(19) LIETUVOS RESPUBLIKA
VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 4673 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4673**

(21) Paraiškos numeris: **99-076**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 06 22**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 02 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2000 07 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US 97/22895**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 12 15**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 06 22**

(31, 32, 33) Prioritetas: **769859, 1996 12 23, US**
879944, 1997 06 20, US

(51) Int. Cl.[7] **C07D 207/34**
C07D 231/14
C07D 233/90
C07D 249/06
C07D 257/04
A61K 31/40
A61K 31/41
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 409/12
C07D 413/12

(72) Išradėjas:

Donald Joseph Phillip Pinto, US
James Russell Pruitt, US
Joseph Cacciola, US
John Matthew Fevig, US
Qi Han, US
Michael James Orwat, US
Mimi Lifen Quan, US
Karen Anita Rossi, US

(73) Patento savininkas:

DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, Delaware, US

(74) Patentinis patikėtinis:

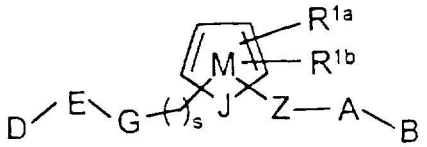
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Azoto heteroaromatiniai junginiai kaip faktoriaus Xa inhibitoriai

(57) Referatas:

Šioje paraiškoje aprašomi (I) formulės,



(I)

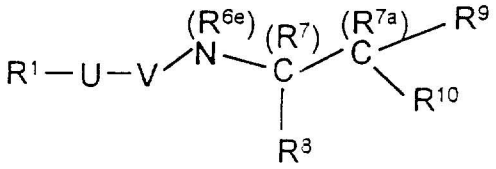
kurioje J yra N arba NH, o D gali būti C(=NH)NH_2, azoto heteroaromatiniai junginiai ir jų dariniai, bei jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kurie gali būti naudojami kaip faktoriaus Xa inhibitoriai.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas pagrindinai yra susijęs su azoto heteroaromatiniais junginiais, kurie yra panašių į tripsiną proteazių, ypatingai faktoriaus Xa, inhibitoriai, su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai, ir su jų, kaip antikoaguliantinių agentų, panaudojimu tromboembolinių sutrikimų gydymui ir profilaktikai.

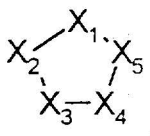
IŠRADIMO KILMĖ

WO 95/18111 aprašomi fibrinogeno receptoriaus antagonistai, turintys bazinį ir rūgštinį galus, kurių formulė:



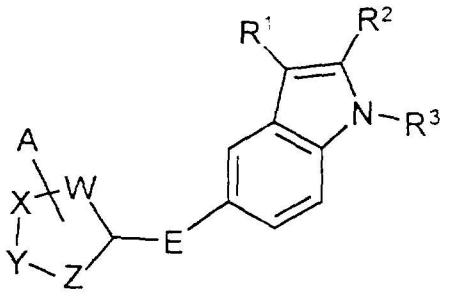
kurioje R^1 reiškia bazinį galą, U yra alkileno arba heteroatomo tiltelis, V gali būti heterociklas, o dešinioji molekulės dalis reiškia rūgštinį galą. Šiame patente aprašomi junginiai neturi WO 95/18111 junginių rūgštinio galo.

US patente No. 5,463,071 Himmelsbach et al. aprašo ląstelių agregacijos inhibitorius, kurie yra 5-nariai heterociklai, turintys formulę:



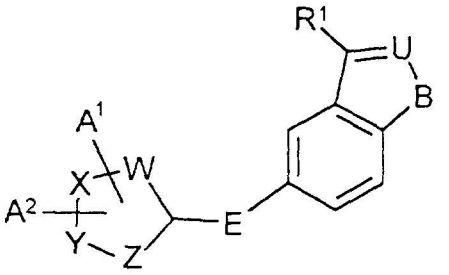
kurioje heterociklas gali būti aromatinis, o prie žiedo sistemos yra prijungtos A-B-C- ir F-D-E- grupės. A-B-C- gali būti labai įvairūs pakaitai, įskaitant prie aromatinio žiedo prijungtą bazinę grupę. Tačiau pasirodo, kad F-D-E- grupė gali būti rūgštinė liekana, kuri skiriasi nuo šio išradimo grupės. Be to, šių junginių, kaip Xa faktoriaus inhibitorių, panaudojimas nėra aptariamas.

Baker et al, US patente No. 5,317,103 aptaria 5-HT_1 agonistus, kurie yra 5-nariai heteroaromatiniai junginiai su indolo pakaitais, turintys formulę:



kurioje R^1 gali būti pirolidinas arba piperidinas, o A gali būti bazinė grupė, įskaitant amino- ir amidino grupes. Tačiau Baker et al. nenurodo, kad A gali būti žiedo su pakaitais sistema, panaši į šio išradimo heteroaromatiniuose junginiuose esančią sistemą.

Baker et al. WO 94/02477 aptaria 5-HT_1 agonistus, kurie yra imidazolai, triazolai arba tetrazolai, turintys formulę:



kurioje R^1 reiškia azotą turinčio žiedo sistemą arba ciklobutaną su azoto pakaitu, o A gali būti bazinė grupė, įskaitant amino- ir amidino grupes. Tačiau Baker et al. nenurodo, kad A gali būti žiedo su pakaitais sistema, panaši į šio išradimo heteroaromatiniuose junginiuose esančią sistemą.

Tidwell et al, *J. Med. Chem.* **1978**, *21(7)*, 613-623 aprašo diarilamidino darinių seriją, įskaitant 3,5-bis(4-amidinofenil)pirolą. Ši junginių serija buvo išbandyta prieš trombiną, tripsiną ir kasos kalikreiną. Šių tipų junginiai neįeina į šį išradimą.

