCl_3$) δ -62.88, MS(Cl) m/z 367(M+H, 100)

До розчину метил 1-(4'-ізопропіліден-аміноокси-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової складного ефіру (1.53 грами, 4.13 ммоль) у MeOH (13 мл) та CH_2Cl_2 (6 мл) додавали 18% соляну кислоту (13 мл) і суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 3 годин, а потім концентрували для вилучення органічних розчинників. Отриманий у результаті водний розчин нейтралізували 2N NaOH, при цьому рН мало значення 7, і екстрагували EtOAc. Шар EtOAc промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало метил 1-(4'-ізопропіліден-аміноокси-3'-цианофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбоновий складний ефір (1.32 грами, 96%) у вигляді твердої речовини білого кольору 1H ЯМР($CDCl_3$) δ 7.89(д, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.63(од, $J=8.8$ Гц, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.50(д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.40(с, 1H), 3.79(с, 3H), ^{19}F ЯМР(CD_3OD) δ -64.36, MS(Cl) m/z 327(M+H, 100)

Розчин метил 1-(3'-амінобензізоксазол-5-іл)-3-

трифлуорометил-5-піразолкарбонової складного ефіру (260 міліграмів, 0.8 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) вводили із 2N NaOH (10 мл) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш обробляли концентрованою соляною кислотою до значення рН 3 та екстрагували EtOAc. Шар EtOAc висушували над сульфатом натрія та концентрували, що дало 1-(3'-амінобензізоксазол-5-іл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонову кислоту (240 міліграмів, 96%) 1H ЯМР(CD_3OD) δ 7.90(д, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.62(дд, $J=8.8$ Гц, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.49(д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.35(с, 1H), ^{19}F ЯМР(CD_3OD) δ -64.32, MS(ES+) m/z 311(M-H, 100)

До розчину 1-(3'-амінобензізоксазол-5-іл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти (240 міліграмів, 0.77 ммоль) у диметилформаміді (5 мл) додавали 4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анлін (133 міліграмів, 0.77 ммоль), DMAP (99.5 міліграмів, 0.79 ммоль) та PyBrop (372 міліграмів, 0.79 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували при температурі 60°C протягом 16 годин, і реакцію припиняли EtOAc (100 мл) та водою (20 мл). Шар EtOAc промивали 1N соляною кислотою (10 мл), 1N NaOH (10 мл), водою (10 мл) та розсоллом (тричі по 10 мл), висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (CH_3CN-H_2O -0.05% TFA), що дало вказану у заголовку сполуку (281 міліграмів, 63%) у вигляді твердої речовини білого кольору, 1H ЯМР(CD_3OD) δ 7.97(д, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.89(д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.65(дц, $J=9.1$ Гц, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.64(д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.58(д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.52(д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.50(д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.45(с, 1H), 2.54(с, 3H), ^{13}C ЯМР(CD_3OD) δ 163.74, 160.46, 158.79, 148.51, 141.45, 140.03, 135.89, 131.89, 129.10, 127.59, 124.51, 122.57, 122.39, (TFA- CF_3), 120.04, 119.62, 118.22, 110.87, 108.24, 11.29, ^{19}F ЯМР(CD_3OD) δ -64.21, -77.51(TFA), MS(ES+) m/z 468.2(M+H, 100), HRMS розраховане значення 468.1396, знайдене значення 468.1381, Аналіз для $(C_{22}H_{16}N_7O_2F_3+1.4H_2O)$ карбон, гідроген, нітроген, флуоро, хлор

Приклад 66

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2'-метилімідазол-1'-іл)-2'-флуорофеніл]амінокарбонілпіразол, сіль TFA

До розчину 4-бромо-2-флуороанліну (19.2 грами, 100 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) при температурі 0°C повільно додавали $LiN(TMS)_2$ (1M у тетрагідрофурані, 200 мл) протягом понад 30 хвилин. Після нагрівання отриманого у результаті розчину до кімнатної температури, повільно додавали розчин дикарбонату ди-трет-бутилу (21.8 грами, 100 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл), перемішували протягом 15 хвилин та фільтрували крізь сілікагель. Фільтрат концентрували та рекристалізували від гексану, що дало 4-бромо-2-флуоро-1-трет-бутоксикарбонілпанлінін (27.7 грами, 95%) 1H ЯМР($CDCl_3$) δ 8.00(т, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.25 - 7.20(м, 2H), 6.66(бс, 1H), 1.52(с, 9H), ^{19}F ЯМР($CDCl_3$) δ -130.42, MS(ES+) m/z 290/292(M+H, 100)

До розчину 4-бромо-2-флуоро-1-трет-бутоксикарбонілпанлініну (2.9 грами, 10 ммоль) у тет-

рагідрофурані(20 мілілітрів) при температурі -78°C повільно додавали n-BuLi(2.5М, 10 мілілітрів) Після того, як розчин перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, додавали В(Оме)₃ (4.68 грамів, 45ммоль) та отриману у результаті суміш нагрівали до кімнатної температури протягом понад 2 годин Суміш концентрували і залишок розчинювали у EtOAc(150 мілілітрів) та воді(50 мілілітрів), окиснювали соляною кислотою(1N) до значення рН 4 та фільтрували крізь целіт Органічний шар відділяли, промивали водою та розсолом, висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі елюйованом із градієнтними розчинниками(CH₂Cl₂ до EtOAc), що дало 3-флуоро-4-трет-бутоксикарбоніламінофенілбористу кислоту(1.45 грамів, 56.9%) у вигляді твердої речовини білого кольору ¹H ЯМР(CD₃OD) δ 7.80(с, 1H), 7.47(д, J=12.8Гц, 1H), 1.52(с, 9H), ¹⁹F ЯМР(CD₃OD) δ -132.86, MS(ES-) m/z 254(M+H, 100)

До розчину 3-флуоро-4-трет-бутоксикарбоніламінофенілбористої кислоти(1.1 грамів, 4.35ммоль) у тетрагідрофурані(10 мілілітрів) додавали 2-метилімідазол(0.36 грамів, 4.33ммоль), піридин(3.4 грамів, 43ммоль), Si(OAc)₂ (0.79 грамів, 4.33ммоль) та молекулярні сита із розміром 4 ангстремі Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, отриману у результаті суміш розбавлювали EtOAc(100 мілілітрів) та фільтрували крізь сілікагель Фільтрат концентрували та вводили із соляною кислотою(3М) у EtOAc(10 мілілітрів) при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додавали воду Водний шар нейтралізували NaOH(1N) до значення рН 8 та екстрагували EtOAc Органічний шар висушували над сульфатом натрія та концентрували, що дало 2-флуоро-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анілін (0.4 грамів, 48.5% для двох етапів) ¹H ЯМР(CD₃OD) δ 7.25(дд, J=12.1Гц, J=1.8Гц, 1H), 7.20(д, J=1.4Гц, 1H), 7.17(дд, J=8.5Гц, J=1.8Гц, 1H), 7.09(д, J=1.5Гц, 1H), 6.91(т, J=8.8Гц, 1H), 3.74(с, 3H), ¹⁹F ЯМР(CD₃OD) δ -135.71, MS(ES+) m/z 192(M+H, 100)

До розчину 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти(130 міліграмів, 0.42ммоль) у диметилформаміді(15 мілілітрів) додавали 2-флуоро-4-(2'-метилімідазол-1'-іл)анілін (80 міліграмів, 0.42ммоль), дізопропілетиламін(0.2 мілілітрів), PyBrop(194 міліграмів, 0.42ммоль) та молекулярні сита із розміром 4 ангстремі Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та при температурі 75°C протягом 16 годин і додавали EtOAc(100 мілілітрів) Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат промивали соляною кислотою(1N, двічі по 5 мілілітрів), NaOH(1N, двічі по 5 мілілітрів), водою(10 мілілітрів) та розсолом(чотири рази по 5 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та концентрували Залишок очищували за допомогою сілікагелю(тонкошарова хроматографія, чашки елюйовані із 10%MeOH у EtOAc), після чого за допомогою рідинної хроматографії високого тиску(CH₃CN-H₂O - 0.05%TFA), що дало вказану у заголовку сполуку(75 міліграмів, 37%) у вигляді твердої речовини білого кольору

¹H ЯМР(CD₃OD) δ 8.09(т, J=8.4Гц, 1H), 7.97(д, J=1.9Гц, 1H), 7.66(дд, J=8.8Гц, J=2.2Гц, 1H), 7.67(д, J=2.1Гц, 1H), 7.58(д, J=2.2Гц, 1H), 7.55(дд, J=9.1Гц, J=2.1Гц, 1H), 7.50(д, J=9.1Гц, 1H), 7.46(с, 1H), 7.40(д, J=8.8Гц, 1H), 2.56(с, 3H), ¹³C ЯМР(CD₃OD) δ 163.76, 160.43, 159.05, 157.17, 154.67, 146.80, 143.78, 139.61, 135.74, 129.10, 127.30, 124.48, 123.35, 121.03, 120.08, 119.77, 118.23, 115.47, 115.23, 110.92, 108.85, 11.33, ¹⁹F ЯМР(CD₃OD) δ -64.21, -77.62(TFA), -121.45, MS(ES+) m/z 486.2(M+H, 100), Аналіз для(C₂₂H₁₅N₇O₂F₄+1.3TFA+1H₂O) карбон, гідроген, нітроген, флуоро

Приклад 67

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2'-метилімідазол-2'-іл)-2'-флуорофеніл]амінокарбонілпіразол, сіль TFA

До розчину 1N-метилімідазолу(1.64 грамів, 20ммоль) у тетрагідрофурані(40 мілілітрів) при температурі -78°C додавали n-BuLi(2.5М, 9.6 мілілітрів) і отриманий у результаті розчин перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин Після додавання Bu₃SnCl(7.18 грамів, 22ммоль) отриману у результаті суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом понад 2 години та перемішували протягом додаткових 16 годин До 4-бromo-2-флуоро-1-трет-бутоксикарбоніланіліну(0.58 грамів, 2ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (92 міліграмів, 0.08ммоль) додавали вищеотриманий розчин(15 мілілітрів) і отриману у результаті суміш дегазували і тричі наповнювали нітрогеном Суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 18 годин під нітрогеном і охолоджували до кімнатної температури Після додавання насиченого водного KF(10 мілілітрів), отриману у результаті суміш перемішували протягом 1 години і фільтрували крізь целіт Фільтрат промивали водою та розсолом, висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі із EtOAc, що дало 2-флуоро-4-(1'-метилімідазол-2'-іл)-1-трет-бутоксикарбоніланілін(0.35 грамів, 60%) у вигляді твердої речовини білого кольору ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 8.19(т, J=8.0Гц, 1H), 7.42(дд, J=12.1Гц, J=1.8Гц, 1H), 7.36(д, J=9.1Гц, 1H), 7.10(д, J=1.1Гц, 1H), 6.98(с, 1H), 6.80(бс, 1H), 3.75(с, 3H), 1.54(с, 9H), ¹⁹F ЯМР(CDCl₃) δ -132.59, MS(ES+) m/z 292.2(M+H, 100)

До розчину 2-флуоро-4-(1'-метилімідазол-2'-іл)-1-трет-бутоксикарбоніланіліну(0.33 грамів, 1.13ммоль) у EtOAc(10 мілілітрів) додавали соляну кислоту(3М, 5 мілілітрів) і отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин Розчин охолоджували до температури 0°C, нейтралізували 50%NaOH до значення рН 8 та екстрагували EtOAc(тричі по 50 мілілітрів) Шар EtOAc концентрували і очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі елюйованій із 5%MeOH у EtOAc, що дало 2-флуоро-4-(1'-метилімідазол-2'-іл)анілін(0.18 грамів, 83%) ¹H ЯМР(CD₃OD) δ 7.54(д, J=2.2Гц, 1H), 7.51(д, J=2.2Гц, 1H), 7.37(дд, J=11.8Гц, J=2.2Гц, 1H), 7.27(дд, J=8.4Гц, J=2.2Гц, 1H), 6.97(т, J=8.8Гц, 1H), 3.88(с, 3H), ¹⁹F ЯМР(CD₃OD) δ -136.77(дд, J=9.0Гц, J=9.1Гц, 1H), MS(ES+) m/z 192(M+H, 100)

До розчину 1-(3'-амінобензізоксазол-5-іл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти (30 міліграмів, 0.096 ммоль) у диметилформаміді (2 мілілітри) додавали 2-флуоро-4-(1'-метилімідазол-2'-іл)анілін (20.4 міліграмів, 0.106 ммоль), дізопропілетиламін (0.2 мілілітри), PyBrop (49.4 міліграмів, 0.106 ммоль).

Отриману у результаті суміш перемішували при температурі 60°C протягом 16 годин і реакцію припиняли EtOAc (75 мілілітри) та водою (5 мілілітри). Шар EtOAc промивали соляною кислотою (1N, 5 мілілітри), NaOH (1N, 5 мілілітри), та розсол (чотири рази по 5 мілілітри), висушували над сульфатом натрія, та концентрували. Залишок очищували за допомогою тонкошарової хроматографії на сілікагелі (чашки із 10% MeOH у EtOAc), після чого подальше очищення за допомогою рідинної хроматографії високого тиску ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ - 0.05% TFA), що дало вказану у заголовку сполуку (19 міліграмів, 40.8%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8.21 (т, J=8.1 Гц, 1H), 7.99 (дд, J=2.2 Гц, J=0.6 Гц, 1H), 7.70 - 7.66 (м, 3H), 7.64 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.57 (дт, J=8.3 Гц, J=1.0 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.8 Гц, J=0.5 Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 3.93 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 163.78, 160.43, 159.02, 156.71, 154.22, 144.84, 143.78 (CF_3), 139.64, 135.73, 129.09, 127.05, 126.51, 126.08, 120.52, 120.08, 118.23, 117.99, 110.93, 108.71, 36.16, ^{19}F ЯМР (CD_3OD) δ -64.21, -77.58 (TFA), -123.46, MS (ES+) m/z 486.2 (M+H, 100).

Приклад 68

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2''-аміноімідазол-1'-іл)феніл]амінокарбонілпіразол, сіль TFA

До розчину сульфата 2-аміноімідазолу (2.44 грамів, 17 ммоль) у диметилформаміді (30 мілілітри) додавали 4-бromo-1-нітробензол (3.4 грамів, 17 ммоль), K_2CO_3 (4.69 грамів, 34 ммоль) та 18-крон-6 (50 міліграмів) та отриману у результаті суміш перемішували при температурі 80°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавлювали EtOAc (150 мілілітри) та водою (50 мілілітри). Органічний шар промивали розсол (п'ять разів по 20 мілілітри), висушували над сульфатом натрія та концентрували, що дало 4-(2'-аміноімідазол-1'-іл)нітробензол (3.23 грамів, 98%). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8.38 (д, J=9.1 Гц, 2H), 7.73 (д, J=9.1 Гц, 2H), 6.90 (д, J=1.9 Гц, 1H), 6.66 (д, J=1.9 Гц, 1H), MS (ES+) m/z 205 (M+H, 100).

Розчин

4-(2'-аміноімідазол-1'-іл)нітробензолу (0.5 грамів, 2.45 ммоль) у метанолі (15 мілілітри) вводили із нітрогеном у балон у присутності 5% Pd на карбоні (70 міліграмів) при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім фільтрували. Фільтрат концентрували, що дало 4-(2'-аміноімідазол-1'-іл)анілін (0.35 грамів, 82%). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7.08 (дд, J=6.6 Гц, J=2.2 Гц, 1H), 6.77 (дд, J=6.6 Гц, J=2.2 Гц, 1H), 6.64 (д, J=1.8 Гц, 1H), 6.58 (д, J=1.8 Гц, 1H), MS (ES+) m/z 175 (M+H, 100).

До розчину 1-(3'-амінобензізоксазол-5-іл)-3-трифлуорометил-5-піразолкарбонової кислоти (110 міліграмів, 0.35 ммоль) у диметилформаміді (5 мілілітри) додавали свіжоприготовлений 4-(2'-аміноімідазол-1'-іл)анілін (110 міліграмів, 0.63 ммоль), IPrNEt_2 (1 мілілітр), PyBrop (260 міліграмів, 0.56 ммоль) та молярні сита із розміром 4 ангстрем.

Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин та реакцію припиняли EtOAc (100 мілілітри). Суміш фільтрували і фільтрат промивали розсол (п'ять разів по 5 мілілітри) та соляною кислотою (1N, тричі по 10 мілілітри). Об'єднані шари соляної кислоти нейтралізували 50% NaOH до значення pH 14 та екстрагували EtOAc. Шар EtOAc висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ - 0.05% TFA), що дало вказану у заголовку сполуку (81 міліграмів, 50%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7.77 (д, J=1.5 Гц, 1H), 7.49 (дд, J=8.8 Гц, J=2.2 Гц, 1H), 7.33 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.18 (с, 1H), 7.16 (дд, J=6.6 Гц, J=2.2 Гц, 2H), 7.12 (д, J=2.5 Гц, 1H), 6.96 (дд, J=6.6 Гц, J=2.2 Гц, 2H), ^{19}F ЯМР (CD_3OD) δ -64.23, -77.76 (TFA), -123.46, MS (ES+) m/z 469 (M+H, 100).