Aktyvuotas faktorius Xa, kurio pagrindinis vaidmuo yra trombino generavimas vykdant limituotą protrombino proteolizę, užima centrinę padėtį, surišant vidinį ir išorinį aktyvavimo mechanizmus galutinėje bendroje kraujo koaguliacijos kaskadoje. Trombino - galutinės serino proteazės pagaminančios fibrino krešulį šioje kaskadoje - generavimą iš jo pirmtako

stiprina protrombinazės komplekso (faktorius Xa, faktorius V, Ca^{2+} ir fosfolipidas) susidarymas. Kadangi yra apskaičiuota, kad viena faktoriaus Xa molekulė gali generuoti 138 trombino molekules (Elodi, S., Varadi, K.: *Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor Ixa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the ampiification of blood coagulation. Thromb. Res.* **1979**, *15*, 617-629), faktoriaus Xa inhibavimas gali būti efektyvesnis nei trombino inhibavimas, jei norima nutraukti kraujo koaguliacijos sistemos veiklą.

Todėl trombolitinių sutrikimų gydymui kaip potencialiai vertingi terapiniai agentai yra reikalingi efektyvūs ir specifiniai faktoriaus Xa inhibitoriai. Taigi pageidautina atrasti naujus faktoriaus Xa inhibitorius.

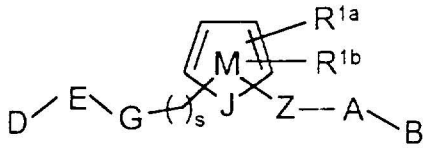
IŠRADIMO SANTRAUKA

Taigi, vienas iš šio išradimo tikslų yra pateikti naujus azoto aromatinius heterociklus, kurie yra tinkami kaip faktoriaus Xa inhibitoriai arba jų farmaciškai tinkamas druskas, arba jų provaistų formas.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti farmacines kompozicijas, į kurias įeina farmaciškai tinkamas nešiklis ir bent vieno iš šio išradimo junginių, jo farmaciškai tinkamos druskos arba jo provaisto formos terapiškai efektyvus kiekis.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti tromboembolinių sutrikimų gydymo būdą, kurį sudaro bent vieno iš šio išradimo junginių, jo farmaciškai tinkamos druskos arba jo provaisto formos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimas tokio gydymo reikalingam subjektui.

Šiuos ir kitus tikslus, kurie paaiškės iš toliau duodamo smulkaus išradimo aprašymo, išradėjai pasiekė atradę, kad junginiai, kurių formulė (I):

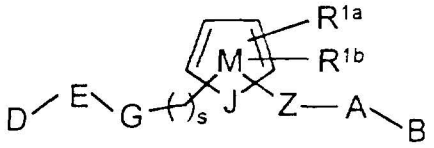


(I)

jų farmaciškai tinkamos druskos arba jų provaisto formos, kuriose A, B, D, E, G, J, M, R^{1a}, R^{1b}, s ir m/z yra duoti žemiau, yra veiksmingi faktoriaus Xa inhibitoriai.

SMULKUS TINKAMIAUSIŲ ĮGYVENDINIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

[1] Taigi, pirmajame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus junginius, kurių formulė I:



(I)

jų stereoizomerus arba jų farmaciškai tinkamas druskas, kuriuose:

žiede M yra, be J, 0-3 N atomai, su sąlyga, kad jeigu M yra 2 N atomai, tai R^{1b} nėra, ir jeigu M yra 3 N atomai, tai nėra R^{1a} ir R^{1b};

J yra N arba NH;

D yra pasirinktas iš CN, $C(=NR^8)NR^7R^9$, $NHC(=NR^8)NR^7R^9$, $NR^8CH(=NR^7)$, $C(O)NR^7R^8$ ir $(CR^8R^9)_tNR^7R^8$, su sąlyga, kad E dalyje D yra meta- arba para-padėtyje G atžvilgiu;

E yra pasirinktas iš fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ir piperidinilo, turinčių 1 R pakaitą;

kitu atveju D-E-G kartu reiškai piridilą, turintį 1 R pakaitą;

R yra pasirinktas iš H, halogeno, $(CH_2)_tOR^3$, C_{1-4}-alkilo, OCF_3 ir CF_3;

G nėra arba jis yra pasirinktas iš $NHCH_2$, OCH_2 ir SCH_2, su sąlyga, kad kai s yra 0, tada G yra prijungtas prie žiedo M anglies atomo;

Z yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, $(CH_2)_rO(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)C(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rS(O)_p(CH_2)_r$, $(CH_2)_rSO_2NR^3(CH_2)_r$,

$(CH_2)_rNR^3SO_2(CH_2)_r$ ir $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3(CH_2)_r$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, N-S, NCH_2N, NCH_2O arba NCH_2S jungties su žiedu M arba grupe A;

R^{1a} ir R^{1b}, nepriklausomai vienas nuo kito, nėra arba jie yra pasirinkti iš $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, arba yra sujungti tarpusavyje susidarant 5-8-narei sotaus, dalinai sotaus arba nesotaus žiedo sistemai, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-2 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

$R^{1'}$ yra pasirinktas iš H, C_{1-3}-alkilo, halogeno, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $OC(O)R^2$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^{2b}$, C_{3-6}-karbociklinės liekanos, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir 5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4;

$R^{1''}$ yra pasirinktas iš H, $C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^{2b}$, $S(O)_2R^{2b}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-4}-alkoksigrupės, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, C_{1-4}-alkoksigrupės, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės

heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

kitu atveju R^2 ir R^{2a} kartu sujungti sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-1 papildomas heteroatomas, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^3 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-4}-alkilo ir fenilo;

R^{3a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-4}-alkilo ir fenilo;

A yra pasirinktas iš:

C_{3-10}-karbociklinės kiekanos su 0-2 pakaitais R^4 ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4;

B yra pasirinktas iš:

X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$,

C_{3-10}-karbociklinės liekanos su 0-2 pakaitais R^{4a} ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4a};

X yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, -C(O)-,-C(=NR)-, $-CR^2(NR^{1''}R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_p-$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_p-$, $-S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2NR^2-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-OC(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2C^{2a}-$, $-CR^2C^{2a}NR^2-$, -O-, $-CR^2C^{2a}O-$ ir $-OCR^2C^{2a}-$;

Y yra pasirinktas iš:

$(CH_2)_rNR^2R_{2a}$, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N, O-N arba S-N jungties,

C_{3-10}-karbociklinės liekanos su 0-2 pakaitais R^{4a} ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$,

kitu atveju vienas R^4 yra 5-6-naris aromatinis heterociklas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

kitu atveju vienas R^{4a} yra 5-6-naris aromatinis heterociklas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^3$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NHC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenilas, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-C_{1-4}-alkilas, $S(O)_p$-fenilas ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$ ir NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-6}-alkilo, C_{1-6}-alkilkarbonilo, C_{1-6}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, $(CH_2)_n$-fenilas, C_{6-10}-ariloksigrupės, C_{610}-ariloksikarbonilo, C_{610}-arilmetilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{6-10}-arilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir $(CH_2)_n$-fenilo;

kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro 5-6-narį sotų žiedą, kuriame yra 0-1 papildomų heteroatomų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir $(CH_2)_n$-fenilo;

n bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

m bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2;

p bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2;

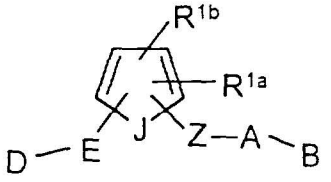
r bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

s bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2; ir

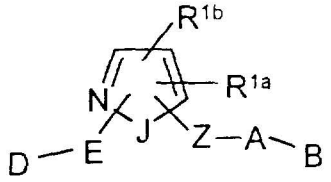
t bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0 ir 1;

su sąlyga, kad D-E-G-$(CH_2)_s$- ir -Z-A-B nėra abu benzamidinai.

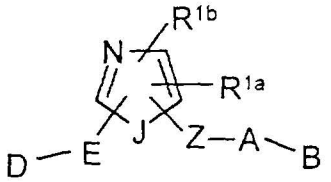
[2] Tinkamiausiame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus junginius, kurių formulės Ia-Ih:



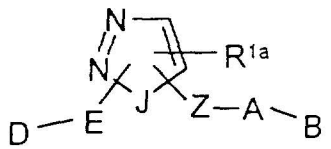
Ia



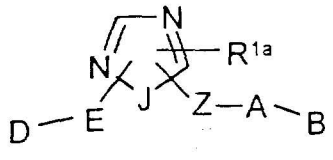
Ib



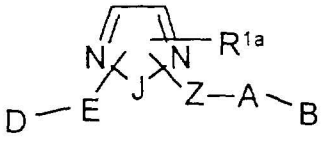
Ic



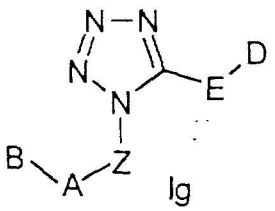
Id



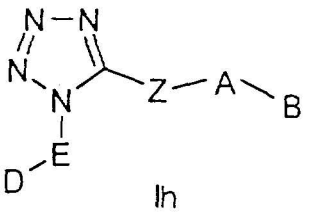
Ie



If



Ig



Ih

kuriose D-E- ir -Z-A-B grupės yra prijungtos prie kaimyninių žiedo atomų;

Z yra pasirinktas iš CH_2O, OCH_2, CH_2NH, $NHCH_2$, C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O), C(O)NH, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH ir $NHSO_2$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, NCH_2N arba NCH_2O jungčių su žiedo N arba grupe A;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5-oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoksazolilo, benztiazolilo, indazolilo, benzizoksazolilo, benzizotiazolilo ir izoindazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y, X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ir $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

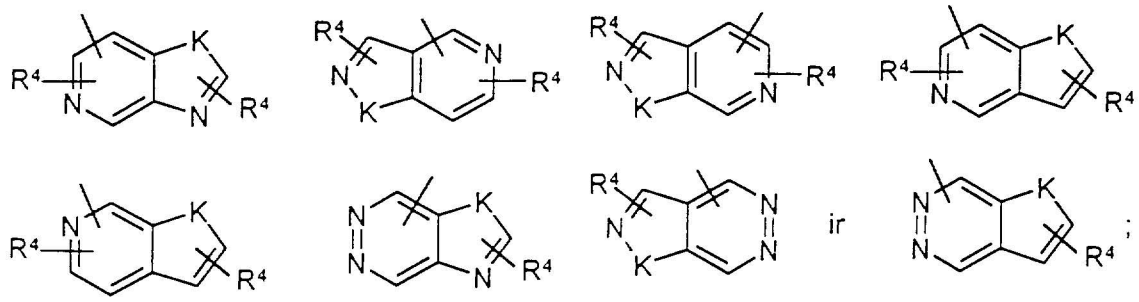
X yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, -C(O)-,-C(=NR)-, $-CR^2(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, -O-, $-CR^2R^{2a}O-$ ir $-OCR^2R^{2a}-$;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

ciklopropilo, ciklopentilo, cikloheksilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5-oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoksazolilo, benztiazolilo, indazolilo, benzizoksazolilo, benzizotiazolilo ir izoindazolilo;