Приклад 69

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2''-N,N-диметиламінометилфеніл)-2'-флуорофеніл]амінокарбонілпіразол, сіль TFA

До розчину 2-формілфенілбористої кислоти (5 грамів, 33.3 ммоль) у тетрагідрофурані (80 мілілітри) додавали 4-бromo-2-флуороанілін (4.2 грамів, 22.2 ммоль) та Na_2CO_3 (2M, 80 мілілітри) і потім кип'ятили із нітрогеном протягом 10 хвилин. Після додавання $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.54 грамів, 1.33 ммоль) отриману у результаті суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 4 годин під нітрогеном. Виділювали шар тетрагідрофурану, фільтрували крізь сілікагель та промивали тетрагідрофураном, що дало 80 мілілітри розчину 4-(2'-формілфеніл)-2-флуороаніліну у тетрагідрофурані. MS (CI) m/z 233 (M+NH₄, 100%). До фільтрату (15 мілілітри від загальних 80 мілілітри) додавали $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (0.68 грамів, 8.33 ммоль) і отриману у результаті суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і до неї додавали MeOH (5 мілілітри), а потім NaBH_4 (0.32 грамів, 8.33 ммоль). Після перемішування при температурі 50°C протягом 1 години, суміш знову охолоджували до кімнатної температури і реакцію припиняли соляною кислотою (1N) до значення pH 1. Виділювали водний шар, нейтралізували 50% NaOH до значення pH 12, та екстрагували із EtOAc. Шар EtOAc висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на сілікагелі (еплюований із EtOAc), що дало 4-(2'-N,N-диметиламінометилфеніл)-2-флуороанілін (0.89 грамів, 87.5%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.49 (дд, J=8.8 Гц, J=1.8 Гц, 1H), 7.31 - 7.21 (м, 3H), 7.14 (дд, J=12.1 Гц, J=1.8 Гц, 1H), 6.97 (дд, J=8.1 Гц, J=1.5 Гц, 2H), 6.80 (т, J=8.8 Гц, 1H), 3.76 (бс, 2H), 3.34 (с, 2H), 2.17 (с, 6H), ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -136.19, MS (ES+) m/z 245.2 (M+H, 100).

До розчину 1-(4'-флуоро-3'-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-піразол-карбонової кислоти (0.299 грамів, 1 ммоль) у CH_3CN (20 мілілітри) додавали SOCl_2 (0.74 грамів, 6 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівали з оберненим охолодженням протягом 2 годин і потім концентрували. До розчину залишку у тетрагідрофурані (25

мілілітрів) додавали 4-(2'-N,N-диметиламінометилфеніл)-2-флуороанілін (0,29 грамів, 1,19 ммоль) та N,N-діізопропілетипамін (1 мілілітр). Отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і реакцію припиняли EtOAc (100 мілілітрів) та соляною кислотою (1N, 50 мілілітрів). Виділювали органічний шар і промивали NaOH (1N, 20 мілілітрів) та розсоллом, висушували над сульфатом натрія, концентрували та очищували на сілікагелі за допомогою тонкошарової хроматографії (чашки, елюйовані із 10% MeOH у CH₂Cl₂), що дало 1-(4'-флуоро-3'-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2'-N,N-диметиламінометилфеніл)-2'-флуорофеніл]амінокарбонілпіразол (0,31 грамів, 59%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,18 (т, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (бс, 1H), 7,87 - 7,79 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,8 Гц, J=1,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,30 (м, 5H), 7,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,19 (с, 6H), ¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -62,85, -104,83, -135,2, MS (ES+) m/z 526,3 (M+H, 100).

До розчину ацетооксиму (0,129 грамів, 1,77 ммоль) у диметилформаміді (5 мілілітрів) додавали трет-бутоксид калія (1,0 M у тетрагідрофурані, 1,77 мілілітрів) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім до неї додавали розчин 1-(4'-флуоро-3'-ціанофеніл)-3-трифлуорометил-5-[4'(2'-N,N-диметиламінометилфеніл)-2'-флуорофеніл]амінокарбонілпіразол (0,31 грамів, 0,59 ммоль) у диметилформаміді (5 мілілітрів) і отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і реакцію припиняли водою (10 мілілітрів). Суміш екстрагували EtOAc (100 мілілітрів) і шар EtOAc промивали розсоллом (п'ять разів по 10 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та концентрували, що дало залишок. Залишок вводили із соляною кислотою (4M) у діоксан (10 мілілітрів) при нагріванні з оберненим охолодженням протягом 2 годин та концентрували. Отриманий у результаті залишок розчинювали у EtOAc та воді, та шар EtOAc висушували над сульфатом натрія, концентрували із MeOH у CH₂Cl₂, після чого очищували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (CH₃CN-H₂O 0-05% TFA), що дало вказану у заголовку сполуку (37 міліграмів, 11% для двох етапів) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,99 (дд, J=2,2 Гц, J=0,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,8 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 1H), 7,57 - 7,54 (м, 1H), 7,52 (дд, J=8,8 Гц, J=0,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42 - 7,40 (м, 1H), 7,24 (дд, J=11,2 Гц, J=1,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,2 Гц, J=1,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 2,63 (с, 6H), ¹³C ЯМР (CD₃OD) δ 162,33, 159,00, 142,07, 138,89, 138,40, 134,41, 130,78, 130,47, 129,96, 128,80, 127,76, 127,32, 125,99, 125,40, 124,24, 124,11, 118,73, 116,92, 116,80, 116,71, 109,43, 106,93, 57,68, 41,77, ¹⁹F ЯМР (CD₃OD) δ -64,20, 77,57 (TFA), -123,93, MS (ES+) m/z 539,2 (M+H, 100).

Приклад 70

Етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилат

Одержання етил 4-(2-фурил)-2,4-діоксубутарату

До суспензії гідриду натрію (5,4 грамів 60% дисперсії у мінеральній олії, 136 ммоль, мінеральну олію випустили промиванням двічі гексанами) у 100 мілілітрах тетрагідрофурані при температурі навколишнього середовища додавали диетилловий оксалат (12,3 мілілітрів, 91 ммоль). До цієї суміші додавали 2-ацетилфуран (5,0 грамів, 45 ммоль) у вигляді розчину у 25 мілілітрах тетрагідрофурану. Отриману у результаті суміш перемішували при температурі 70°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім повільно додавали 10% соляну кислоту поки розчин залишався кислим. Тетрагідрофуран випустили in vacuo поміщували у етилацетат. Органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували, що дало 5,5 грамів (58%) вказаної у заголовку сполуки, яку використовували без очищення.

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(2-фурил)піразол-3-карбоксилату

До етил 4-(2-фурил)-2,4-діоксубутарату (3,5 грамів, 16,7 ммоль) у 50 мілілітрах льодяної оцтової кислоти додавали 4-флуоро-3-ціанофенілгідазин хлорид олова (6,3 грамів, 16,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і оцтову кислоту вилучали in vacuo. Залишок розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали насиченим водним NaHCO₃ та розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою рекристалізації від гексану/етилацетату, за рахунок чого отримали 2,5 грамів (46%) вказаної у заголовку сполуки LRMS (ES+) 326,1 (M+H)⁺.

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)піразол-3-карбоксилат-5-карбонової кислоти

До розчину етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(2-фурил)піразол-3-карбоксилату (1,30 грамів, 4,0 ммоль) у суміші 8,8:1,2 тетрахлорид карбону/ацетон/трип/вода додавали періодат натрію (3,85 грамів, 18 ммоль) та моногідрат хлориду рутенію(III) (20 міліграмів, 0,09 ммоль). Отриману у результаті двофазну реакційну суміш енергійно перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Реакцію припиняли 10% водним розчином соляної кислоти і розбавлювали етилацетатом. Органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували крізь целіт та концентрували. Залишок розбавлювали сумішшю 1:1 гексану/етилацетат та екстрагували насиченим водним Na₂CO₃ (двічі). Об'єднані водні екстракти окиснювали і екстрагували етилацетатом. Екстракти етилацетату промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували, що принесло 0,70 грамів (58%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини LRMS (AP+) 304,1 (M+H)⁺.

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-трет-бутиламіносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилату

До розчину 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)піразол-3-карбоксилат-5-карбонової кислоти (0,44 грамів, 1,45 ммоль) у 10 мілілітрах хлористого метилену додавали хлористий оксалат (0,19 мілілі-

трів, 216ммоль) та 2 краплі диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин і потім летючі фракції вилучали *in vacuo*. Залишок розчинювали у 10 мллітрах хлористого метилену і потім додавали 4-диметиламінопіридин (0.53 грамів, 4.35ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали (2'-трет-бутиламіносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)аміну гідрохлорид (0.47 грамів, 1.45ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали 10% водною соляною кислотою, насиченим водним NaHCO_3 та розсоллом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували крізь сілікагель та концентрували, що принесло 0.35 грамів (40%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини LRMS (ES-) 606.1 (M-H).

Одержання етил 1-(4-ізопропілдіенаміноокси-3-ціанофеніл)-5-[(2'-трет-бутиламіносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилату

До розчину ацетооксиму (40 міліграмів, 0.52ммоль) у 2 мллітрах диметилформаміду при температурі навколишнього середовища додавали трет-бутоксид калію (1.2 мллітрів 1.0 M розчину у тетрагідрофурані, 1.2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім додавали етил

1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-трет-бутиламіносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилат у вигляді розчину у 3 мллітрах диметилформаміду. Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакційну суміш суміш розділювали поміж етилацетатом та насиченим водним хлоридом амонія і органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (елювання із 2:1 гексани/етилацетат), що принесло 0.15 грамів (57%) вказаної у заголовку сполуки LRMS (AP-) 658.9 (M-H).

Одержання етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилату

До розчину етил 1-(4-ізопропілдіенаміноокси-3-ціанофеніл)-5-[(2'-трет-бутил-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилату (0.14 грамів, 0.21ммоль) у 5 мллітрах абсолютного етанолу додавали 4 мллітри соляної кислоти (1N). Реакційну суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали водою і розсоллом, висушували над сульфатом натрія, та концентрували. Залишок розчинювали у 5 мллітрах трифлуорооцтової кислоти і перемішували при температурі 80°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували, а залишок очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0.5% TFA) та

ліофілювали, що принесло 34 міліграми (29%) сполуки Прикладу 70 у вигляді порошку білого кольору LRMS (AP+) 585.2 (M+H)⁺.

Приклад 71

1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбонова кислота

До розчину етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл] піразол-3-карбоксилату (0.20 грамів, 0.32ммоль) у 10 мллітрах суміші 1:1 метанол/вода додавали гідроксид калія (20 міліграмів, 0.35ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 60°C протягом 2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури і окиснювали 10% водною соляною кислотою. Суміш розбавлювали етилацетатом, промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Частину залишку (25 міліграмів) розчинювали у 5 мллітрах трифлуорооцтової кислоти та перемішували при температурі 80°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували і залишок очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0.5% TFA) та ліофілювали, що принесло 10 міліграмів (40%) сполуки Прикладу 71 у вигляді порошку білого кольору LRMS (ES+) 537.2 (M+H)⁺.

Приклад 72

1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксамід

До розчину етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбонової кислоти (0.15 грамів, 0.25ммоль) у 50 мллітрах ацетонітрилу при температурі 0°C додавали триетиламін (0.05 мллітрів, ммоль) та хлороформат ізо-бутилу (0.03 мллітрів, ммоль). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали метанольний амоній (0.50 мллітрів 2.0 M розчину амонія у метанолі, ммоль). Реакційну суміш перемішували із нагріванням до кімнатної температури протягом 18 годин. Летючі фракції вилучали *in vacuo* і залишок розбавлювали етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим водним NaHCO_3 та розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Частину залишку (25 міліграмів) розчинювали у 5 мллітрах трифлуорооцтової кислоти та перемішували при температурі 80°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували і залишок очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0.5% TFA) та ліофілювали, що принесло 12 міліграмів (50%) сполуки Прикладу 72 у вигляді порошку білого кольору LRMS (ES+) 536.2 (M+H)⁺.

Приклад 73

Етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилат

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-метилсультфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-3-карбоксилату

До розчину етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-піразол-3-карбоксилат-5-карбонової кислоти (4,55 грамів, 15 ммоль) у 100 мілілітрах хлористого метилену додавали хлористий оксаліл (20 мілілітрів, 22,5 ммоль) та 2 краплі диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин і потім летючі фракції вилучали *in vacuo*. Залишок розчинювали у 100 мілілітрах хлористого метилену і потім додавали 4-диметиламінопіридин (5,5 грамів, 45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали 2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилат (4,52 грамів, 15 ммоль). Отриману у результаті перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали 10% водним розчином соляної кислоти, насиченим водним NaHCO_3 та розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюювання із 3:1 гексан/етилацетат), що принесло 1,55 грамів (18%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини LRMS (AP+) 551,2 (M+H)⁺.

Одержання етил 1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилату

До розчину ацетооксиму (0,28 грамів, 3,6 ммоль) у 20 мілілітрах диметилформаміду при температурі навколишнього середовища додавали трет-бутоксид калію (8,3 мілілітрів, 1,0 М розчину у тетрагідрофурані, 8,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім додавали етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилат у вигляді розчину у 10 мілілітрах диметилформаміду. Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакційну суміш розділювали поміж етилацетатом та насиченим водним хлоридом амонію і органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюювання із 2:1 гексан/етилацетат), що принесло 1,28 грамів (77%) вказаної у заголовку сполуки LRMS (ES-) 602,2 (M-H).

Одержання етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилату

До розчину етил 1-(4-ізопропіліденаміноокси-3-ціанофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилату (1,3 грамів, 2,1 ммоль) у 40 мілілітрах абсолютного етанолу додавали 40 мілілітрів соляної кислоти (6N). Реакційну суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали водою і розсоллом, висушували над сульфатом натрія і концентрували. Частину залишку (100 міліграмів) очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску

(C18 колонка зворотньої фази, елюювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0,5% TFA) та ліофілювали, що принесло 30 міліграмів сполуки Прикладу 73 у вигляді порошку білого кольору LRMS (ES+) 564,2 (M+H)⁺.

Приклад 74

1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбонової кислота

До розчину етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбоксилату (0,43 грамів, 0,76 ммоль) у 20 мілілітрах суміші 1:1 метанол/вода додавали гідроксид калію (50 міліграмів, 0,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 60°C протягом 2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури і окиснювали 10% водною соляною кислотою. Суміш розбавлювали етилацетатом, промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Частину залишку (25 міліграмів) очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елюювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0,5% TFA) та ліофілювали, що принесло 10 міліграмів сполуки Прикладу 74 у вигляді порошку білого кольору LRMS (ES-) 534,1 (M-H).

Приклад 75

1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-(гідроксиметил)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол

До розчину етил 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол-3-карбонової кислоти (0,41 грамів, 0,77 ммоль) у тетрагідрофурані при температурі -20°C додавали триетиламін (0,12 мілілітрів, 0,84 ммоль) та хлороформат ізо-бутилу (0,11 мілілітрів, 0,84 ммоль). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали боропдрат натрія (60 міліграмів, 1,54 ммоль) у мінімальній кількості води. Реакційну суміш перемішували із повільним нагріванням до кімнатної температури протягом 1 години і потім реакцію припиняли 15% водним розчином соляної кислоти. Після розбавлення етилацетатом, органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрія та концентрували *in vacuo*, що принесло 0,29 грамів вказаної у заголовку сполуки. Частину залишку (25 міліграмів) очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елюювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0,5% TFA) та ліофілювали, що принесло 10 міліграмів сполуки Прикладу 75 у вигляді порошку білого кольору LRMS (AP+) 522,2 (M+H).

Приклад 76

1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-(диметиламінометил)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразол, сіль трифлуорооцтової кислоти

До розчину 1-(3'-амінобензізоксазол-5'-іл)-3-гідроксиметил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл)піразолу (0,10 грамів, 0,19 ммоль) у 25 мілілітрах ацетонтрилу додавали

1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензідоксол-3(1H)(періодіан Десса-Мартіна) (0,19 грамів, 0,44 ммоль) у 10 мілілітрах

ацетонтрилу та 2 краплі оцтової кислоти. Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш лляпи на насичений водний NaHCO_3 та екстрагували хлористим метиленом. Органічні шари промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія та концентрували in vacuo. Залишок розчинювали у 10 мілілітрах метанолу і потім додавали гідрохлорид диметиламіну (0.07 грамів, 0.9 ммоль) та цианоборгидрид натрію (0.11 грамів, 0.18 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Метанол вилучали in vacuo і залишок гасили 5 мілілітрами 10% водного розчину соляної кислоти. Суміш екстрагували простим ефіром, що дало можливість вилучити вихідні матеріали, які не вступили у реакцію. Водний шар потім зробили основним і екстрагували етилацетатом. Шар етилацетату промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою підготовчої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елюювання із $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ градієнт із 0.5% TFA) та ліофілювали, що принесло 10 міліграмів (8%) сполуки. Прикладу 76 у вигляді порошку білого кольору LRMS (ES+) 549.2 (M+H)⁺.

Приклад 77

Етил 1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилат

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(2-фурил)піразол-4-карбоксилату

До розчину етил 3-(2-фурил)-3-кетопропionate (2.1 грамів, 11.5 ммоль) у 20 мілілітрах бензолу додавали диметилацетат диметилформаміду (2.3 мілілітрів, 17.3 ммоль). Отриманий у результаті розчин перемішували при температурі 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували крізь целіт і концентрували in vacuo. Частину залишку (0.60 грамів, 2.54 ммоль) розчинювали у 20 мілілітрах льодяної оцтової кислоти і потім додавали 4-флуоро-3-ціанофенілгідразину хлорид опова (1.05 грамів, 2.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджувалась до кімнатної температури і оцтову кислоту додавали in vacuo. Залишок розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали насиченим водним NaHCO_3 та розсолом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (елюювання із градієнтом 6:1 → 3:1 гексани/етилацетат), що принесло 0.32 грамів (39%) вказаної у заголовку сполуки LRMS (ES+) 326.2 (M+H)⁺.

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-піразол-4-карбоксилат-5-карбонової кислоти

До розчину етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-(2-фурил)піразол-4-карбоксилату (0.3 грамів, 0.92 ммоль) у 6.9 тетрагидрид карбону/ацетонтрил/вода додавали періодат натрію (0.89 грамів, 4.15 ммоль) та моногідрат хлориду рутенія(II) (20 міліграмів, 0.09 ммоль). Отриману у результаті двофазну реакційну суміш енергійно перемішували при температурі навколишнього

середовища протягом 6 годин. Додавали додаткову частину періодата натрію (0.45 грамів, 2.08 ммоль) і реакційну суміш дозволили перемішувати додаткових 16 годин. Реакцію гасили 10% водним розчином соляної кислоти і розбавлювали етилацетатом. Органічні шари промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували крізь целіт і концентрували, що принесло 0.28 грамів (100%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, яка була суттєво чистою для використання без очищування LRMS (ES-) 302.0 (M-H).

Одержання етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)піразол-5-карбоксилат

До розчину етил 1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-піразол-4-карбоксилат-5-карбонової кислоти (0.28 грамів, 0.92 ммоль) у 10 мілілітрах хлористого метилену додавали хлористий оксаліл (0.19 мілілітрів, 2.18 ммоль) та 2 краплі диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин і потім летючі фракції вилучали in vacuo. Залишок розчинювали у 10 мілілітрах хлористого метилену і потім додавали 4-диметиламінопіридин (0.34 грамів, 2.76 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали (2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)аміну гідрохлорид (0.28 грамів, 0.92 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали 10% водним розчином соляної кислоти, насиченим водним NaHCO_3 та розсолом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували крізь сілікагель та концентрували, що принесло 0.4 грамів (80%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини LRMS (ES+) 573.1 (M+Na).

Одержання етил 1-(4-ізопропілденаміноокси-3-ціанофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилат

До розчину ацетооксиму (70 міліграмів, 0.94 ммоль) у 5 мілілітрах диметилформаміду при температурі навколишнього середовища додавали трет-бутоксид калія (1.1 мілілітр 1.0 M розчину у тетрагідрофурані, 1.1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім додавали етил

1-(3-ціано-4-флуорофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилат (200 міліграмів, 0.36 ммоль) у вигляді розчину у 4 мілілітрах диметилформаміду. Отриману у результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакційну суміш розділювали поміж етилацетатом та насиченим водним хлоридом амонію і органічні шари промивали розсолом, висушували над сульфатом натрія, фільтрували крізь сілікагель та концентрували, що принесло 0.14 грамів (65%) вказаної у заголовку сполуки, яка була суттєво чистою для використання без очищування LRMS (ES+) 626.2 (M+Na)⁺.

Одержання етил 1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилату

До розчину етил 1-(4-ізопропілденаміноокс-3-ціанофеніл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилату (0.14 грамів, 0.21 ммоль) у 5 мілілітрах абсолютного етанолу додавали 4 мілілітри соляної кислоти (6N). Реагуючу суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури. Реагуючу суміш розбавлювали етилацетатом і органічні шари промивали водою та розсолом, висушували над сульфатом натрія та концентрували. Залишок очищували за допомогою попередньої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елювання із H_2O/CH_3CN градієнт із 0.5% TFA) та ліофілювали, що принесло 40 міліграмів (30%) сполуки Прикладу 77 у вигляді порошку білого кольору. LRMS (AP+) 564.3 (M+H)⁺.

Приклад 78

1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбонова кислота

До розчину 1-(3'-амінобензизоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол-4-карбоксилату (30 міліграмів, 0.053 ммоль) у 10 мілілітрах суміші 1:1 метанол/вода додавали гідроксид калія (20 міліграмів, 0.36 ммоль). Реагуючу суміш перемішували при температурі 60°C протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок очищували за допомогою попередньої рідинної хроматографії високого тиску (C18 колонка зворотньої фази, елювання із H_2O/CH_3CN градієнт із 0.5% TFA) та ліофілювали, що принесло 18 міліграмів (64%) сполуки Прикладу 78 у вигляді порошку білого кольору. LRMS (ES-) 534.1 (M-H).

Приклад 79

1-(1',2',3',4'-тетрагідроізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу мезилат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 488.0 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 80

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-[(2'-метиламіноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]-5-метил-піразолу мезилат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 513.0 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 81

1-(4'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-метиламіноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу мезилат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 498.0 (M+H)⁺ (100%).

Приклад 82

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метиламіноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Одержання 1-(ізохінол-7-іл)-3-трифлуорометил-5-піразол-карбонової кислоти

Розчин оцтової кислоти (500 мілілітрів) солі 7-гідразино-ізолінолін-олова (50.93 грамів, 146 ммоль) (отриманої як обговорювалося у При-

кладі 1) та 4,4,4-трифлуорометил-1-(2-фурил)-1,3-бутандіон (20.1 грамів, 97.57 ммоль) обережно нагрівали з оберненим охолодженням протягом ночі. Реагуючу суміш охолоджували та концентрували до малого об'єму. Суміш гасили насиченим бікарбонатом натрія (100 мілілітрів) та органічні шари екстрагували етилацетатом (чотири рази по 100 мілілітрів), висушували над сульфатом натрія та випаровували до отримання маслянистої речовини коричневого кольору. Хроматографія на сілікагелі (гексан етилацетат 1:1) принесла бажану сполуку піразолу (40 грамів). ¹H ЯМР (CDCl₃) 8.334 (с, 1H), 8.15 (д, 2H), 7.87 (дд, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.08 (с, 4H), 6.44 (м, 1H), 6.32 (д, 1H) частин на мільйон. ESI(+ve) мас-спектр аналіз m/z (відносна інтенсивність) 330 (M+H, 100).

Вищестриманий продукт (40 грамів, 121 ммоль) розчинювали у ацетоні (1 літр). Розчин обережно нагрівали до температури 60°C, після чого порціями додавали KMnO₄ (141 грамів, 890 ммоль) поки внутрішня температура реакції підтримувалася на рівні 60°C. Реагуючу суміш брали обережно для попередження припинення реакції. Завершення реакції оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії протягом 10 хвилин.

Приклад 83

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2-флуоро-4-(N-піролідінокарбоніл)-феніл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 512.9 (M+H) (100%), температура плавлення 225°C.

Приклад 84

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 570.1 (M+H) (100%).

Приклад 85

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміноссульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 553.1 (M+H) (100%).

Приклад 86

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміноссульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 571.1 (M+H) (100%), температура плавлення 248 - 250°C.

Приклад 87

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-трифлуорометил-5-[5-(2'-метилсульфонілфеніл)пірид-2-іл)карбоніламіно]піразолу бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 553.1 (M+H) (100%).

Приклад 88

1-(1'-Аміноізохінол-7'-іл)-3-метил-5-[(2'-аміноссульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)карбоніламіно]піразолу трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом. Мас-спектр (ES+) 517.3 (M+H)

Приклад 106

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 561 (M+H, 100), температура плавлення 155°C

Приклад 107

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2-флуоро-4-(N-піролідинокарбоніл)феніл-амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 503 (M+H, 100), температура плавлення 150°C

Приклад 108

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(5-(2'-аміносультонілфеніл)пірид-2-іл)амінокарбоніл]піразола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 544 (M+H, 100), температура плавлення 222°C

Приклад 109

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(5-(2'-метилсультонілфеніл)піримід-2-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 544 (M+H, 100), температура плавлення 175°C

Приклад 110

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-метил-5-[(4-(пірид-3'-іл)амінокарбоніл]піразола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 411 (M+H, 100), температура плавлення 142°C

Приклад 111

1-(3'-Амінобензизоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(4-(пірид-3'-іл-флуорофеніл)амінокарбоніл]піразола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 483 (M+H, 100), температура плавлення 201°C

Приклад 112

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-аміносультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 560 (M+H, 100)

Приклад 113

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсультоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 559 (M+H, 100)

Приклад 114

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[2-флуоро-4-(N-піролідинокарбоніл) феніл]амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 502 (M+H, 100), температура плавлення 166°C

Приклад 115

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-метил-5-[(4-(пірид-3'-іл) феніл)амінокарбоніл]піразол

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 410 (M+H, 100), температура плавлення 301°C

Приклад 116

1-(3'-Аміноіндазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(4-(пірид-3'-іл)-3-флуорофеніл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 482 (M+H, 100), температура плавлення 190°C

Приклад 117

1-(3'-Амінометилнафт-2'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилфеніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол

3-гідазино-2-нафтілова кислота До 3-гідазино-2-нафтілової кислоти(15 грамів, 66 ммоль) у концентрованій соляній кислоті(100 мілілітрів) та воді(100 мілілітрів) при температурі 0°C додавали NaNO_2 (9 22 грамів, 69 ммоль) порціями по 1 граму поки температура реакції підтримувалась нижче 0°C. Після 30 хвилин нижче 0°C порціями додавали $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ протягом 20 хвилин. Випускали під і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали водою і висушували. Не очищений матеріал, який вміщував солі олово(II) використовували так, як їх отримали, температура плавлення більше ніж 300°C

5-(Фуран-2-іл)-3-флуорометил-1-(3-карбоксінафт-2-іл)-1H-піразол Суміш 1,1,1-трифлуоро-4-(фуран-2-іл)2,4-бутадіон(4 2 грамів, 20 ммоль) і вищеотриманий піразин(6 86 грамів) у MeOH (150 мілілітрів) та TFA (2 32 грамів, 20 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Реакційну суміш випаровували і знову розчинювали у EtOAc та промивали водою із соляною кислотою(1N). Розчин EtOAc висушували над сульфатом натрія та випаровували, що дало 5 0 грамів матеріалу. Бажаний продукт виділяли за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на 300 грамах сілікагелю, використовуючи градієнт 1% MeOH у CHCl_3 до 3% MeOH у CHCl_3 . Фракції відбирали порціями по 25 мілілітрів із фракцій 1 - 100, елюйованих із 1% MeOH у CHCl_3 , фракцій 101 - 300, елюйованих із 2% MeOH у CHCl_3 і фракцій 301 - 500, елюйованих із 3% MeOH у CHCl_3 . Вказану у заголовку сполуку відновлювали із фракцій 201 - 500, $\text{LRMS}(\text{M}+\text{H})^+ m/z$ 373 2

5-(Фуран-2-іл)-3-флуорометил-1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-1H-піразол до 5-(Фуран-2-іл)-3-флуорометил-1-(3'-гідроксиметилнафт-2-іл)-1H-піразол

іл)-1Н-піразолу(4 4ммоль, 1 57 грамів) та N-метилморфоліну(4 8ммоль, 0 49 грамів) у CH_2Cl_2 (100мллітрів) при температурі 0°C додавали хлористий метансульфоніл(4 8ммоль, 0 55 грамів) у CH_2Cl_2 (20 мллітрів) Реакційні суміші дозволили розтанути до температури навколишнього середовища протягом 5 годин Потім реакційну суміш промивали холодною соляною кислотою(1N), висушували над сульфатом натрія та випаровували, що дало 1 82 грамів мезилату Цей матеріал негайно розчинювали у диметилформаміді(20 мллітрів) і додавали азид натрія(13 2ммоль, 0 92 грамів) Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, потім розбавлювали розсолон та екстрагували EtOAc Екстракт EtOAc промивали розсолон(п'ять разів), висушували над сульфатом натрія та випаровували, що дало 1 37 грамів неочищеного продукту Матеріал очищували до однорідності за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці 360 грамів флеш-сіліка, шляхом елюювання із 10 1 гексан EtOAc Фракції відбирали порціями по 25 мллітрів і 0 75 грамів 5-(Фуран-2-іл)-3-флуорометил-1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-1Н-піразолу відновлювали із фракцій 68 - 100, LRMS(M+H)⁺ m/z 384 0, (M+Na)⁺ m/z 406 1

3-флуорометил-1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-1Н-піразол-5-карбонова кислота До розчину у ацетоні(50 мллітрів) 5-(Фуран-2-іл)-3-флуорометил-1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-1Н-піразолу(1 98ммоль, 0 75 грамів) нагрітому до температури 60°C додавали краплями KmnO_4 (13 8ммоль, 2 2 грамів) у воді(40 мллітрів) Після тонкошарової хроматографії, яка підтвердила, всі вихідні матеріали були витрачені(4 години), реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували крізь целіт(Celite®) Фільтр старанно промивали ацетоном, потім об'єднаний фільтран конденсували для вилучення ацетону Водну суспензію, що залишилася зробили основною за допомогою NaOH(1N, pH 11) і отриманий у результаті розчин промивали Et_2O Основний розчин окиснювали за допомогою соляної кислоти(1N, pH 2) та екстрагували EtOAc Екстракти висушували та випаровували, що дало вказану у заголовку кислоту(0 54 грамів), LRMS(M-H) m/z 360

1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол 1-(3'-азидометилнафт-2-іл)-3-флуорометил-1Н-піразол-5-карбонову кислоту(1 5ммоль, 0 54 грамів) у CH_2Cl_2 (25 мллітрів) перемішували із 1 5 мллітрами 2М розчину хлористого оксалілу у CH_2Cl_2 (3 мллітри) та 2 краплями диметилформаміду протягом 18 годин Реакційну суміш випаровували та відкачували протягом декількох годин для вилучення наслідків реагентів, що дало 0 59 грамів хлорангідриду Хлорангідрид з'єднували із 2-флуоро-4-(2-метансульфонілметил)аніліном(1 7ммоль, 0 50 грамів) та DMAP(4 5ммоль, 0 55 грамів) у CH_2Cl_2 (25 мллітрів) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин Реакційну суміш випаровували та використовували колонку на сілікагелі(200 грамів) та елюювали із 3

1 гексан EtOAc За рахунок цього отримали 0 19 грамів вказаної у заголовку сполуки, LRMS (M-H) 607

1-(3'-амінометилнафт-2-іл)-3-флуорометил-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразол 3-трифлуорометил-1-(3'-азидометилнафт-2'-іл)1Н-піразол-5-(N-(3-флуоро-2-метилсульфоніл-[1,1']-біфен-4-іл)карбоксиамід(0 31ммоль, 0 19 грамів) та $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 25ммоль, 0 28 грамів) у MeOH(20 мллітрів) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин Реакційну суміш випаровували, вмишували у NaOH(1N, 50 мллітрів), потім екстрагували EtOAc Екстракти висушували над сульфатом натрія та випаровували Очищення кінцевого продукту використовуючи градієнтне елюювання сумішшю вода ацетон-прилиз 0 05% трифлуорооцтової кислоти на колонці зі зворотною фазою C18(60 ангстрем), дало чистий зразок вказаної у заголовку сполуки, LRMS (M+H)⁺ m/z 583

Приклад 118

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-гідроксиметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 510 (M-H)

Приклад 119

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-метиламінометил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 525 (M+H, 100)

Приклад 120

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-бромометил-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом, ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 493 (M+H, 100)

Приклад 121

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-піримідинметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 573 (M+H, 100)

Приклад 122

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-амінометил-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 511 (M+H, 100)

Приклад 123

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-N-піропідінометил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 565 (M+H, 100)

Приклад 124

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-імідазол-1''-іл-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 562 (M+H, 100)

Приклад 125

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-(4''-т-бутоксикарбоніл)піперазин-1''-ілметил)-3-флуоро-2'-пдроксиметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 680 (M+H, 100)

Приклад 126

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-(N,N-диметиламіно)придинометил)-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 616 (M+H, 100)

Приклад 127

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-2'-піперазин-1''-ілметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 580 (M+H, 100)

Приклад 128

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-(2'-N-метилморфолінметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 695 (M+H, 100)

Приклад 129

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-(2'-N-метилморфолінометил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 581 (M+H, 100)

Приклад 130

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(3-флуоро-(2'-N-метилморфолінметил-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 555 (M+H, 100)

Приклад 131

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-метилсульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тріазола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували ана-

логічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 493 (M+H, 100)

Приклад 132

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-аміносульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тріазола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 494 (M+H, 100)

Приклад 132

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-трифлуорометил-5-[(2'-метиламіносульфоніл-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тріазола трифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 575 (M+H, 100)

Приклад 134

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-5-[(2'-диметиламінометил-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]тріазола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 473 3 (M+H, 100)

Приклад 135

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[(2'-диметиламінометил-3-флуоро-[1,1']-біфен-4-іл)амінокарбоніл]піразола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 499 3 (M+H, 100)

Приклад 136

1-(3'-Амінобензізоксазол-5'-іл)-3-етил-5-[4'-(2''-диметиламінометилімідазол-1''-іл)-2'-флуорофеніл)амінокарбоніл]піразола бістрифлуороацетат

Вказану у заголовку сполуку отримували аналогічним способом ESI Мас-спектр z(відносна інтенсивність) 489 3 (M+H, 100)

Таблица 1

Пр	паразол-а		паразол-а		паразол-а	
	(pzt-a)		(pzt-a)		(buz)	
Пр	паразол-б		паразол-б		паразол-б	
	(pzt-b)		(pzt-b)		(pzt-b)	
Пр	D-E	R ^{1a}	R ^{1b}	A-B	Масс	спектр
1	1-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	489	
2	1-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	498	
3	4'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	499	
4	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	484	
5	1-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	492	
6	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	487	
7	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	487	
8	2'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	491	
9	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	491	
10	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	492	
11	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	489	
12	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	486	
13	4'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	486	
14	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	476	
15	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	484	
16	Изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	484	
17	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	483	
18	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	488	
19	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил)-фенилпиримидин-2-ил	490	
20	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Me	изохинол-7-ил	385	
21	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	513	
22	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	527	
23	2,4-диамино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	515	
24	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	500	
25	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Me	4-(N-пролидиноксикарбонил)фенил	441	
26	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	501	
27	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	500	

28	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил)-фенилпиримидин-2-ил	586	
29	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-Г-4-морфолитиофенил	491	
30	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-4-морфолитиофенил	496	
31	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-В-4-морфолитиофенил	482	
32	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -имидазол-1-ил	511	
33	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2'-CH ₃ OCN ₂ -имидазол-1-ил	498	
34	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-2-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -имидазол-1-ил	529	
35	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-CH ₃ O-2'-CH ₃ -имидазол-1-ил	498	
36	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-2-Р-имидазол-1-ил	514	
37	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-2'-Е-имидазол-1-ил	500	
38	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-2'-Е-имидазол-1-ил	460	
39	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2'-CH ₃ OCN ₂ -имидазол-1-ил	458	
40	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -имидазол-1-ил	471	
41	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	2'-CH ₃ -бензотриазол-1-ил	478	
42	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2'-Е-имидазол-1-ил	442	
43	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2,5-ди-Р-2'-Е-имидазол-1-ил	464	
44	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-4-морфолитиофенил	451	
45	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-4-морфолитиофенил	456	
46	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-2-CH ₃ -имидазол-1-ил	446	
47	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	3-NH ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	540	
48	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	3-NO ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	548	
49	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-CH ₃ -имидазол-1-ил	428	
50	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-(CH ₃) ₂ N-4-(N-пролидиноксикарбонил)фенил	488	
51	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-пролидиноксикарбонил-фенил	514	
52	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-4-(N-пролидиноксикарбонил)фенил	463	
53	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	542	
54	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -фенил)пиримидин-2-ил	525	