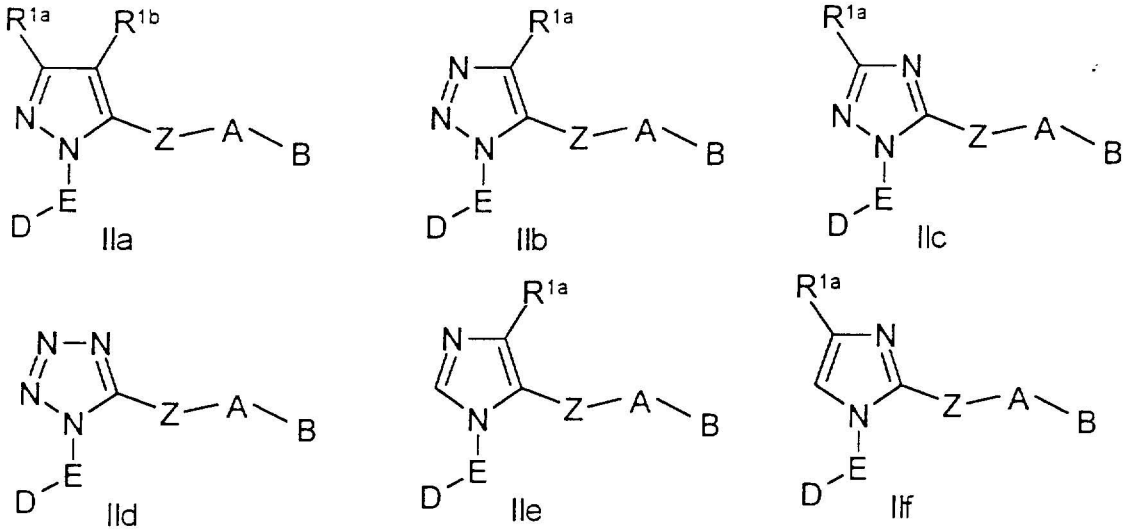
kitu atveju Y yra pasirinktas iš tokių biciklinių heteroarilo žiedo sistemų:



ir

K yra pasirinktas iš O, S, NH ir N.

[3] Tinkamesniame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus junginius, kurių formulės IIa-IIf:



IIa IIb IIc IId IIe IIf

kuriose:

Z yra pasirinktas iš C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O), C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH ir $NHSO_2$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N arba NCH_2N jungčių su žiedu M arba grupe A.

[4] Dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

E yra fenilas turintis pakaitą R arba 2-piridilas turintis pakaitą R;

D yra pasirinktas iš NH_2, $C(O)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, $CH(CH_3)NH_2$ ir $C(CH_3)_2NH_2$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje; ir

R yra pasirinktas iš H, OCH_3, Cl ir F.

[5] Kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

D-E yra pasirinktas iš 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminokarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-chlor-3-aminofenilo, 4-chlor-3-amidinofenilo, 4-chlor-3-aminometilfenilo, 4-chlor-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluor-3-aminofenilo, 4-fluor-3-amidinofenilo, 4-fluor-3-aminometilfenilo, 4-fluor-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminokarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo ir 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo.

[6] Kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

Z yra C(O) ir CONH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

A yra pasirinktas iš fenilo, piridilo ir pirimidilo, ir juose yra 0-2 pakaitai R^4; ir

B yra pasirinktas iš X-Y, fenilo, pirolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo ir imidazolilo, ir juose yra 0-1 pakaitas R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo, CF_3, $S(O)_pR^5$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-5}-alkilo, fenilo ir benzilo;

X yra CH_2 arba C(O); ir

Y yra pasirinktas iš pirolidino ir morfolino.

[7] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

A yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo ir 2-metoksifenilo; ir

B yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: 2-CF_3-fenilo, 2-(aminosulfonil)fenilo, 2-(metilaminosulfonil)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, 1-pirolidinokarbonilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF_3)-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinokarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo ir 5-metil-1,2,3-triazolilo.

[8] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

E yra fenilas turintis pakaitą R arba 2-piridilas turintis pakaitą R;

D yra pasirinktas iš NH_2, $C(O)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, $CH(CH_3)NH_2$ ir $C(CH_3)_2NH_2$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje; ir

R yra pasirinktas iš H, OCH_3, Cl ir F;

Z yra $C(O)CH_2$ ir CONH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

A yra pasirinktas iš fenilo, piridilo ir pirimidilo, ir juose yra 0-2 pakaitai R^4; ir

B yra pasirinktas iš X-Y, fenilo, pirolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo ir imidazolilo, ir juose yra 0-1 pakaitas R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo, CF_3, $S(O)_pR^5$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo ir benzilo;

X yra CH_2 arba C(O); ir

Y yra pasirinktas iš pirolidino ir morfolino.

[9] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

D-E yra pasirinktas iš 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminokarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-chlor-3-aminofenilo, 4-chlor-3-amidinofenilo, 4-chlor-3-aminometilfenilo, 4-chlor-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluor-3-

aminofenilo, 4-fluor-3-amidinofenilo, 4-fluor-3-aminometilfenilo, 4-fluor-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminokarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo, 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo;

A yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo ir 2-metoksifenilo; ir

B yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: 2-CF_3-fenilo, 2-(aminosulfonil)fenilo, 2-(metilaminosulfonil)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, 1-pirolidinokarbonilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF_3)-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinokarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo ir 5-metil-1,2,3-triazolilo.

[10] Kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IIa formulės junginį.

[11] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IIb formulės junginį.

[12] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IIc formulės junginį.

[13] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IId formulės junginį.

[14] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IIe formulės junginį.

[15] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują IIf formulės junginį.

[16] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

D yra pasirinktas iš $C(=NR^8)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 ir $CH_2NR^7R^8$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje;

E yra fenilas turintis pakaitą R arba piridilas turintis pakaitą R;

R yra pasirinktas iš H, Cl, F, OR^3, CH_3, CH_2CH_3, OCF_3 ir CF_3;

Z yra pasirinktas iš C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O) ir C(O)NH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su žiedu M arba grupe A;

R^{1a} ir R^{1b}, nepriklausomai vienas nuo kito, nėra arba jie yra pasirinkti iš $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, arba yra sujungti tarpusavyje susidarant 5-8-narei sotaus, dalinai sotaus arba nesotaus žiedo sistemai, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-2 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

$R^{1'}$ bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-3}-alkilo, halogeno, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir $NR^2SO_2R^{2b}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo ir imidazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y, X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ir $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

X yra pasirinktas iš CH_2, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CH(NR^2R^{2a})-$,

$-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, ir -O-;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3- oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5- oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo ir 1,3,4-triazolilo;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, OH, Cl, F, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, OH, Cl, F, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, OH, OR^2, Cl, F, CH_3, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-6}-alkilo, C_{1-6}-alkilkarbonilo, C_{1-6}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, benzilo, C_{6-10}-ariloksigrupės, C_{6-10}-ariloksikarbonilo, C_{610}-arilmetilkarbonilo, C_{1-4}- alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{6-10}-arilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir benzilo; o kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro morfolino grupę; ir

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir benzilo.