55	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	542	
56	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -фенил)пиримидин-2-ил	502	
57	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	494	
58	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-CH ₃ -имидазол-1-ил	402	
59	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	475	
60	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-Р-4-(N-пролидиноксикарбонил)фенил	437	
61	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	Et	2-пролидиноксикарбонил-фенил	488	
62	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	505	
63	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	504	
64	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -фенил)пиримидин-2-ил	545	
65	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-CH ₃ -имидазол-1-ил	468	
66	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-2'-CH ₃ -имидазол-1-ил	486	
67	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-2'-CH ₃ -имидазол-2-ил	486	
68	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-NH ₂ -имидазол-1-ил	469	
69	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-Р-[1,1']-бифен-4-ил	559	
70	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	565	
71	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	537	
72	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CONH ₂	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	536	
73	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	564	
74	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	534	
75	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃ OH	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	522	
76	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	(CH ₃) ₂ N	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	549	
77	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	564	
78	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CO ₂ H	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	534	
79	1,2,3,4-тетрагидро-	pzt-a	CH ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	488	

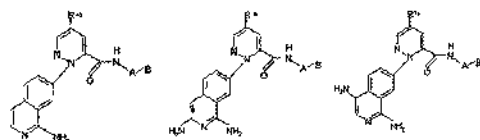
80	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃	2'-CH ₃ NHCO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	519	
81	4'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	498	
82	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	552	
83	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2-Р-4-(N-пролидиноксикарбонил)фенил	513	
84	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-Р-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	576	
85	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	553	
86	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	571	
87	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -фенил)пиримидин-2-ил	557	
88	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	517	
89	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CH ₃	3-Р-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	516	
90	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -3-Cl-[1,1']-бифен-4-ил	587	
91	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -3-CH ₃ -[1,1']-бифен-4-ил	567	
92	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	2'-CH ₃ NHCO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	567	
93	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	2'-CH ₃ NHCO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	527	
94	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	512	
95	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	n-Pr	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	527	
96	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	n-Pr	2'-CH ₃ NHCO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	541	
97	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	n-Pr	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	526	
98	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	531	
99	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	3-Р-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	530	
100	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	Et	4-пролидиноксикарбонил-фенил	455	
101	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	4-пролидиноксикарбонил-фенил	464	
102	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-Р-2'-CH ₃ -имидазол-1-ил	496	
103	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-CH ₃ -имидазол-1-ил	478	
104	1'-Амино-изохинол-7-ил	pzt-a	CF ₃	3-Р-2'-CH ₃ -имидазол-1-ил	496	
105	3'-Амино-бензотриазол-5-ил	pzt-a	CF ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-бифен-4-ил	488	

106	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>p</i> -2'-NH ₂ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	561
107	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	2- <i>F</i> -4-(<i>N</i> -піролидинкарбоніл)феніл	503
108	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	5-(2-(NH ₂ SO ₂ -феніл)піридин-2-іл)	544
109	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	5-(2-(CH ₃ SO ₂ -феніл)піридин-2-іл)	544
110	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CH ₃	піридин-3-іл-феніл	411
111	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	2- <i>F</i> -піридин-2-іл-феніл	183
112	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-NH ₂ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	560
113	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-CH ₃ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	559
114	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	2- <i>F</i> -4-(<i>N</i> -піролидинкарбоніл)феніл	502
115	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CH ₃	піридин-3-іл-феніл	410
116	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	2- <i>F</i> -піридин-2-іл-феніл	482
117	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-CH ₃ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	583
118	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-H ₂ OCH ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	510
119	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -метилпіридин-2-іл)-[1,1']-біфен-4-іл	525
120	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-бромометил-(1,1')-біфен-4-іл	574
121	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -піролидинкарбоніл)-[1,1']-біфен-4-іл	573
122	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-амінометил-(1,1')-біфен-4-іл	511
123	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -піролидинкарбоніл)-[1,1']-біфен-4-іл	565
124	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -метил-1-аміно-2-іл)-[1,1']-біфен-4-іл	562
125	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(1'- <i>N</i> -бутоксикарбоніл)-[1,1']-біфен-4-іл	680
126	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -(<i>N</i> -метилпіридин-2-іл)-[1,1']-біфен-4-іл)	616
127	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(1'- <i>N</i> -	580

				ліпсорилметил)-[1,1']-біфен-4-іл	
128	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(1'- <i>N</i> -метил-1'-морфолін)-[1,1']-біфен-4-іл	695
129	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -морфолінметил)-[1,1']-біфен-4-іл	581
130	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-(<i>N</i> -метил- <i>N</i> -метоксикарбоніл)-[1,1']-біфен-4-іл	555
131	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	3- <i>F</i> -2'-CH ₃ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	493
132	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	-	3- <i>F</i> -2'-NH ₂ SO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	494
133	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	-	3- <i>F</i> -2'-CH ₃ NHSO ₂ -(1,1')-біфен-4-іл	575
134	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CF ₃	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3- <i>F</i> -(1,1')-біфен-4-іл	473
135	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CH ₃ CH ₂	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3- <i>F</i> -(1,1')-біфен-4-іл	499
136	3'-аміно-бензизоксазол-5-іл	pat-a	CH ₃ CH ₂	2- <i>F</i> -(2-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -мідозол-1'-іл)феніл	489

Наступні таблиці містять зразки прикладів даного винаходу. Кожний елемент у кожній таблиці призначений для того, щоб з'єднуватися з кожними формулами на початку таблиці. Наприклад, Приклад 1 у Таблиці 2 призначається для того, щоб бути з'єднаним з кожною з формул ai-y₉.

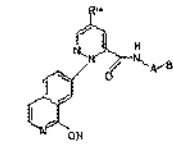
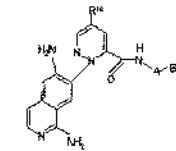
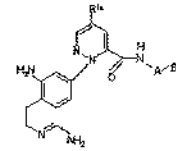
Таблиця 2



- a₁ R^{1a} = CH₃
a₂ R^{1a} = CF₃
a₃ R^{1a} = SCH₃
a₄ R^{1a} = SO₂CH₃
a₅ R^{1a} = хлор
a₆ R^{1a} = бром
a₇ R^{1a} = CO₂CH₃
a₈ R^{1a} = CH₂OCH₃

- b₁ R^{1b} = CH₃
b₂ R^{1b} = CF₃
b₃ R^{1b} = SCH₃
b₄ R^{1b} = SO₂CH₃
b₅ R^{1b} = хлор
b₆ R^{1b} = бром
b₇ R^{1b} = CO₂CH₃
b₈ R^{1b} = CH₂OCH₃

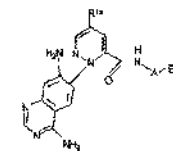
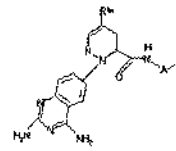
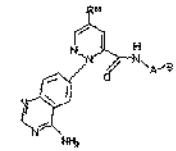
- c₁ R^{1c} = CH₃
c₂ R^{1c} = CF₃
c₃ R^{1c} = SCH₃
c₄ R^{1c} = SO₂CH₃
c₅ R^{1c} = хлор
c₆ R^{1c} = бром
c₇ R^{1c} = CO₂CH₃
c₈ R^{1c} = CH₂OCH₃



- d₁ R^{1d} = CH₃
d₂ R^{1d} = CF₃
d₃ R^{1d} = SCH₃
d₄ R^{1d} = SO₂CH₃
d₅ R^{1d} = хлор
d₆ R^{1d} = бром
d₇ R^{1d} = CO₂CH₃
d₈ R^{1d} = CH₂OCH₃

- e₁ R^{1e} = CH₃
e₂ R^{1e} = CF₃
e₃ R^{1e} = SCH₃
e₄ R^{1e} = SO₂CH₃
e₅ R^{1e} = хлор
e₆ R^{1e} = бром
e₇ R^{1e} = CO₂CH₃
e₈ R^{1e} = CH₂OCH₃

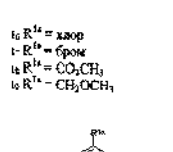
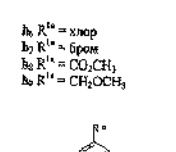
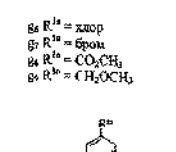
- f₁ R^{1f} = CH₃
f₂ R^{1f} = CF₃
f₃ R^{1f} = SCH₃
f₄ R^{1f} = SO₂CH₃
f₅ R^{1f} = хлор
f₆ R^{1f} = бром
f₇ R^{1f} = CO₂CH₃
f₈ R^{1f} = CH₂OCH₃



- g₁ R^{1g} = CH₃
g₂ R^{1g} = CF₃
g₃ R^{1g} = SCH₃
g₄ R^{1g} = SO₂CH₃
g₅ R^{1g} = хлор
g₆ R^{1g} = бром
g₇ R^{1g} = CO₂CH₃
g₈ R^{1g} = CH₂OCH₃

- h₁ R^{1h} = CH₃
h₂ R^{1h} = CF₃
h₃ R^{1h} = SCH₃
h₄ R^{1h} = SO₂CH₃
h₅ R^{1h} = хлор
h₆ R^{1h} = бром
h₇ R^{1h} = CO₂CH₃
h₈ R^{1h} = CH₂OCH₃

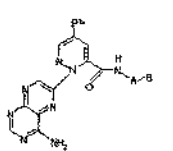
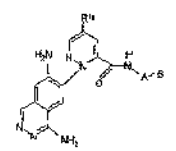
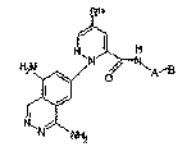
- i₁ R¹ⁱ = CH₃
i₂ R¹ⁱ = CF₃
i₃ R¹ⁱ = SCH₃
i₄ R¹ⁱ = SO₂CH₃
i₅ R¹ⁱ = хлор
i₆ R¹ⁱ = бром
i₇ R¹ⁱ = CO₂CH₃
i₈ R¹ⁱ = CH₂OCH₃



- j₁ R^{1j} = CH₃
j₂ R^{1j} = CF₃
j₃ R^{1j} = SCH₃
j₄ R^{1j} = SO₂CH₃
j₅ R^{1j} = хлор
j₆ R^{1j} = бром
j₇ R^{1j} = CO₂CH₃
j₈ R^{1j} = CH₂OCH₃

- k₁ R^{1k} = CH₃
k₂ R^{1k} = CF₃
k₃ R^{1k} = SCH₃
k₄ R^{1k} = SO₂CH₃
k₅ R^{1k} = хлор
k₆ R^{1k} = бром
k₇ R^{1k} = CO₂CH₃
k₈ R^{1k} = CH₂OCH₃

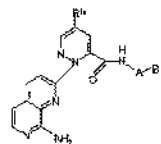
- l₁ R^{1l} = CH₃
l₂ R^{1l} = CF₃
l₃ R^{1l} = SCH₃
l₄ R^{1l} = SO₂CH₃
l₅ R^{1l} = хлор
l₆ R^{1l} = бром
l₇ R^{1l} = CO₂CH₃
l₈ R^{1l} = CH₂OCH₃



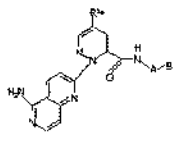
- m₁ R^{1m} = CH₃
m₂ R^{1m} = CF₃
m₃ R^{1m} = SCH₃
m₄ R^{1m} = SO₂CH₃
m₅ R^{1m} = хлор
m₆ R^{1m} = бром
m₇ R^{1m} = CO₂CH₃
m₈ R^{1m} = CH₂OCH₃

- n₁ R¹ⁿ = CH₃
n₂ R¹ⁿ = CF₃
n₃ R¹ⁿ = SCH₃
n₄ R¹ⁿ = SO₂CH₃
n₅ R¹ⁿ = хлор
n₆ R¹ⁿ = бром
n₇ R¹ⁿ = CO₂CH₃
n₈ R¹ⁿ = CH₂OCH₃

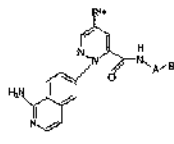
- o₁ R^{1o} = CH₃
o₂ R^{1o} = CF₃
o₃ R^{1o} = SCH₃
o₄ R^{1o} = SO₂CH₃
o₅ R^{1o} = хлор
o₆ R^{1o} = бром
o₇ R^{1o} = CO₂CH₃
o₈ R^{1o} = CH₂OCH₃



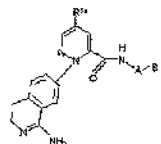
$p_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $p_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $p_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $p_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $p_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $p_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $p_7 R^{14} = \text{бром}$
 $p_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $p_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



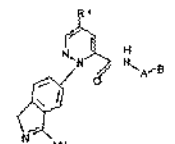
$i_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $i_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $i_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $i_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $i_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $i_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $i_7 R^{14} = \text{бром}$
 $i_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $i_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



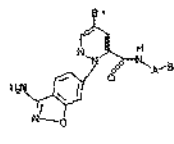
$q_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $q_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $q_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $q_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $q_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $q_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $q_7 R^{14} = \text{бром}$
 $q_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $q_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



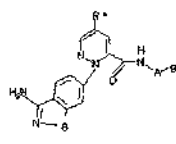
$s_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $s_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $s_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $s_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $s_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $s_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $s_7 R^{14} = \text{бром}$
 $s_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $s_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



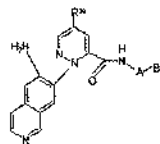
$t_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $t_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $t_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $t_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $t_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $t_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $t_7 R^{14} = \text{бром}$
 $t_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $t_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



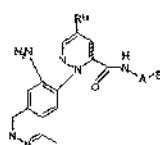
$u_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $u_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $u_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $u_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $u_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $u_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $u_7 R^{14} = \text{бром}$
 $u_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $u_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



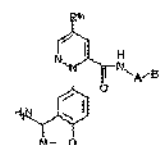
$v_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $v_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $v_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $v_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $v_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $v_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $v_7 R^{14} = \text{бром}$
 $v_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $v_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



$w_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $w_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $w_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $w_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $w_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $w_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $w_7 R^{14} = \text{бром}$
 $w_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $w_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



$x_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $x_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $x_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $x_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $x_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $x_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $x_7 R^{14} = \text{бром}$
 $x_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $x_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



$y_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $y_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $y_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $y_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $y_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $y_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $y_7 R^{14} = \text{бром}$
 $y_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $y_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

5 фенил
 6 фенил
 7 фенил
 8 2-пиримидил
 9 2-пиримидил
 10 2-пиримидил
 11 2-пиримидил
 12 2-пиримидил
 13 2-пиримидил
 14 2-пиримидил
 15 3-пиримидил
 16 3-пиримидил
 17 3-пиримидил
 18 3-пиримидил
 19 3-пиримидил
 20 3-пиримидил
 21 3-пиримидил
 22 2-пиримидил
 23 2-пиримидил
 24 2-пиримидил
 25 2-пиримидил
 26 2-пиримидил
 27 2-пиримидил
 28 2-пиримидил
 29 5-пиримидил
 30 5-пиримидил
 31 5-пиримидил
 32 5-пиримидил
 33 5-пиримидил
 34 5-пиримидил
 35 5-пиримидил
 36 2-С1-фенил
 37 2-С1-фенил
 38 2-С1-фенил
 39 2-С1-фенил
 40 2-С1-фенил
 41 2-С1-фенил
 42 2-С1-фенил
 43 2-Ф-фенил
 44 2-Ф-фенил
 45 2-Ф-фенил
 46 2-Ф-фенил
 47 2-Ф-фенил
 48 2-Ф-фенил
 49 2-Ф-фенил
 50 2,5-диф-фенил

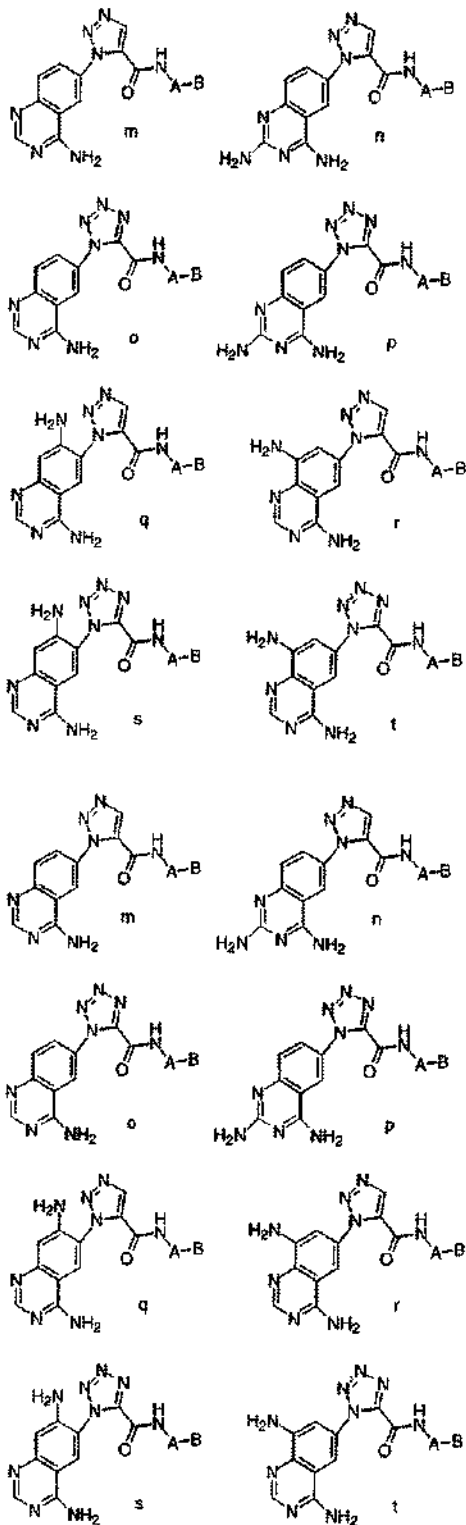
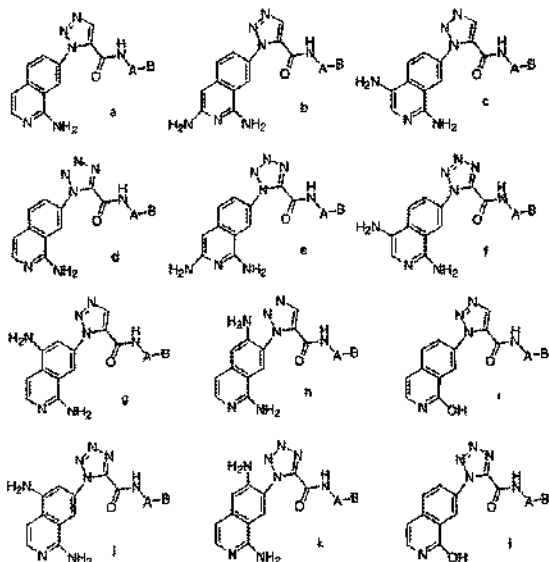
4-морфолино
 2-(1'-CF₃-тетразол-2-ил)фенил
 4-морфолинокарбонил
 2-(аминосульфони)фенил
 2-(метиламиносульфони)фенил
 1-пирролидинокарбонил
 2-(метилсульфони)фенил
 4-морфолино
 2-(1'-CF₃-тетразол-2-ил)фенил
 4-морфолинокарбонил
 2-(аминосульфони)фенил
 2-(метиламиносульфони)фенил
 1-пирролидинокарбонил
 2-(метилсульфони)фенил
 4-морфолино
 2-(1'-CF₃-тетразол-2-ил)фенил
 4-морфолинокарбонил
 2-(аминосульфони)фенил
 2-(метиламиносульфони)фенил
 1-пирролидинокарбонил
 2-(метилсульфони)фенил
 4-морфолино
 2-(1'-CF₃-тетразол-2-ил)фенил
 4-морфолинокарбонил
 2-(аминосульфони)фенил
 2-(метиламиносульфони)фенил
 1-пирролидинокарбонил
 2-(метилсульфони)фенил
 4-морфолино
 2-(1'-CF₃-тетразол-2-ил)фенил
 4-морфолинокарбонил
 2-(аминосульфони)фенил

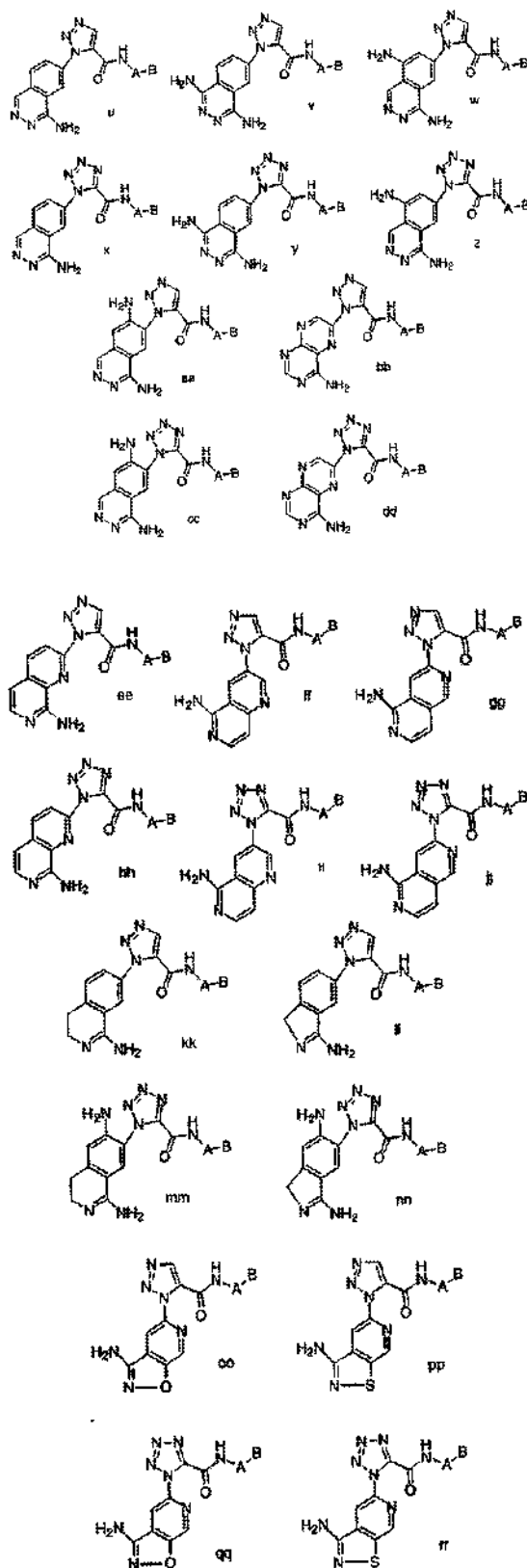
Пр	A	B
1	фенил	2-(аминосульфони)фенил
2	фенил	2-(метиламиносульфони)фенил
3	фенил	1-пирролидинокарбонил
4	фенил	2-(метилсульфони)фенил

189	2-Cl-фенил	2-(имидазол)фенил
190	2-Cl-фенил	2-(имидазолил)фенил
191	2-Cl-фенил	2-(имидазолилсульфонил)фенил
192	2-Cl-фенил	2-(2-пролидинил)фенил
193	2-Cl-фенил	2-(2-пиперидинил)фенил
194	2-Cl-фенил	2-(амидинил-метил)фенил
195	2-Cl-фенил	2-(2-имидазолидинил-метил)фенил
196	2-Cl-фенил	2-(N-(2-аминотетразол)-метил)фенил
197	2-Cl-фенил	2-диметиламинотетразол-1-ил
198	2-Cl-фенил	2-(3-аминотетраз)
199	2-Cl-фенил	2-(3-пролидинилкарбонил)
200	2-Cl-фенил	2-гипоксит
201	2-Cl-фенил	2-(имидазол-1-илметил)
202	2-F-фенил	2-(N-пролидинил-метил)фенил
203	2-F-фенил	2-(N-пиперидинил-метил)фенил
204	2-F-фенил	2-(N-морфолинно-метил)фенил
205	2-F-фенил	2-(N,N-метилморфинил-метил)фенил
206	2-F-фенил	2-(N-пролидин-метил)фенил
207	2-F-фенил	2-(N-(4-(N,N-диметиламино)-пиридин-метил)фенил
208	2-F-фенил	2-(N-азетидил-метил)фенил
209	2-F-фенил	2-(N-азетидил-метил)фенил
210	2-F-фенил	2-(N-пиперазинил-метил)фенил
211	2-F-фенил	2-(N,N-BOC-пиперазинил-метил)фенил
212	2-F-фенил	2-(2-имидазол-метил)фенил
213	2-F-фенил	2-(N-метокси-N-метиламино-метил)фенил
214	2-F-фенил	2-(N-пиперидинил-метил)фенил
215	2-F-фенил	2-(N,N-диметиламинотетразил-метил)фенил
216	2-F-фенил	2-(амидинил)фенил
217	2-F-фенил	2-(N-гуанидинил)фенил
218	2-F-фенил	2-(имидазол)фенил
219	2-F-фенил	2-(имидазолил)фенил
220	2-F-фенил	2-(имидазолилсульфонил)фенил
221	2-F-фенил	2-(3-пролидинил)фенил
222	2-F-фенил	2-(2-пиперидинил)фенил
223	2-F-фенил	2-амидинил-метилфенил
224	2-F-фенил	2-(2-имидазолидинил-метил)фенил
225	2-F-фенил	2-(N-(2-аминотетразол)-метил)фенил
226	2-F-фенил	2-диметиламинотетразол-1-ил
227	2-F-фенил	2-(3-аминотетраз)
228	2-F-фенил	2-(3-пролидинилкарбонил)
229	2-F-фенил	2-гипоксит
230	2-F-фенил	2-(имидазол-1-илметил)
231	2,3-дл-фенил	2-(N-пролидинил-метил)фенил
232	2,5-дл-фенил	2-(N-пиперидинил-метил)фенил
233	2,5-дл-фенил	2-(N-морфолинно-метил)фенил
234	2,5-дл-фенил	2-(N,N-метилморфинил-метил)фенил

- 235 2,5-дифенил
236 2,5-дифенил
237 2,5-дифенил
238 2,5-дифенил
239 2,5-дифенил
240 2,5-дифенил
241 2,5-дифенил
242 2,5-дифенил
243 2,5-дифенил
244 2,5-дифенил
245 2,5-дифенил
246 2,5-дифенил
247 2,5-дифенил
248 2,5-дифенил
249 2,5-дифенил
250 2,5-дифенил
251 2,5-дифенил
252 2,5-дифенил
253 2,5-дифенил
254 2,5-дифенил
255 2,5-дифенил
256 2,5-дифенил
257 2,5-дифенил
258 2,5-дифенил
259 2,5-дифенил
- 2-(N-пиримидин-метил)фенил
2-(N-4-(N,N'-диметанамино)-пиримидин-метил)фенил
2-(N-азатриазин-метил)фенил
2-(N-азетриазин-метил)фенил
2-(N-пиримидин-метил)фенил
2-(N-N'-BOC-пиримидин-метил)фенил
2-(N-изадолил-метил)фенил
2-(N-метоксим-N-метиламино-метил)фенил
2-(N-пиримидин-метил)фенил
2-(N-(N',N'-диметилпиримидин-метил)фенил
2-(амидинил)фенил
2-(N-гуанидинил)фенил
2-(изадолил)фенил
2-(изадолинил)фенил
2-(изадолин-1-ил)фенил
2-(2-пролидинил)фенил
2-(2-птеридинил)фенил
2-(амидинил-метил)фенил
2-(2-метил-изадолин-метил)фенил
2-(N-(2-аминопридазол-метил)фенил
2-(диметиламинопридазол-1-ил)
2-(3-аминифенил)
2-(3-пролидинкарбонил)
2-тиадиол
2-(мидазол-1-ацетил)

Таблица 3

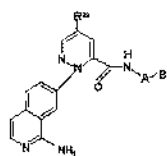




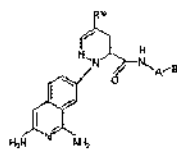
Пр	A	B
1	фенил	2-(аминосублифенил)фенил
2	фенил	2-(метиламиноублифенил)фенил
3	фенил	1-пролидинокрбонил
4	фенил	2-(метилсульфони)фенил
5	фенил	4-морфонино
6	фенил	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
7	фенил	4-морфонинокрбонил
8	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
9	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
10	2-триади	1-пролидинокрбонил
11	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
12	2-триади	4-морфонино
13	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
14	2-триади	4-морфонинокрбонил
15	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
16	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
17	2-триади	1-пролидинокрбонил
18	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
19	2-триади	4-морфонино
20	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
21	2-триади	4-морфонинокрбонил
22	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
23	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
24	2-триади	1-пролидинокрбонил
25	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
26	2-триади	4-морфонино
27	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
28	2-триади	4-морфонинокрбонил
29	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
30	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
31	2-триади	1-пролидинокрбонил
32	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
33	2-триади	4-морфонино
34	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
35	2-триади	4-морфонинокрбонил
36	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
37	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
38	2-триади	1-пролидинокрбонил
39	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
40	2-триади	4-морфонино
41	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
42	2-триади	4-морфонинокрбонил
43	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
44	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
45	2-триади	1-пролидинокрбонил
46	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
47	2-триади	4-морфонино
48	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
49	2-триади	4-морфонинокрбонил
50	2-триади	2-(аминосублифенил)фенил
51	2-триади	2-(метиламиноублифенил)фенил
52	2-триади	1-пролидинокрбонил
53	2-триади	2-(метилсульфони)фенил
54	2-триади	4-морфонино
55	2-триади	2-(1-CF ₃ -тетразол-2-ил)фенил
56	2-триади	4-морфонинокрбонил
57	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
58	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
59	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
60	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
61	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
62	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
63	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
64	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
65	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
66	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
67	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
68	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
69	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
70	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
71	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
72	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
73	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
74	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
75	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
76	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
77	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
78	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
79	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
80	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
81	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
82	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
83	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
84	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
85	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
86	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
87	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
88	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил
89	2-триади	2-(N-пролидин-метил)фенил

182	2-Cl-фенил	2-(N,N'-BOC-пиперазин-1-метил)фенил
183	2-Cl-фенол	2-(N-амидоэтил метил)фенил
184	2-Cl-фенил	2-(N'-метокси-N-метиламино-метил)фенил
185	2-Cl-фенил	2-(N'-пиридинил метил)фенил
186	2-Cl-фенил	2-(N,N'-диэтиларазинил-метил)фенил
187	2-Cl-фенил	2-(аминонл)фенил
188	2-Cl-фенил	2-(N'-ацетидил)фенил
189	2-Cl-фенил	2-(имидзолил)фенил
190	2-Cl-фенил	2-(имидзодил)фенил
191	2-Cl-фенил	2-(имидзоэтилацетил сульфонил)фенил
192	2-Cl-фенил	2-(2-пропилдиль)фенил
193	2-Cl-фенил	2-(2-перилдиль)фенил
194	2-Cl-фенил	2-(амидрил метил)фенил
195	2-Cl-фенил	2-(2-имидзоэтиламин-метил)фенил
196	2-Cl-фенил	2-(N'-(2-метилоксимидозол)-метил)фенил
197	2-Cl-фенил	2-диметиламиноимидзол-1-ил
198	2-Cl-фенил	2-(3-амидо)фенил
199	2-Cl-фенил	2-(3-пропилкарбонил)
200	2-Cl-фенил	2-лигандол
201	2-Cl-фенил	2-(имидзол-1-амидиол)
202	2-Cl-фенил	2-(N'-пропилдил-метил)фенил
203	2-Cl-фенил	2-(N'-пиридинил-метил)фенил
204	2-Cl-фенил	2-(N'-морфолин метил)фенил
205	2-Cl-фенил	2-(N,N' метилморфолин-метил)фенил
206	2-Cl-фенил	2-(N'-пиридин метил)фенил
207	2-Cl-фенил	2-(N,N'-диэтилмило) тридин-метил)фенил
208	2-Cl-фенил	2-(N'-ацетил-метил)фенил
209	2-Cl-фенил	2-(N'-ацетил-метил)фенил
210	2-Cl-фенил	2-(N'-пиридинил-метил)фенил
211	2-Cl-фенил	2-(N'-BOC-пиперазин-метил)фенил
212	2-Cl-фенил	2-(N'-имидзол метил)фенил
213	2-Cl-фенил	2-(N'-метокс-N' метиламино-метил)фенил
214	2-Cl-фенил	2-(N'-пиридин метил)фенил
215	2-Cl-фенил	2-(N'-N,N'-диэтиларазинил метил)фенил
216	2-Cl-фенил	2-(амидил)фенил
217	2-Cl-фенил	2-(N гуанидинил)фенил
218	2-Cl-фенил	2-(имидзол)фенил
219	2-Cl-фенил	2-(имидзодил)фенил
220	2-Cl-фенил	2-(имидзодил сульфонил)фенил
221	2-Cl-фенил	2-(2-пропилдиль)фенил
222	2-Cl-фенил	2-(2-пиридинил)фенил
223	2-Cl-фенил	2-(амидил-метил)фенил
224	2-Cl-фенил	2-(2-имидзоэтиламин-метил)фенил
225	2-Cl-фенил	2-(N'-(2-метилоксимидозол)-метил)фенил
226	2-Cl-фенил	2-(имидзил)имидзол-1-ил
227	2-Cl-фенил	2-(3-амидо)фенил
228	2-Cl-фенил	2-(3-пропилкарбонил)
229	2-Cl-фенил	2-лигандол
230	2-Cl-фенил	2-(имидзол-1 амидиол)
231	2,5-диф-фенил	2-(N'-пропилдил-метил)фенил
232	2,5-диф-фенил	2-(N'-пиридинил метил)фенил
233	2,5-диф-фенил	2-(N' морфолин-метил)фенил
234	2,5-диф-фенил	2-(N,N'-метилморфолин метил)фенил
235	2,5-диф-фенил	2-(N'-пиридин метил)фенил
236	2,5-диф-фенил	2-(N,N'-диэтилмило)тридин метил)фенил
237	2,5-диф-фенил	2-(N'-ацетил-метил)фенил
238	2,5-диф-фенил	2-(N'-ацетил-метил)фенил
239	2,5-диф-фенил	2-(N'-пиридин метил)фенил
240	2,5-диф-фенил	2-(N,N'-BOC-пиперазин-метил)фенил
241	2,5-диф-фенил	2-(N'-имидзол метил)фенил
242	2,5-диф-фенил	2-(N'-метокс-N' метиламино-метил)фенил
243	2,5-диф-фенил	2-(N'-пиридин метил)фенил
244	2,5-диф-фенил	2-(N,N'-диэтиларазинил метил)фенил
245	2,5-диф-фенил	2-(амидил)фенил
246	2,5-диф-фенил	2-(N гуанидинил)фенил
247	2,5-диф-фенил	2-(имидзол)фенил
248	2,5-диф-фенил	2-(имидзодил)фенил
249	2,5-диф-фенил	2-(имидзоэтиламин сульфонил)фенил
250	2,5-диф-фенил	2-(2-пропилдиль)фенил
251	2,5-диф-фенил	2-(2-пиридинил)фенил
252	2,5-диф-фенил	2-(амидил-метил)фенил
253	2,5-диф-фенил	2-(2-имидзоэтиламин-метил)фенил
254	2,5-диф-фенил	2-(N'-(2-метилоксимидозол)-метил)фенил
255	2,5-диф-фенил	2-диметиламиноимидзол-1-ил
256	2,5-диф-фенил	2-(3 амидо)фенил
257	2,5-диф-фенил	2-(3-пропилкарбонил)
258	2,5-диф-фенил	2-лигандол
259	2,5-диф-фенил	2-(имидзол-1-амидиол)