[17] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

E yra fenilas turintis pakaitą R arba 2-piridilas turintis pakaitą R;

R yra pasirinktas iš H, Cl, F, OCH_3, CH_3, OCF_3 ir CF_3;

Z yra pasirinktas iš $C(O)CH_2$ ir C(O)NH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

R^{1a} yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^{1b} yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo, pirolilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo ir imidazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš CH_2, $-CR^2(CR^2R^{2b})-$, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CH(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, ir -O-;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3- oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5- oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo ir 1,3,4-triazolilo;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3,CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

kitu atveju R^2 ir R^{2a} sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai nesotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-1 papildomų heteroatomų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^3 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3 ir fenilo;

R^{3a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3 ir fenilo;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir CF_3;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$, CF_3 ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, OCH_3, Cl, F, CH_3, CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-3}-alkilo, C_{1-3}-alkilkarbonilo, C_{1-3}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, benzilo, fenoksigrupės, fenoksikarbonilo, benzilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, fenilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3 ir benzilo; o kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro morfolino grupę; ir

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3 ir benzilo.

[18] Dar kitame dar labiau tinkamame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujus IIa-IIf formulių junginius, kuriuose:

R^{1a} nėra arba jis yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^{1b} nėra arba jis yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų,

kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piridilo ir pirimidilo;

B yra pasirinktas iš: Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš -C(O)- ir O;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro O-N jungties;

kitu atveju Y yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, morfolinilo, pirolidinilo, imidazolilo ir 1,2,3-triazolilo;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

kitu atveju R^2 ir R^{2a} sudaro žiedą, pasirinktą iš pirolidinilo, piperazinilo ir morfolino;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš Cl, F, CH_3, NR^2R^{2a} ir CF_3;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš Cl, F, CH_3, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ ir CF_3;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3 ir CH_3.

[19] Ypatingai tinkami šio išradimo junginiai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-brompirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[5-(2'-aminosulfonil-fen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirolo;

1-benzil-3-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo;

1-benzil-3-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo;

1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-(5''-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-chlor-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoksifenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilkarbonilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metiltio)-tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfoksido]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfonil]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-4'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-chlor-2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-trifluormetilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-chlor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)(N'-metil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[((2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[((2'-trifluormetilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-trifluormetilfenil]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[((2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]--3-trifluormetil-1,2,4-triazolo;

3-metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-chlorfenil)tiazol-2'il)-aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfido-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfoksido-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(karboksimetil)fenilaminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminokarbonil)-fenilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-tret-butilaminosulfonilfenil)amino-karbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-aminosulfonilfenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-trifluormetilfenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-benzilsulfonilpiperidil)-aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-4-metoksipirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[5-[(2'-aminosulfonilphen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[((4'-(imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-(2'-naftilaminosulfonil)-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromfenil)aminosulfonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-trifluormetilfenil)pirid-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-chlor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorfen-1-il)pirid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-tetrabutilaminosulfonilfenil]pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil]-[1,6]-dihidropirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2-(2'-piridil)etil]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(izopropiloksi)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-trifluormetilfenil)-pirimidin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinosulfonil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonil-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-metil-3-(3-amidino)fenil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4-(pirazol-4'-il)fen-1-il]aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metil-N-hidroksiamidino)fenil)-3-metil-5-[(4'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromfen-1-il)aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

5-(3-amidinofenil)-1-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)metil]tetrazolo;

1-[(3-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-[(4-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-chlor-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

5-(3-amidinofenil)-2-metil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1,2,3-triazol-2-il)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((4'-(N,N-dimetilamino)karbonilamino)fen-1'-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[((4'-(N,N-dietilamino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-((4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil)-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-tret-butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil)-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfinil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-metil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciklopentiloksifenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinokarbonil)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-metiltetrazolon-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3'-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,1']-bifen-4-il)metilkarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirolidinometil)fenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(2'-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-{[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il]aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4'-fluorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)fenil) aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-etilkarboksiamidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino))metil)fenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino))metil)fenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-[3-[N-((5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metoksikarbonil)amidino]fenil]-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)-3-metil-pirazolo;

1-(pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(6-brompiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amino-4-chlorfenil)-5-[(4'-(1-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-metoksi-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,6-dihidro]-pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-{(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-[3-(1-(N-morfolino)imino)fenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[2-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-hidroksietil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilmetil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-(N-karboksimetil)amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-chlor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolo;

1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3-trifluormetil-4-(N-morfolino)-fenil)aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-((3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluor-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminokarbonil)pirazolo;

1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[(6-(N-hidroksiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-okso-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo-3-karboksirūgšties etilo esterio;

1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo-3-karboksirūgšties;

1-[3-(aminometil)-fenil]-3-[aminokarbonil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)-fenil]-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo-4-karboksirūgšties etilo esterio;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-(metoksiaminokarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo; ir

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4-(5-metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

ir jų farmaciškai tinkamų druskų.

Antrajame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naujas farmacines kompozicijas, į kurias įeina farmaciškai tinkamas nešiklis ir (I) formulės junginio arba jo farmaciškai tinkamos druskos efektyvus kiekis.

Trečiajame įgyvendinimo variante šis išradimas pateikia naują tromboembolinių sutrikimų gydymo arba profilaktikos būdą, kuris susideda iš (I) formulės junginio arba jo farmaciškai tinkamos druskos efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam pacientui.

APIBRĖŽIMAI

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Šio išradimo junginiai, turintys asimetriškai pakeistą atomą, gali būti išskirti optiškai aktyvių arba raceminių formų pavidalu. Specialistai žino kaip pagaminti optiškai aktyvias formas, pavyzdžiui, išskirstant racemines formas arba sintezės iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų būdu. Čia aprašytuose junginiuose taip pat gali būti įvairūs olefinų, C=N dvigubų jungčių ir pan. geometriniai izomerai, ir šis išradimas apima visus tokius stabilius izomerus. Yra aprašyti šio išradimo junginių geometriniai cis- ir trans-izomerai ir jie gali būti išskirti arba kaip izomerų mišinys, arba kaip atskiros izomerinės formos. Jeigu konkreti stereochemija arba izomerinė forma nėra nurodyta, turimos omenyje visos chiralinės, diastereomerinės, raceminės formos ir visos šios struktūros geometrinių izomerų formos.

Čia naudojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilių prie nurodyto atomo yra pakeisti kuria nors iš nurodytų grupių, su sąlyga, kad nėra viršytas nurodyto atomo normalus valentingumas ir kad pakeitimas duoda stabilų junginį. Jeigu pakaitas yra ketogrupė (t.y. =O), tada prie to atomo yra pakeisti 2 vandeniliai.

Jeigu koks nors kintamasis (pvz. R^6) atsiranda daugiau nei vieną kartą kokioje nors junginio dalyje arba formulėje, jo reikšmė bet kuriuo atveju yra nepriklausoma nuo jo reikšmės kitu atveju. Pavyzdžiui, jeigu parodyta, kad grupėje yra 0-2 pakaitai R^6, tai minėtoje grupėje gali būti iki dviejų R^6 grupių, ir R^6 bet kuriuo atveju yra pasirenkama nepriklausomai iš nurodyto R^6 grupių

rinkinio. Be to, pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra leistinos tik tokios, kurios duoda stabilius junginius.

Jeigu parodyta, kad jungtis su pakaitu kerta jungtį, sujungiančią du žiedo atomus, tada toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo. Jeigu nenurodytas pakaito atomas, per kurį prijungiama prie duotos formulės likusios junginio dalies, tai toks pakaitas gali būti prijungiamas per bet kokį pakaito atomą. Pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra leistinos tik tokios, kurios duoda stabilius junginius.

Čia naudojamas terminas "C_{1-6}-alkilas" reiškia, kad įeina ir šakotosios ir tiesiosios grandinės alifatinių angliavandenilių grupės, turinčios nurodytą anglies atomų skaičių, kurių pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, antr.-butilas, t-butilas, pentilas ir heksilas; laikoma, kad "alkenilas" apima tiesiosios arba šakotosios grandinės angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau nesočiųjų anglis-anglis jungčių, kurios grandinėje gali būti bet kurioje stabilioje padėtyje, kaip antai etenilas, propenilas ir pan.

Čia naudojami pažymėjimai "Hal" arba "halogenas" reiškai fluorą, chlorą, bromą ir jodą; o "priešjonis" reiškia mažas neigiamo krūvio daleles, kaip antai chloridą, bromidą, hidroksidą, acetatą, sulfatą ir pan.

Čia naudojamas terminas "karbociklas" arba "karbociklinė liekana" reiškia bet kokią stabilią 3-7-narę monociklinę arba biciklinę, arba 7-13-narę biciklinę arba triciklinę grupę, kuri gali būti soti, dalinai nesoti arba aromatinė. Tokių karbociklų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, adamantilas, ciklooktilas; [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2]biciklooktanas, fluorenilas, fenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas (tetralinas).

Čia naudojamas terminas "heterociklas" arba "heterociklinė sistema" reiškia bet kokį stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį heterociklinį žiedą, kuris yra sotus, dalinai nesotus arba nesotus (aromatinis) ir kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, į kurią įeina N, O ir S, ir apima bet kokią

biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau minėtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Esant reikalui, azoto ir sieros heteroatomai gali būti oksidinti. Heterociklinis žiedas gali būti prijungtas per jo laisvai pasirinktą grupę prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, kurie duoda stabilią struktūrą. Čia aprašytuose heterocikliniuose žieduose gali būti pakaitų prie anglies arba azoto atomų, jeigu gaunamas junginys yra stabilus. Jeigu konkrečiai pažymėta, heterociklo azoto atomas gali būti kvaternizuotas. Pageidautina, kad jeigu bendras S ir O atomų skaičius heterocikle yra didesnis už 1, šie heteroatomai neturi būti greta vienas kito. Pageidautina, kad bendras S ir O atomų skaičius heterocikle būtų nedidesnis už 1. Čia naudojamas terminas "aromatinė heterociklinė sistema" reiškia bet kokį stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, arba 7-10-narį biciklinį heterociklinį aromatinį žiedą, kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, į kurią įeina N, O ir S. Pageidautina, kad bendras S ir O atomų skaičius aromatiniame heterocikle būtų nedidesnis už 1.