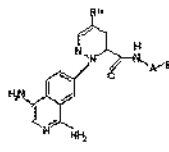
Таблица 4



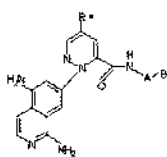
a₁ R¹⁰ = CH₃
 a₂ R¹⁰ = CF₃
 a₃ R¹⁰ = SCH₃
 a₄ R¹⁰ = SOCH₃
 a₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 a₆ R¹⁰ = хлор
 a₇ R¹⁰ = бром
 a₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 a₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



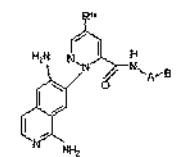
b₁ R¹⁰ = CH₃
 b₂ R¹⁰ = CF₃
 b₃ R¹⁰ = SCH₃
 b₄ R¹⁰ = SOCH₃
 b₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 b₆ R¹⁰ = хлор
 b₇ R¹⁰ = бром
 b₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 b₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



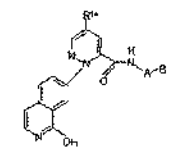
c₁ R¹⁰ = CH₃
 c₂ R¹⁰ = CF₃
 c₃ R¹⁰ = SCH₃
 c₄ R¹⁰ = SOCH₃
 c₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 c₆ R¹⁰ = хлор
 c₇ R¹⁰ = бром
 c₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 c₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



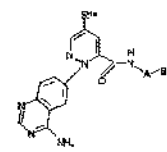
d₁ R¹⁰ = CH₃
 d₂ R¹⁰ = CF₃
 d₃ R¹⁰ = SCH₃
 d₄ R¹⁰ = SOCH₃
 d₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 d₆ R¹⁰ = хлор
 d₇ R¹⁰ = бром
 d₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 d₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



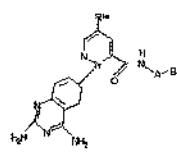
e₁ R¹⁰ = CH₃
 e₂ R¹⁰ = CF₃
 e₃ R¹⁰ = SCH₃
 e₄ R¹⁰ = SOCH₃
 e₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 e₆ R¹⁰ = хлор
 e₇ R¹⁰ = бром
 e₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 e₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



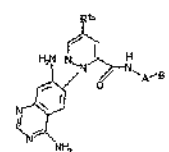
f₁ R¹⁰ = CH₃
 f₂ R¹⁰ = CF₃
 f₃ R¹⁰ = SCH₃
 f₄ R¹⁰ = SOCH₃
 f₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 f₆ R¹⁰ = хлор
 f₇ R¹⁰ = бром
 f₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 f₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



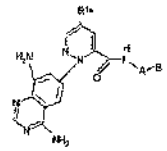
g₁ R¹⁰ = CH₃
 g₂ R¹⁰ = CF₃
 g₃ R¹⁰ = SCH₃
 g₄ R¹⁰ = SOCH₃
 g₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 g₆ R¹⁰ = хлор
 g₇ R¹⁰ = бром
 g₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 g₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



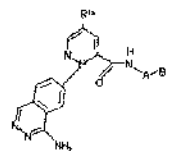
h₁ R¹⁰ = CH₃
 h₂ R¹⁰ = CF₃
 h₃ R¹⁰ = SCH₃
 h₄ R¹⁰ = SOCH₃
 h₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 h₆ R¹⁰ = хлор
 h₇ R¹⁰ = бром
 h₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 h₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



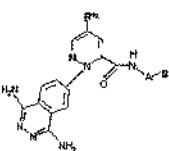
i₁ R¹⁰ = CH₃
 i₂ R¹⁰ = CF₃
 i₃ R¹⁰ = SCH₃
 i₄ R¹⁰ = SOCH₃
 i₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 i₆ R¹⁰ = хлор
 i₇ R¹⁰ = бром
 i₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 i₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



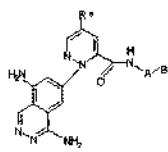
j₁ R¹⁰ = CH₃
 j₂ R¹⁰ = CF₃
 j₃ R¹⁰ = SCH₃
 j₄ R¹⁰ = SOCH₃
 j₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 j₆ R¹⁰ = хлор
 j₇ R¹⁰ = бром
 j₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 j₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



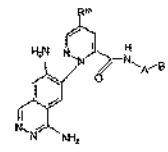
k₁ R¹⁰ = CH₃
 k₂ R¹⁰ = CF₃
 k₃ R¹⁰ = SCH₃
 k₄ R¹⁰ = SOCH₃
 k₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 k₆ R¹⁰ = хлор
 k₇ R¹⁰ = бром
 k₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 k₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



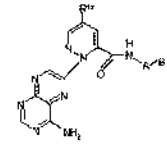
l₁ R¹⁰ = CH₃
 l₂ R¹⁰ = CF₃
 l₃ R¹⁰ = SCH₃
 l₄ R¹⁰ = SOCH₃
 l₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 l₆ R¹⁰ = хлор
 l₇ R¹⁰ = бром
 l₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 l₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



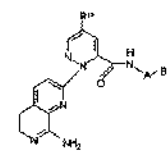
m₁ R¹⁰ = CH₃
 m₂ R¹⁰ = CF₃
 m₃ R¹⁰ = SCH₃
 m₄ R¹⁰ = SOCH₃
 m₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 m₆ R¹⁰ = хлор
 m₇ R¹⁰ = бром
 m₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 m₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



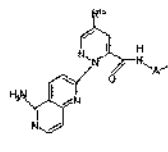
n₁ R¹⁰ = CH₃
 n₂ R¹⁰ = CF₃
 n₃ R¹⁰ = SCH₃
 n₄ R¹⁰ = SOCH₃
 n₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 n₆ R¹⁰ = хлор
 n₇ R¹⁰ = бром
 n₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 n₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



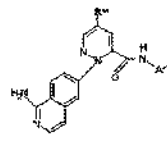
o₁ R¹⁰ = CH₃
 o₂ R¹⁰ = CF₃
 o₃ R¹⁰ = SCH₃
 o₄ R¹⁰ = SOCH₃
 o₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 o₆ R¹⁰ = хлор
 o₇ R¹⁰ = бром
 o₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 o₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



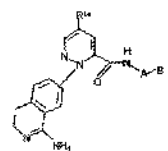
p₁ R¹⁰ = CH₃
 p₂ R¹⁰ = CF₃
 p₃ R¹⁰ = SCH₃
 p₄ R¹⁰ = SOCH₃
 p₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 p₆ R¹⁰ = хлор
 p₇ R¹⁰ = бром
 p₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 p₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



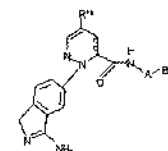
r₁ R¹⁰ = CH₃
 r₂ R¹⁰ = CF₃
 r₃ R¹⁰ = SCH₃
 r₄ R¹⁰ = SOCH₃
 r₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 r₆ R¹⁰ = хлор
 r₇ R¹⁰ = бром
 r₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 r₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



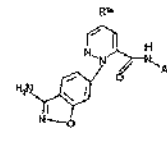
q₁ R¹⁰ = CH₃
 q₂ R¹⁰ = CF₃
 q₃ R¹⁰ = SCH₃
 q₄ R¹⁰ = SOCH₃
 q₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 q₆ R¹⁰ = хлор
 q₇ R¹⁰ = бром
 q₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 q₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



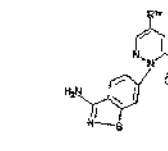
s₁ R¹⁰ = CH₃
 s₂ R¹⁰ = CF₃
 s₃ R¹⁰ = SCH₃
 s₄ R¹⁰ = SOCH₃
 s₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 s₆ R¹⁰ = хлор
 s₇ R¹⁰ = бром
 s₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 s₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



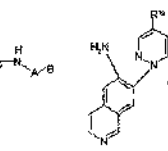
t₁ R¹⁰ = CH₃
 t₂ R¹⁰ = CF₃
 t₃ R¹⁰ = SCH₃
 t₄ R¹⁰ = SOCH₃
 t₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 t₆ R¹⁰ = хлор
 t₇ R¹⁰ = бром
 t₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 t₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



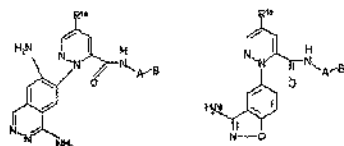
u₁ R¹⁰ = CH₃
 u₂ R¹⁰ = CF₃
 u₃ R¹⁰ = SCH₃
 u₄ R¹⁰ = SOCH₃
 u₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 u₆ R¹⁰ = хлор
 u₇ R¹⁰ = бром
 u₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 u₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



v₁ R¹⁰ = CH₃
 v₂ R¹⁰ = CF₃
 v₃ R¹⁰ = SCH₃
 v₄ R¹⁰ = SOCH₃
 v₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 v₆ R¹⁰ = хлор
 v₇ R¹⁰ = бром
 v₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 v₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃



w₁ R¹⁰ = CH₃
 w₂ R¹⁰ = CF₃
 w₃ R¹⁰ = SCH₃
 w₄ R¹⁰ = SOCH₃
 w₅ R¹⁰ = SO₂CH₃
 w₆ R¹⁰ = хлор
 w₇ R¹⁰ = бром
 w₈ R¹⁰ = CO₂CH₃
 w₉ R¹⁰ = CH₂OCH₃

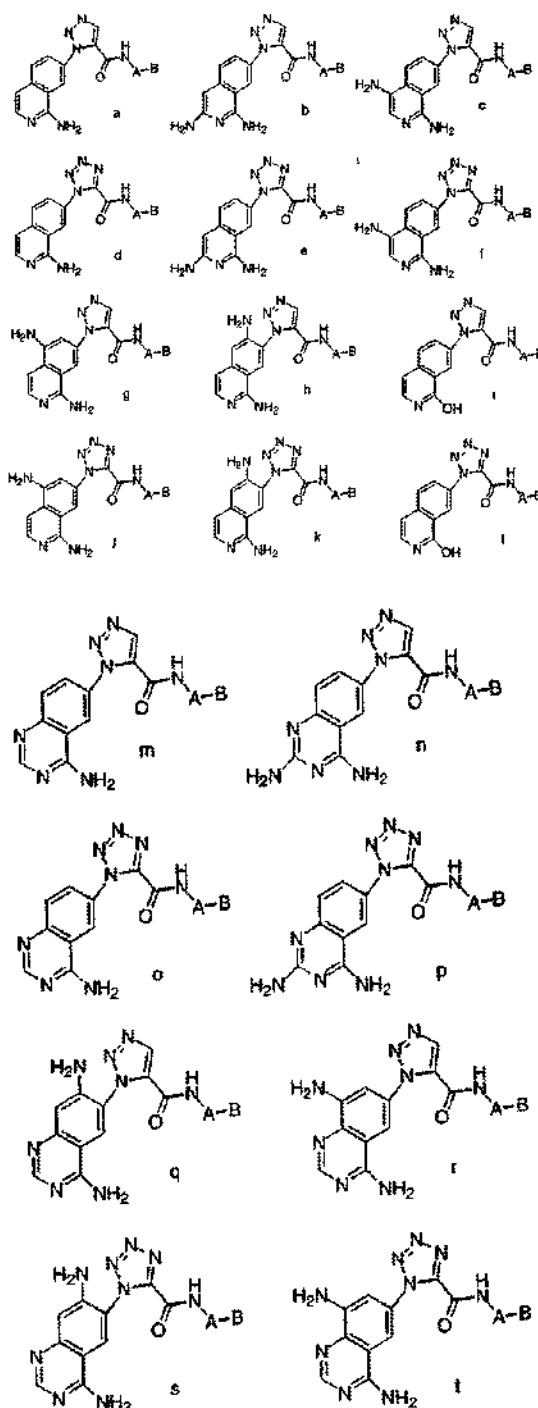


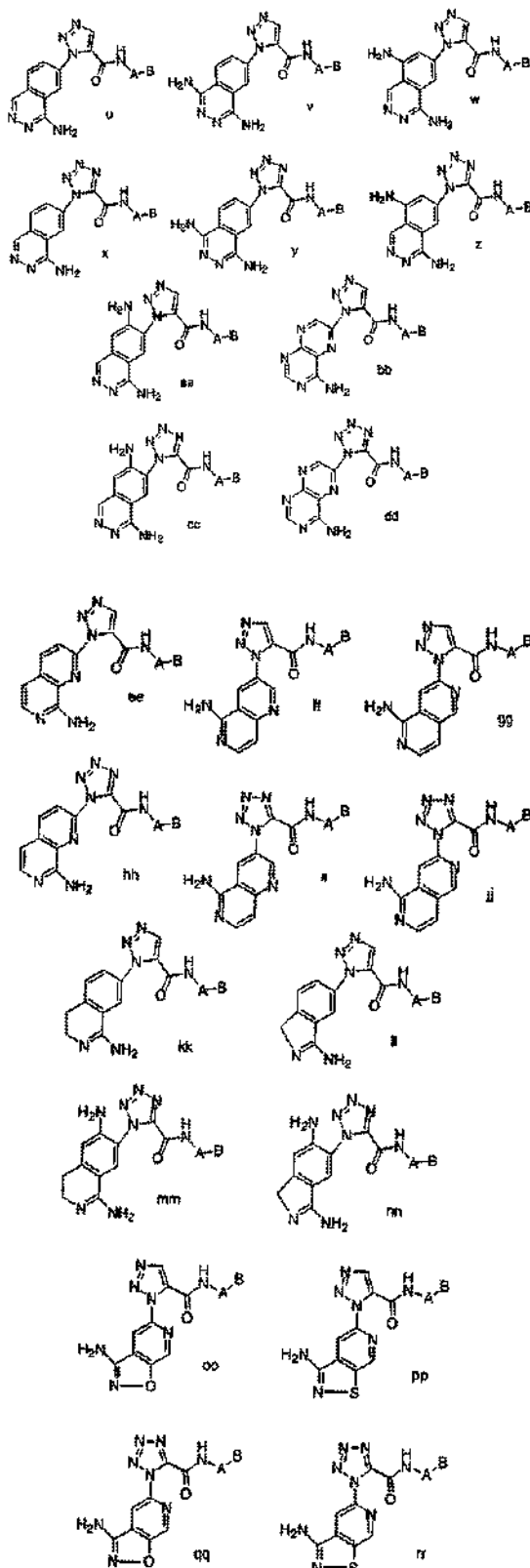
$x_1 R^{14} = \text{CH}_3$
 $x_2 R^{14} = \text{CF}_3$
 $x_3 R^{14} = \text{SCH}_3$
 $x_4 R^{14} = \text{SOCH}_3$
 $x_5 R^{14} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $x_6 R^{14} = \text{хлор}$
 $x_7 R^{14} = \text{бром}$
 $x_8 R^{14} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $x_9 R^{14} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$y_1 R^{15} = \text{CH}_3$
 $y_2 R^{15} = \text{CF}_3$
 $y_3 R^{15} = \text{SCH}_3$
 $y_4 R^{15} = \text{SOCH}_3$
 $y_5 R^{15} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $y_6 R^{15} = \text{хлор}$
 $y_7 R^{15} = \text{бром}$
 $y_8 R^{15} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $y_9 R^{15} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

№	A	B
1	фенил	2-(Me) ₂ N-метилфенил
2	фенил	2-(Me) ₂ NH-метилфенил
3	фенил	2-(Me) ₂ N-метилфенил
4	фенил	2-HOCH ₂ -фенил
5	2-F-фенил	2-(Me) ₂ N-метилфенил
6	2-F-фенил	2-(Me) ₂ NH-метилфенил
7	2-F-фенил	2-(H ₂ N-метил)фенил
8	2-F-фенил	2-HOCH ₂ -фенил
9	фенил	2-метилмидазол-1-ил
10	фенил	2-этилмидазол-1-ил
11	фенил	2-(Me) ₂ N-метилмидазол-1-ил
12	фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
13	фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
14	2-F-фенил	2-метилмидазол-1-ил
15	2-F-фенил	2-этилмидазол-1-ил
16	2-F-фенил	2-(Me) ₂ N-метилмидазол-1-ил
17	2-F-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
18	2-F-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
19	2-Cl-фенил	2-метилмидазол-1-ил
20	2-Cl-фенил	2-этилмидазол-1-ил
21	2-Cl-фенил	2-(Me) ₂ N-метилмидазол-1-ил
22	2-Cl-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
23	2-Cl-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
24	2-(Me) ₂ N-фенил	2-метилмидазол-1-ил
25	2-(Me) ₂ N-фенил	2-этилмидазол-1-ил
26	2-(Me) ₂ N-фенил	2-(Me) ₂ N-метилмидазол-1-ил
27	2-(Me) ₂ N-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
28	2-(Me) ₂ N-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
29	фенил	N-метилмидазол-5-ил
30	фенил	4-метилмидазол-5-ил
31	фенил	5-CP ₁ -празол-1-ил
32	2-F-фенил	N-метилмидазол-2-ил
33	2-F-фенил	4-метилмидазол-5-ил
34	2-F-фенил	5-CP ₁ -празол-1-ил
35	фенил	гуанидино
36	фенил	2-празол-2-илами
37	фенил	N-метил-2-мидазол-2-ил
38	фенил	N-метил-1,4,5,6-тетрагидропиримид-2-ил
39	фенил	N-метилмидазол-2-ил
40	фенил	т-бутоксикарбонилами
41	фенил	(N-пролидино)формилино
42	фенил	(N-пролидино)формил-N-метасульфамойлмино
43	2-F-фенил	гуанидино
44	2-F-фенил	2-празол-2-илами
45	2-F-фенил	N-метил-2-мидазол-2-ил
46	2-F-фенил	N-метил-1,4,5,6-тетрагидропиримид-2-ил
47	2-F-фенил	N-метилмидазол-2-ил
48	2-F-фенил	т-бутоксикарбонилами
49	2-F-фенил	(N-пролидино)формилино
50	2-F-фенил	(N-пролидино)формил-N-метасульфамойлмино
51	2-CH ₃ O-фенил	(N-пролидино)формил-N-метасульфамойлмино
52	2-CH ₃ O-фенил	(N-пролидино)формил-N-метасульфамойлмино