Heterociklų payzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) 1H-indazolas, 2-pirolidonilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, 2H-pirolilas, 3H-indolilas, 4-piperidonilas, 4aH-karbazolas, 4H-chinolizinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, akridinilas, azocinilas, benzimidazolilas, benzofuranilas, benzotiofuranilas, benzotiofenilas, benzoksazolilas, benztiazolilas, benztriazolilas, benztetrazolilas, benzizoksazolilas, benzizotiazolilas, benzimidazalonilas, karbazolilas, 4aH-karbazolilas, β-karbolinilas, chromanilas, chromenilas, cinolilas, dekahidrochinolinilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, imidazolilas, 1H-indazolilas, indolenilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindazolilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas, izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksadiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,2,5-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, oksazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilpirimidinilas, fenantridinilas, fenantrolinilas, fenarsazinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksatiinilas, fenoksazinilas,

ftalazinilas, piperazinilas, piperidinilas, pteridinilas, piperidonilas, 4-piperidonilas, pteridinilas, purinilas, piranilas, pirazinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, pirazolilas, piridazinilas, piridooksazolas, piridoimidazolas, piridotiazolas, piridinilas, piridilas, pirimidinilas, pirolidinilas, pirolinilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolilas, 4H-chinolizinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, karbolinilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidroizochinolinilas, tetrahidrochinolinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, 1,2,3-tiadiazolilas, 1,2,4-tiadiazolilas, 1,2,5-tiadiazolilas, 1,3,4-tiazolilas, tiantrenilas, tiazolilas, tienilas, tienotiazolilas, tienooksazolilas, tienoimidazolilas, tienofenilas, triazinilas, 1,2,3-triazolilas, 1,2,4-triazolilas, 1,2,5-triazolilas, 1,3,4-triazolilas, ksantenilas. Tinkamiausiais heterociklais yra (bet jais neapsiribojama) piridinilas, furanilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, imidazolilas, indolilas, benzimidazolilas, 1H-indazolilas, oksazolidinilas, benzotriazolilas, benzizoksazolilas, oksindolilas, benzoksazolinilas arba izatinoilas. Taip pat įeina kondensuotų žiedų ir spiro junginiai, kuriuose yra, pavyzdžiui, aukščiau minėti heterociklai.

Čia naudojama frazė "farmaciškai tinkamas" reiškia tokius junginius, medžiagas, kompozicijas ir/arba dozuotas formas, kurios pagal medicininį apibūdinimą tinka naudoti kontakte su žmonių arba gyvulių audiniais, nesukeliant ypatingai didelio toksiškumo, suerzinimo, alerginio atsako arba kitokių problemų bei komplikacijų ir atitinka priimtiną naudos/rizikos santykį.

Čia naudojamas terminas "farmaciškai tinkamos druskos" reiškia išradimo junginių darinius, kuriuose pradiniai junginiai modifikuojami pagaminant jų druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai tinkamų druskų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) bazinių liekanų, kaip antai aminogrupės, druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis; rūgštinių liekanų, kaip antai karboksigrupės, šarminių metalų arba organinės druskos; ir pan. Farmaciškai tinkamos druskos apima pradinio junginio įprastas netoksiškas druskas arba ketvirtines amonio druskas, sudarytas, pavyzdžiui, su netoksiškomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos yra druskos, gautos iš neorganinių rūgščių, kaip antai vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sulfato, sulfamo, fosfato, nitrato ir pan.; ir druskos, pagamintos iš organinių

rūgščių, kaip antai acto, propiono, gintaro, glikolio, stearino, pieno, obuolių, vyno, citrinos, askorbo, pamo, maleino, hidroksimaleino, fenilacto, glutamo, benzenkarboksirūgšties, salicilo, sulfanilo, 2-acetoksibenzenkarboksirūgšties, fumaro, toluensulfonrūgšties, metansulfonrūgšties, etandisulfonrūgšties, oksalo, izetiono ir pan. rūgščių.

Šio išradimo junginių farmaciškai tinkamos druskos gali būti susintetintos iš pagrindinio junginio, kuriame yra bazinė arba rūgštinė liekana, įprastais cheminiais būdais. Paprastai tokios druskos gali būti pagaminamos veikiant šių junginių laisvos rūgšties arba bazės formas atitinkamos bazės arba rūgšties stechiometriniu kiekiu vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų abiejų mišinyje; paprastai tinamiausios yra nevandeninės terpės, kaip antai eteris, etilacetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašas yra randamas *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis.

Laikoma, kad "provaistai" apima bet kokius kovalentiškai prijungtus nešiklius, kurie atpalaiduoja šio išradimo veikliųjį pagrindinį (I) formulės vaistą *in vivo*, kai toks provaistas yra duodamas žinduoliui. Šio išradimo (I) formulės junginio provaistai yra pagaminami modifikuojant junginyje esančias funkcines grupes taip, kad tokios modifikacijos yra suskaldomos arba įprastomis manipuliacijomis, arba *in vivo* iki pagrindinio junginio. Provaistais yra šio išradimo junginiai, kuriuose hidroksilo, amino- arba sulfhidrilo grupė yra prijungta prie kokios nors grupės taip, kad kai tokį (I) formulės junginio provaistą gauna žinduolis, jis suskyla, atitinkamai susidarant laisvai hidroksilo, amino- arba sulfhidrilo grupei. Provaistų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) (I) formulės junginių alkoholinių ir amino funkcinių grupių acetato, formiato arba benzoato dariniai ir pan. Tinkamiausi provaistai yra amidinininiai provaistai, kuriuose D yra $C(=NR^7)NH_2$ arba jų tautomeras $C(=NH)NHR^7$, o R^7 yra pasirinktas iš OH, C_{1-4}-alkoksigrupės, C_{6-10}-ariloksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{6-10}-ariloksikarbonilo, C_{6-10}-arilmetilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo ir C_{6-10}-arilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo. Ypatingai tinkami provaistai yra tokie,

kuriuose R^7 yra OH, metoksigrupė, etoksigrupė, benziloksikarbonilas, metoksikarbonilas ir metilkarboniloksimetoksikarbonilas.

Laikoma, kad "stabilus junginys" ir "stabili struktūra" reiškia junginį, kuris yra pakankamai atsparus, kad išlaikytų išskyrimą iš reakcijos mišinio iki tinkamo grynumo laipsnio ir pagaminimą efektyvaus terapinio agento kompozicijos.