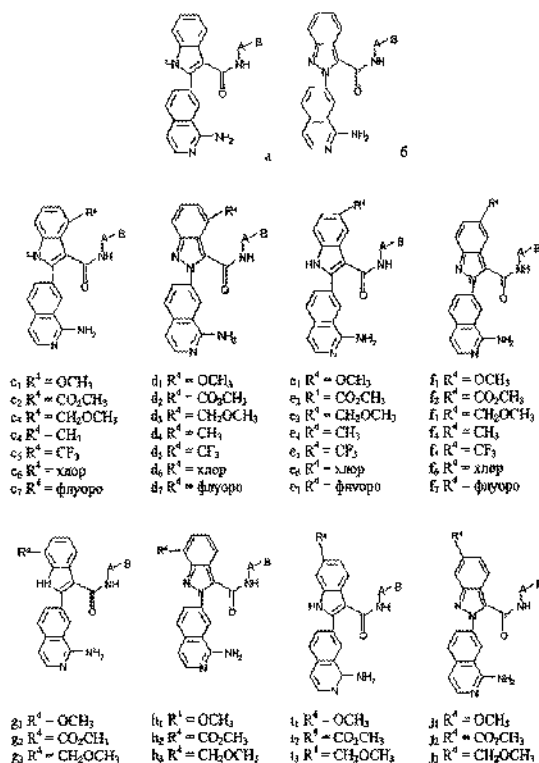
Таблица 5





Пр	A	B
1	фенил	2-((Me) ₂ N-метил)фенил
2	фенил	2-((Me) ₂ N-метил)фенил
3	фенил	2-(H ₂ N-метил)фенил
4	фенил	2-HOCH ₂ -фенил
5	2-F-фенил	2-((Me) ₂ N-метил)фенил
6	2-F-фенил	2-((Me) ₂ N-метил)фенил
7	2-F-фенил	2-(H ₂ N-метил)фенил
8	2-F-фенил	2-HOCH ₂ -фенил
9	фенил	2-метилмидазол-1-ил
10	фенил	2-этилмидазол-1-ил
11	фенил	2-((Me) ₂ N-метил)мидазол-1-ил
12	фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
13	фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
14	2-F-фенил	2-метилмидазол-1-ил
15	2-F-фенил	2-этилмидазол-1-ил
16	2-F-фенил	2-((Me) ₂ N-метил)мидазол-1-ил
17	2-F-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
18	2-F-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
19	2-Cl-фенил	2-метилмидазол-1-ил
20	2-Cl-фенил	2-этилмидазол-1-ил
21	2-Cl-фенил	2-((Me) ₂ N-метил)мидазол-1-ил
22	2-Cl-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
23	2-Cl-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
24	2-(Me) ₂ N-фенил	2-метилмидазол-1-ил
25	2-(Me) ₂ N-фенил	2-этилмидазол-1-ил
26	2-(Me) ₂ N-фенил	2-((Me) ₂ N-метил)мидазол-1-ил
27	2-(Me) ₂ N-фенил	2-CH ₃ SO ₂ -мидазол-1-ил
28	2-(Me) ₂ N-фенил	2-CH ₃ OCH ₂ -мидазол-1-ил
29	фенил	N-метилмидазол-2-ил
30	фенил	4-метилмидазол-5-ил
31	фенил	5-CH ₃ -триазол-1-ил
32	2-F-фенил	N-метилмидазол-2-ил
33	2-F-фенил	4-метилмидазол-5-ил
34	2-F-фенил	5-CH ₃ -триазол-1-ил
35	фенил	гуанидино
36	фенил	2-тиазол-2-ил
37	фенил	N-метил-2-тиазол-2-ил
38	фенил	N-метил-1,4,5,6-тетрагидротриазин-2-ил
39	фенил	4-метилмидазол-2-ил
40	фенил	7-бутоксиприбензиль
41	фенил	(N-пропиламино)формил
42	фенил	(N-пропиламино)формил-N-метилсульфамонил
43	2-F-фенил	гуанидино
44	2-F-фенил	2-тиазол-2-ил
45	2-F-фенил	N-метил-2-тиазол-2-ил
46	2-F-фенил	N-метил-1,4,5,6-тетрагидротриазин-2-ил
47	2-F-фенил	N-метилмидазол-2-ил
48	2-F-фенил	7-бутоксиприбензиль
49	2-F-фенил	(N-пропиламино)формил
50	2-F-фенил	(N-пропиламино)формил-N-метилсульфамонил
51	2-CH ₃ O-фенил	(N-пропиламино)формил
52	2-CH ₃ O-фенил	(N-пропиламино)формил-N-метилсульфамонил

Таблица 6

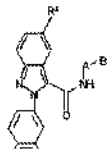
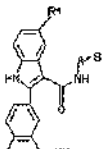
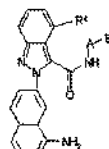
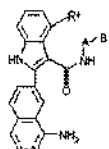
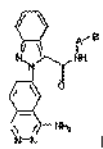
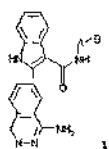


g₂ R⁴ = CH₃
g₃ R⁴ = CF₃
g₄ R⁴ = хлор
g₅ R⁴ = флуоро

h₂ R⁴ = CH₃
h₃ R⁴ = CF₃
h₄ R⁴ = хлор
h₅ R⁴ = флуоро

i₂ R⁴ = CH₃
i₃ R⁴ = CF₃
i₄ R⁴ = хлор
i₅ R⁴ = флуоро

j₂ R⁴ = CH₃
j₃ R⁴ = CF₃
j₄ R⁴ = хлор
j₅ R⁴ = флуоро

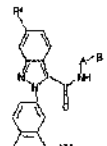
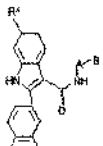
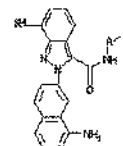
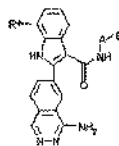


m R⁴ = OCH₃
m₂ R⁴ = CO₂CH₃
m₃ R⁴ = CH₂OCH₃
m₄ R⁴ = CH₃
m₅ R⁴ = CF₃
m₆ R⁴ = хлор
m₇ R⁴ = флуоро

n₁ R⁴ = OCH₃
n₂ R⁴ = CO₂CH₃
n₃ R⁴ = CH₂OCH₃
n₄ R⁴ = CH₃
n₅ R⁴ = CF₃
n₆ R⁴ = хлор
n₇ R⁴ = флуоро

o₁ R⁴ = OCH₃
o₂ R⁴ = CO₂CH₃
o₃ R⁴ = CH₂OCH₃
o₄ R⁴ = CH₃
o₅ R⁴ = CF₃
o₆ R⁴ = хлор
o₇ R⁴ = флуоро

p₁ R⁴ = OCH₃
p₂ R⁴ = CO₂CH₃
p₃ R⁴ = CH₂OCH₃
p₄ R⁴ = CH₃
p₅ R⁴ = CF₃
p₆ R⁴ = хлор
p₇ R⁴ = флуоро

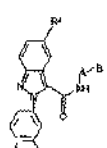
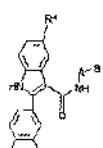
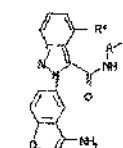
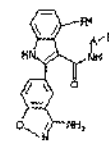
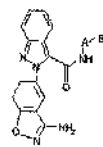
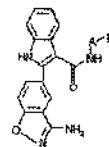


q₁ R⁴ = OCH₃
q₂ R⁴ = CO₂CH₃
q₃ R⁴ = CH₂OCH₃
q₄ R⁴ = CH₃
q₅ R⁴ = CF₃
q₆ R⁴ = хлор
q₇ R⁴ = флуоро

r₁ R⁴ = OCH₃
r₂ R⁴ = CO₂CH₃
r₃ R⁴ = CH₂OCH₃
r₄ R⁴ = CH₃
r₅ R⁴ = CF₃
r₆ R⁴ = хлор
r₇ R⁴ = флуоро

s₁ R⁴ = OCH₃
s₂ R⁴ = CO₂CH₃
s₃ R⁴ = CH₂OCH₃
s₄ R⁴ = CH₃
s₅ R⁴ = CF₃
s₆ R⁴ = хлор
s₇ R⁴ = флуоро

t₁ R⁴ = OCH₃
t₂ R⁴ = CO₂CH₃
t₃ R⁴ = CH₂OCH₃
t₄ R⁴ = CH₃
t₅ R⁴ = CF₃
t₆ R⁴ = хлор
t₇ R⁴ = флуоро

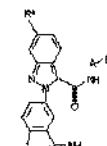
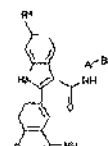
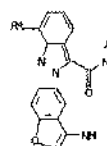
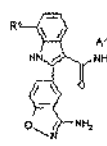


w₁ R⁴ = OCH₃
w₂ R⁴ = CO₂CH₃
w₃ R⁴ = CH₂OCH₃
w₄ R⁴ = CH₃
w₅ R⁴ = CF₃
w₆ R⁴ = хлор
w₇ R⁴ = флуоро

x₁ R⁴ = OCH₃
x₂ R⁴ = CO₂CH₃
x₃ R⁴ = CH₂OCH₃
x₄ R⁴ = CH₃
x₅ R⁴ = CF₃
x₆ R⁴ = хлор
x₇ R⁴ = флуоро

y₁ R⁴ = OCH₃
y₂ R⁴ = CO₂CH₃
y₃ R⁴ = CH₂OCH₃
y₄ R⁴ = CH₃
y₅ R⁴ = CF₃
y₆ R⁴ = хлор
y₇ R⁴ = флуоро

z₁ R⁴ = OCH₃
z₂ R⁴ = CO₂CH₃
z₃ R⁴ = CH₂OCH₃
z₄ R⁴ = CH₃
z₅ R⁴ = CF₃
z₆ R⁴ = хлор
z₇ R⁴ = флуоро



aa₁ R⁴ = OCH₃
aa₂ R⁴ = C(CH₃)₃
aa₃ R⁴ = CH₂OCH₃
aa₄ R⁴ = CH₃
aa₅ R⁴ = CF₃
aa₆ R⁴ = хлор
aa₇ R⁴ = флуоро

bb₁ R⁴ = OCH₃
bb₂ R⁴ = CO₂CH₃
bb₃ R⁴ = CH₂OCH₃
bb₄ R⁴ = CH₃
bb₅ R⁴ = CF₃
bb₆ R⁴ = хлор
bb₇ R⁴ = флуоро

cc₁ R⁴ = OCH₃
cc₂ R⁴ = CO₂CH₃
cc₃ R⁴ = CH₂OCH₃
cc₄ R⁴ = CH₃
cc₅ R⁴ = CF₃
cc₆ R⁴ = хлор
cc₇ R⁴ = флуоро

dd₁ R⁴ = OCH₃
dd₂ R⁴ = CO₂CH₃
dd₃ R⁴ = CH₂OCH₃
dd₄ R⁴ = CH₃
dd₅ R⁴ = CF₃
dd₆ R⁴ = хлор
dd₇ R⁴ = флуоро

Пр	A	B
1	фенил	2-(аминосульфони)фенил
2	фенил	2-(метиламиносульфони)фенил
3	фенил	1-пролидинокарбонил
4	фенил	2-(метилсульфони)фенил
5	фенил	4-морфолин
6	фенил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
7	фенил	4-морфолинокарбонил
8	2-пиримидил	2-(аминосульфони)фенил
9	2-пиримидил	2-(метиламиносульфони)фенил
10	2-пиримидил	1-пролидинокарбонил
11	2-пиримидил	2-(метилсульфони)фенил
12	2-пиримидил	4-морфолин
13	2-пиримидил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
14	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
15	2-пиримидил	2-(аминосульфони)фенил
16	2-пиримидил	2-(метиламиносульфони)фенил
17	2-пиримидил	1-пролидинокарбонил
18	2-пиримидил	2-(метилсульфони)фенил
19	2-пиримидил	4-морфолин
20	2-пиримидил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
21	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
22	2-пиримидил	2-(аминосульфони)фенил
23	2-пиримидил	2-(метиламиносульфони)фенил
24	2-пиримидил	1-пролидинокарбонил

25	2-пиримидил	2-(метилсульфони)фенил
26	2-пиримидил	4-морфолин
27	2-пиримидил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
28	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
29	5-пиримидил	2-(аминосульфони)фенил
30	5-пиримидил	2-(метиламиносульфони)фенил
31	5-пиримидил	1-пролидинокарбонил
32	5-пиримидил	2-(метилсульфони)фенил
33	5-пиримидил	4-морфолин
34	5-пиримидил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
35	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
36	2-С ₁ -фенил	2-(аминосульфони)фенил
37	2-С ₁ -фенил	2-(метиламиносульфони)фенил
38	2-С ₁ -фенил	1-пролидинокарбонил
39	2-С ₁ -фенил	2-(метилсульфони)фенил
40	2-С ₁ -фенил	4-морфолин
41	2-С ₁ -фенил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
42	2-С ₁ -фенил	4-морфолинокарбонил
43	2-С ₁ -фенил	2-(аминосульфони)фенил
44	2-С ₁ -фенил	2-(метиламиносульфони)фенил
45	2-С ₁ -фенил	1-пролидинокарбонил
46	2-С ₁ -фенил	2-(метилсульфони)фенил
47	2-С ₁ -фенил	4-морфолин
48	2-С ₁ -фенил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
49	2-С ₁ -фенил	4-морфолинокарбонил
50	2,5-диф-фенил	2-(аминосульфони)фенил
51	2,5-диф-фенил	2-(метиламиносульфони)фенил
52	2,5-диф-фенил	1-пролидинокарбонил
53	2,5-диф-фенил	2-(метилсульфони)фенил
54	2,5-диф-фенил	4-морфолин
55	2,5-диф-фенил	2-(1,1'-тетразол-2-ил)фенил
56	2,5-диф-фенил	4-морфолинокарбонил

22	2-Cl-феніл	2-CH ₃ SO ₂ -имідазол-1-ил
23	2-Cl-феніл	2-CH ₃ OC(=O)-имідазол-1-ил
24	2-(Me) ₂ N-феніл	2-метилімідазол-1-ил
25	2-(Me) ₂ N-феніл	2-етилімідазол-1-ил
26	2-(Me) ₂ N-феніл	2-((Me) ₂ N-метил)імідазол-1-ил
27	2-(Me) ₂ N-феніл	2-CH ₃ SO ₂ -имідазол-1-ил
28	2-(Me) ₂ N-феніл	2-CH ₃ OC(=O)-имідазол-1-ил
29	феніл	N-метилімідазол-2-ил
30	феніл	4-метилімідазол-5-ил
31	феніл	5-CH ₃ -піразол-1-ил
32	2-F-феніл	N-метилімідазол-2-ил
33	2-F-феніл	4-метилімідазол-5-ил
34	2-F-феніл	5-CH ₃ -піразол-1-ил
35	феніл	гуанідиніо
36	феніл	2-тиазолін-2-илімін
37	феніл	N-метил-2-имідазол-2-ил
38	феніл	N-метил-1,4,5,6-тетрагідропіримід-2-ил
39	феніл	N-метилімідазол-2-иліол
40	феніл	т-бутоксикарбоніламін
41	феніл	(N-пропілніл)форміламіно
42	феніл	(N-пропілніл)форміл-N-метилсульфамідоіл)імін
43	2-F-феніл	гуанідиніо
44	2-F-феніл	2-тиазолін-2-илімін
45	2-F-феніл	N-метил-2-имідазол-2-ил
46	2-F-феніл	N-метил-1,4,5,6-тетрагідропіримід-2-ил
47	2-F-феніл	N-метилімідазол-2-иліол
48	2-F-феніл	т-бутоксикарбоніламін
49	2-F-феніл	(N-пропілніл)форміламіно
50	2-F-феніл	(N-пропілніл)форміл-N-метилсульфамідоіл)імін
51	2-CH ₃ O-феніл	(N-пропілніл)форміламіно
52	2-CH ₃ O-феніл	(N-пропілніл)форміл-N-метилсульфамідоіл)імін

Корисність

Сполуки даного винаходу є корисними як антикоагулянти для лікування або попередження тромбоемболічних порушень у ссавців. Термін "тромбоемболічні порушення", який використовують тут включає артеріальні або серцевосудинні тромбоемболічні порушення або тромбоемболічні порушення судин головного мозку, включаючи, наприклад, нестійку стенокардію, первинний або повторний інфаркт міокарда, несподівана ішемічна смерть, короточасний ішемічний приступ, несподіваний приступ, атеросклероз, венозний тромбоз, глибокий тромбоз вен, тромбофлебіт, артеріальний емболізм, коронарний та церебральний артеріальний тромбоз, церебральний емболізм, дитячі емболізми та легеневий емболізм. Антикоагуляційний ефект сполук даного винаходу приводить, як вважають, до інгібування фактору Ха або тромбіну.

тромбіном гідроліз хромогенного субстрату S2238 [Helena Laboratories, Beaumont, TX] контролювали спектрофотометрично. Додавання інгібітора в дослідну суміш приводило у результаті до зниженої поглинальної здатності, що вказує на інгібування тромбіну. Тромбін людини [Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN] при концентрації 0.2 нМ у буфері 0.10 М фосфату натрію, значення pH 7.5, 0.20 М NaCl та 0.5% PEG 6000, розводили із різними концентраціями субстратів у діапазоні від 0.20 до 0.02 мМ. Через 25 - 30 хвилин інкубації активності тромбіну досліджували шляхом оцінки швидкості збільшення поглинальної здатності при 405 нм, яка зростала за рахунок гідролізу субстрату. Константи інгібування отримували із зворотніх графіків швидкості реакції у функції концентрації субстрат, використовуючи стандартний спосіб Ліневевера та Берка. Використовуючи описану вище методику, оцінювали деякі сполуки цього винаходу та виявили, що K_i менше 15 мкМ, що підтверджує можливість ефективного їх використання як інгібіторів Ха.

Сполуки цього винаходу можна вводити як в чистому вигляді, так і в суміші з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних агентів. Вони включають інші коагулянти або агенти інгібування коагуляції, антитромбоцити або агенти інгібування тромбоцитів, інгібітори тромбіну або тромболітичні або фібринолітичні агенти.

Сполуки вводять ссавцям у терапевтично ефективних дозах. Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки формули I, яка при введенні її ссавцю у чистому вигляді або у комбінації з іншим терапевтичним агентом, є ефективною для запобігання або зменшення тромбоемболічного запалення або його зростання.

Терміни "введена у комбінації" або "комбінована терапія" позначають, що сполуку Формули I та один або більшу кількість додаткових терапевтичних агентів вводять ссавцям, які підлягають лікуванню, одночасно. При одночасному введенні кожний компонент можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку у різні проміжки часу. Таким чином, кожний компонент можна вводити окремо, але з невеликим розривом у часі, що забезпечує бажаний терапевтичний ефект. Інші антикоагулянтні агенти (або агенти інгібування коагуляції), які можна використовувати у комбінації із сполуками цього винаходу, включають варфарин та гепарин, а також інші інгібітори фактору Ха, які, наприклад, описані у наведених вище публікаціях, які дані у розділі "Передумови створення винаходу".

Термін "антитромбоцитні агенти" (або агенти інгібування тромбоцитів), які використовують тут, позначають агенти, які інгібують тромбоцитарну функцію, наприклад, інгібування агрегації, адгезії або гранульованої секреції тромбоцитів. Такі агенти включають, але не обмежуються тільки ними, різні відомі нестероїдні протизапалювальні ліки (НСПЗЛ), наприклад, аспирин, ібупрофен, напроксен, суліндак, індометацин, мефенамат, дроксікам, диклофенак, сульфінпіразон та проксикам, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі або пропрепарати. Кращими нестероїдними протизапалювальними ліками є аспи-

рин (ацетилсалицилова кислота або АСК) та проксикам. Інші придатні антитромбоцитні агенти включають тіклопідин та їх фармацевтично прийнятні солі або пропрепарати. Тіклопідин також є кращою сполукою, оскільки він відомий як м'який препарат для гастро-кишечного тракту. Інша група агентів інгібування тромбоцитів включає IIb/IIIa антагоністи, антагоністи тромбоксан-A₂-рецепторів та інгібітори тромбоксан-A₂-синтази, а також їх фармацевтично прийнятні солі або пропрепарати.

Термін "інгібітори тромбіну" (або антитромбінні агенти), який використовують тут, позначає інгібітори тромбіну протеази серину. За допомогою інгібування тромбіну припиняються різні опосередковані тромбіном процеси, таких як активація опосередковані тромбіном тромбоцити (які являють собою, наприклад, агрегацію тромбоцитів та/або гранульовану секрецію інгібітора-1 плазміногенного активатора та/або серотоніну) та/або утворення фібрину. Фахівцям в цій галузі відомо ряд інгібіторів тромбіну, які використовують у комбінації із сполуками цього винаходу. Такі інгібітори включають, але не обмежуються тільки ними, похідні бораргініну, боропептиди, гепарини, хірудин, та аргатробан, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі та пропрепарати. Похідні бораргініну та боропептиди включають N-ацетил та похідні пептиду борної кислоти, наприклад, C-термінальні α-аміноборної кислоти похідні лізину, орнітину, аргініну, гомоаргініну та їх відповідні ізотопуровні аналоги. Термін "хірудин", який використовують тут, включає принальні похідні або аналоги хірудину, які зустрічаються тут як хірулоги, такі як дисульфатохірудин. Інгібітори тромбіну боропептиду включають сполуки, описані у Kettner et al., Патент США №5187157 та в публікації про Європейську патентну заяву №293881 A2, на описи яких в цьому винаході зроблені посилання. Інші похідні бораргініну та інгібітори тромбіну боропептиду включають сполуки, описані в публікаціях про міжнародну заяву на Патент PCT №92/07869 та Європейську патентну заяву №471651 A2, на описи яких в цьому винаході зроблені посилання.

Термін "тромболітичні (або фібринолітичні) агенти (або тромболітики або фібринолітики)", які використовують тут, позначають агенти, які розчинюють кров'яні згустки (тромби). Такі агенти включають плазміногенний активатор тканини, аністреплазу, урокіназу або стрептокіназу, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі або пропрепарати. Термін "аністреплаза", який використовують тут, стосується комплексу анісольованого активатора плазміногенного стрептокіназу, який описується, наприклад, в Європейській патентній заявці №028489, розкриття якої включено у цей винахід за допомогою посилання. Термін "урокіназа", який використовують тут, позначає як подвійний так і одинарний ланцюг урокінази, при цьому на останній посилаються тут як на проурокіназу.

Введення сполук Формули I даного винаходу у комбінації із таким додатковим терапевтичним агентом, може дати значну перевагу над введенням цих сполук та агентів окремо, і при цьому можна зменшити дозу кожного компонента у комбінації. Зменшена доза зводить до мінімуму

побічні ефекти, забезпечуючи при цьому більшу безпеку

Сполуки даного винаходу також можна використовувати як стандартні або контрольні у дослідженні, які включають інгібування фактору Ха. Такі сполуки можна включати до складу комерційних наборів, наприклад, для використання у фармацевтичних дослідженнях, які включають фактор Ха. Наприклад, сполуку даного винаходу можна використовувати як контрольну в досліді для порівняння її відомої активності зі сполукою з невідомою активністю. Досліджувач може бути впевнений у надійності і достовірності порівняння, особливо, якщо порівняльна сполука є похідним контрольної сполуки. При розробці і проведенні нових дослідів та протоколів, сполуки цього винаходу можна використовувати для дослідів з максимальною ефективністю).

Сполуки цього винаходу можна також використовувати у діагностичних дослідженнях, які включають фактор Ха. Наприклад, наявність фактору Ха у невідомих зразках можна визначити за допомогою додавання хромогенного субстрату S2222 до ряду розчинів, та при необхідності однієї із сполук даного винаходу. При виявленні рНА в розчинах які містять дослідні зразки, які не являються сполуками даного винаходу, можна зробити висновки про наявність фактору Ха.

Дозування та утворення композицій

Сполуки даного винаходу можна вводити у дозованих формах, наприклад, у вигляді таблеток, капсул (кожна з яких містить композицію, яка розщеплюється з часом), пілюль, порошоків, гранул, еліксирів, настоїв, суспензій, сиропів та емульсій, їх можна також вводити внутрішньо-венно (через болюс або парентерально), інтерперитонально, підшкірно або внутрішньо-м'язево, використовуючи при цьому звичайні, відомі досвідченим фахівцям у цій галузі, дозовані форми. Можна вводити окремо, але взагалі їх вводять із з фармацевтичним носієм, який вибирають для конкретного способу ведення та стандартної фармацевтичної практики.

Режим дозування сполук даного винаходу звичайно залежить від відомих факторів, наприклад, фармакодинамічних характеристик спеціального агента та способу його дії та його введення, виду, віку, статі, здоров'я, клінічних умов, ваги реципієнта, походження та поширення симптомів, виду супутнього лікування, частоти лікування, способу введення, функції нирок та печінки пацієнта та очікуваного ефекту. Психіатри та ветеринари можуть визначати та виписувати ефективну кількість ліків, необхідну для припинення, протидії або зменшення тромбоемболічного захворювання.

За загальною методикою денна оральна доза кожного активного інгредієнта для досягнення бажаних ефектів знаходиться в межах приблизно від 0.01 до 1000 мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 0.01 до 100 мг/кг ваги тіла, найкраще приблизно від 1.0 до 20 мг/кг. Більш найкраща внутрішньо-венна доза знаходиться в межах приблизно від 1 до 10 мг/кг/хвилину при постійній швидкості введення. Сполуки даного винаходу можна вводити у вигляді одноразової денної дози або ця денна доза може

бути поділена на два, три, або чотири рази на день.

Сполуки цього винаходу можна вводити в ніс зручним способом, або трансдермально, використовуючи трансдермальні шкіряні бляшки. При трансдермальному введенні курс лікування звичайно довший, ніж при періодичному введенні.

Сполуки звичайно вводять у вигляді суміші із відповідними фармацевтичними розчинниками, прийнятими наповнювачами або носіями (всі тут позначені фармацевтичними носіями), підібраними з урахуванням прийнятної форми введення, а саме, у вигляді таблеток, капсул, еліксирів, сиропів та ім подібних, які сумісні із загальною фармацевтичною практикою.

Наприклад, для пероральної форми введення у вигляді таблеток або капсул, активний компонент препарату можна з'єднувати з оральним нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, наприклад, лактозою, крохмалем, цукрозою, глюкозою, метилцелюлозою, стеаратом магнію, дикальційфосфатом, сульфатом кальцію, манітолом, сорбітолом та ім подібними, при пероральному введенні у формі рідини, оральні компоненти препарату можна з'єднувати з будь-яким оральним нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, наприклад, етанолом, гліцеролом, водою, та ім подібними. Більш того, при бажанні або необхідності, можна вводити до суміші придатні зв'язувальні, мастильні, дизінтегруючі та забарвлюючі агенти. Придатні зв'язувальні агенти включають крохмаль, желатин, натуральні види цукру такі як, глюкоза або бета-лактоза, зернові підслащувачі, натуральні та синтетичні смоли, такі як, гуміарабік, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски та ім подібні. Мастильні агенти, які використовують в цих дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та ім подібні. Дизінтегрувальні агенти включають без обмежень крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу, та ім подібні.

Сполуки даного винаходу можна також вводити у формі, коли ліпосоми використовують як системи доставки, наприклад, у вигляді маленьких або великих однопластинчастих або багатоластинчастих везикул. Ліпосоми можуть утворюватись із множини фосфоліпідів, таких як холестерол, стеариламін або фосфатиділхоліни.

Сполуки даного винаходу можна також з'єднувати із розчинними полімерами як можливими цільовими носіями препарату. Такі полімери включають полівінілпиролідон, сополімер пірану, полігідроксипропілметакриламід-фенол, полігідроксипропілметакриламід-фенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений залишками пальмітоїлу. Крім того, сполуки даного винаходу можна з'єднати із здатними до біорозпаду полімерами, які використовують для контрольованого виділення препарату, наприклад, полімолочної або полігліколевої кислот, сополімерів полімолочної або полігліколевої кислот, поліепіклоного капролактону, полігідрокси масляної кислоти, поліортоестерів, поліацеталів, полідигідропіранів, поліціаноацетатів, та перехрестних або амфпатичних блок-

сополімерів гідрогелів

Дозовані форми (фармацевтичні композиції), придатні для введення, можуть містити від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг активного інгредієнта на кожну одиницю дози. У цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно присутній у кількості приблизно 0,5 - 95 масових відсотків, якщо брати за основу загальну вагу композиції.

Желатинові капсули можуть містити активний інгредієнт та порошкові носії, такі як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота та їм подібні. Аналогічні розчинники можна використовувати для виготовлення пресованих таблеток. Як таблетки, так і капсули можна виготовляти так, щоб вони забезпечували безперервне виділення препарату через визначений проміжок часу. Пресовані таблетки можна вкривати цукром або плівкою для приховання неприємного смаку та захисту від атмосферної дії, або ентеральним покриттям для селективної дисінтеграції в гастрокишковому тракті.

Рідинні дозовані форми для перорального введення можуть містити барвники та ароматизатори для збільшення сприйняття пацієнтом.

Взагалі вода, відповідне масло, розеол, водний розчин декстрози (глюкоза), та відповідні цукрові розчини та гліколи, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, є придатними носіями для парентеральних розчинів. Розчини для парентерального введення переважно містять розчинну у воді сіль активного інгредієнта, відповідні стабілізуючі агенти та при необхідності, буфери субстанцій. Антиокиснювальні агенти, такі як бісульфіт натрію, сульфід натрію або аскорбінова кислота, або у чистому вигляді або у комбінації із стабілізуючими агентами. Крім того, використовують лимонну кислоту та її солі та сіль натрію у етилендіамінтетраоцтовій кислоті. Додатково, парентеральні розчини можуть містити консерванти, такі як хлорид бензалконію, метил- або пропілпараамінобензойну кислоту та хлорбутанол.

Підходящі фармацевтичні носії описані у роботі "Фармацевтичні способи Ремінгтона" (Remington's Pharmaceutical Sciences), A. Osol, на яку дана стандартна посилка.

Корисні фармацевтичні форми дозировок для введення сполук у відповідності з даним винаходом можуть бути проілюстровані таким чином.

Капсули

Велику кількість одиниць капсул виготовляють за допомогою заповнення стандартних твердих желатинових капсул, які складаються із двох частин, причому кожну заповнюють 100 міліграмами активного інгредієнту у вигляді порошку, 150 міліграмами лактози, 50 міліграмами целюлози та 6 міліграмами стеарата магнію.

М'які - желатинові капсули

Суміш активного інгредієнту у легкотравній олії такої, як соєва олія, олія з насіння бавовни, або оливкова олія, підготовлена та нагнітена за допомогою позитивного зсування, закачують у желатин, для того щоб сформувати м'які желатинові капсули, причому суміш вміщує 100 мг активного інгредієнту. Капсули вимивають та висушують.

Таблетки

Таблеток можна виготовляти за допомогою стандартних процедур таким чином, щоб одиниця дозировки вміщувала 100 міліграмів активного інгредієнту, 0,2 міліграмів колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарата магнію, 275 міліграмів мікрокристалічної целюлози, 11 міліграмів крохмалю та 98,8 міліграмів лактози. Відповідні покриття можуть застосовуватися для того, щоб збільшити змочуваність або затримати адсорбцію.

Ін'єкції

Парентеральні композиції, придатні для введення у вигляді ін'єкції можна отримати за допомогою перемішування 1,5 масових% активного інгредієнта у 10 об'ємних% пропіленгліколю та води. Розчин треба зробити ізотонічним хлоридом натрію та стерилізувати.

Суспензії

Водну суспензію можна отримати для перорального введення так, щоб кожні 5 мілілітрів містили 100 мг остаточно розподіленого активного інгредієнта, 200 мг карбоксиметильної целюлози натрію, 5 мг бензоату натрію, 10 г розчину сорбіту, USP, та 0,025 мл ваніліну.

Якщо сполуки даного винаходу з'єднують із іншими антикоагуляційними агентами, то денна доза може бути, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг сполуки Формули 1 та від приблизно 1 до приблизно 7,5 міліграмів іншого антикоагулянту на 1 кг ваги тіла пацієнта. Для дозованої форми у вигляді таблетки сполуки Формули 1 взагалі можуть бути присутніми у кількості від приблизно 5 до приблизно 10 мг, а другий антикоагулянт - у кількості від приблизно від 1 до приблизно 5 мг у одній таблетці.

Якщо сполуки формули 1 вводять у комбінації із антитромбоцитним агентом за стандартною методикою, то звичайно денна доза може бути від приблизно 0,01 до приблизно 25 мг сполуки Формули 1 та від приблизно 50 до приблизно 150 мг антитромбоцитного агенту, краще від приблизно 0,1 до приблизно 1 мг сполуки Формули 1 та від приблизно 1 до приблизно 3 мг антитромбоцитних агентів на 1 кг ваги тіла пацієнта.

Якщо сполуки формули 1 вводять у комбінації із тромболітичним агентом, то типово денна доза може бути від приблизно 0,1 до приблизно 1 мг сполуки Формули 1 на 1 кг ваги тіла пацієнта та, у випадку тромболітичних агентів, по відношенню до випадків, коли тромболітичні агенти вводять окремо, їх дозу можна зменшити на приблизно 70 - 80% при введенні їх зі сполукою Формули 1.

Якщо разом із сполукою Формули 1 вводять один або більшу кількість вищезазначених терапевтичних агентів із вторинним ефектом, взагалі кількість кожного компонента у звичайній денній дозі у звичайній дозованій формі можна знизити відносно загальної прийнятої дози агента, якщо він вводиться окремо, із урахуванням адитивного або синергістичного ефекту терапевтичних агентів при їх введенні у комбінації.

Особливо ефективним є введення у вигляді одноразової дози, яка має найкращу хімічну взаємодію між активними інгредієнтами у комбінації. У зв'язку з цим, якщо сполуки Формули 1 та інший терапевтичний агент з'єднують у одноразовій дозі,

вони утворюють таку комбінацію, що фізичний контакт з'єднаних активних інгредієнтів зведений до мінімуму(тобто, зменшений). Наприклад, один активний інгредієнт вкритий ентерально і при цьому можна не тільки мінімізувати контакт між комбінованими активними інгредієнтами, але також відрегулювати виділення одного із цих інгредієнтів в гастрокишечному тракті так, щоб це виділення відбувалося не в шлунку, а в кишечнику. Один із інгредієнтів можна вкрити матеріалом, який затримує виділення по всьому гастрокишечному тракту, це також служить для мінімізації фізичного контакту між інгредієнтами. Крім того, компонента, яка затримує виділення, може додатково бути вкрита ентарально так, що виділення цієї складової відбувається тільки в кишечнику. Крім цього, у комбінованому препараті одна компонента із стримувальним виділенням може бути вкритою ентеральним полімером, а інша вкрита також по-

лімером, таким як пдроксипропілметилцелюлоза із низькою в'язкістю(НРМС) або іншим відповідним матеріалом, відомим в цій галузі для розділення активних інгредієнтів. Полімерне покриття служить для утворення додаткового бар'єру, що запобігає взаємодії між компонентами.

Фахівцям в цій галузі при ознайомленні з описом даного винаходу одразу стане ясним виконання цього або іншого шляхів мінімізації контакту між компонентами комбінованих препаратів, згідно з цим винаходом, призначеного або в одноразовій або багаторазовій денній дозі за одним способом.

У вищеописаних численних методиках можна по-різному модифікувати способи виконання винаходу. Під цим розуміється, що в межах даного винаходу, не виходячи за обсяг формули винаходу, можливе інше виконання цього винаходу, ніж описано вище.