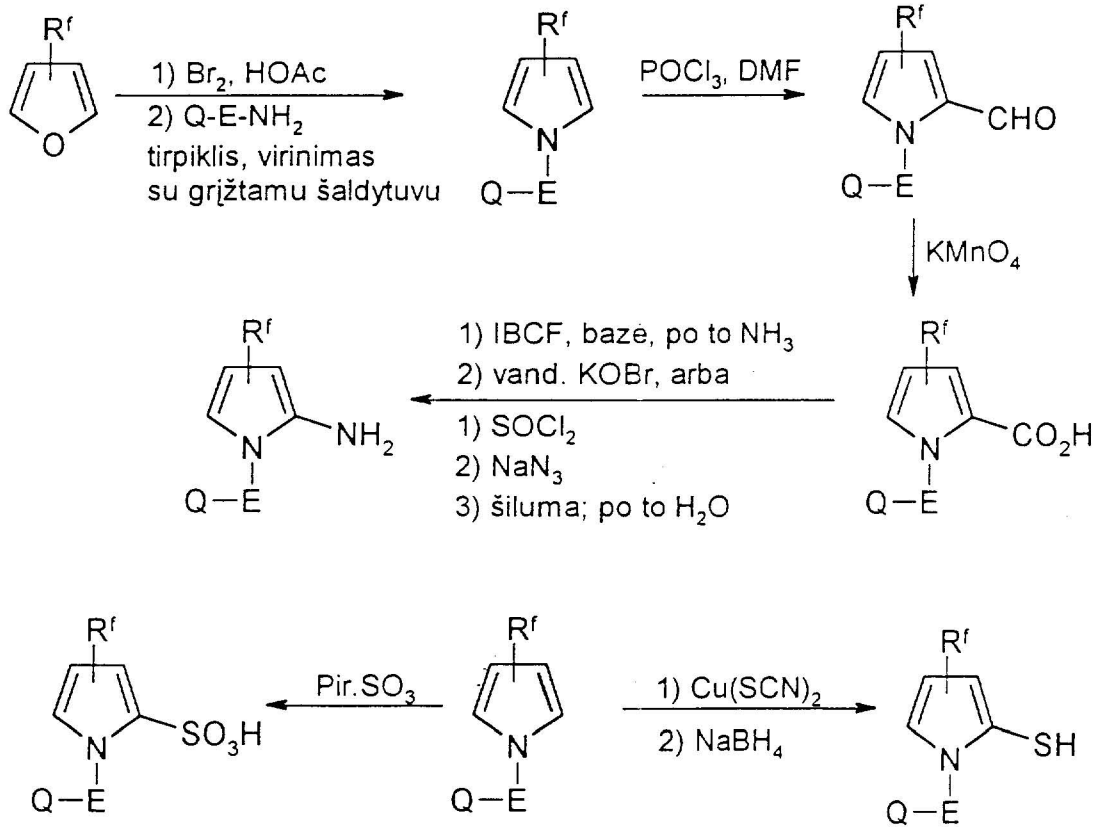
SINTEZĖ

Šio išradimo junginius galima pagaminti įvairiais organinės sintezės specialistams žinomais būdais. Šio išradimo junginiai gali būti susintetinti, naudojant žemiau aprašytus būdus kartu su organinėje chemijoje žinomais sintetiniais metodais, arba panaudojant specialistams žinomas jų variacijas. Tinkamiausi yra žemiau aprašyti būdai, tačiau jais neapsiribojama. Reakcijos vykdomos naudojamiems reagentams ir medžiagoms bei vykdomoms transformacijoms tinkančiame tirpiklyje. Organinės sintezės specialistams bus aišku, kad molekulėje esanti funkcinė grupė turi atitikti siūlomas transformacijas. Norint gauti pageidaujamą šio išradimo junginį, kai kada gali prireikti modifikuoti sintetinių stadijų tvarką arba pasirinkti tam tikrą vienokią arba kitokią proceso schemą. Taip pat reikia pripažinti, kad kitas svarbus dalykas planuojant sintezės kelią šioje srityje, yra protingas blokuojančios grupės, naudojamos šiame išradime aprašytų junginių reaktingų funkcinių grupių blokavimui, pasirinkimas. Autoritetinga apžvalga, kurioje aprašomos įvairios alternatyvos patyrusiam praktikui, yra Greene and Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis,* Wiley and Sons, **1991**). Visi čia cituojami literatūros šaltiniai pridedami pilnoje apimtyje.

I formulės junginiai, kuriuose žiedas M yra pirolas, gali būti pagaminami pagal 1-9 schemose aprašytas metodikas. 1 schemoje parodyta kaip pagaminti pirolus, kuriuose Q-E grupė yra prijungta prie pirolo azoto, kur Q yra funkcinė grupė, kuri gali būti paversta į I formulės D grupę, R^e yra funkcinė grupė, kuri gali būti paversta į I formulės Z-A-B, o R^f yra funkcinė grupė, kuri gali būti paversta į I formulės R^{1a}. Furano oksidinimas bromu acto

rūgštyje gali duoti 2,5-diacetoksidihidrofuraną, kuris gali reaguoti su aminu Q-E-NH_2, susidarant pirolui. Vilsmeier-Haack'o formilinimas fosforo oksichloridu ir DMF geriausiai gali acilinti pirolo žiedą C-2 padėtyje. Gauto aldehido oksidinimas gali duoti karboksirūgštį. Po to ši karboksirūgštis gali būti paverčiama amino dariniu, panaudojant arba susidariusio pirminio amido Hofmann'o skaldymą (Huisgen et al. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 65), arba gauto acilazido Curtius'o persigrupavimą (*J. Prakt. Chem.* **1909**, *42*, 477). Dariniai, kuriuose yra prie pirolo žiedo prijungtas sieros atomas, gali būti gaunami tiesiogiai sulfoninant piridino-sieros dioksido kompleksu, susidarant sulfonrūgštims, arba veikiant vario(II) tiocianatu (*J. Het. Chem.* **1988**, *25*, 431), o po to redukuojant tarpinį tiocianatą natrio borhidridu, susidarant merkaptanui.

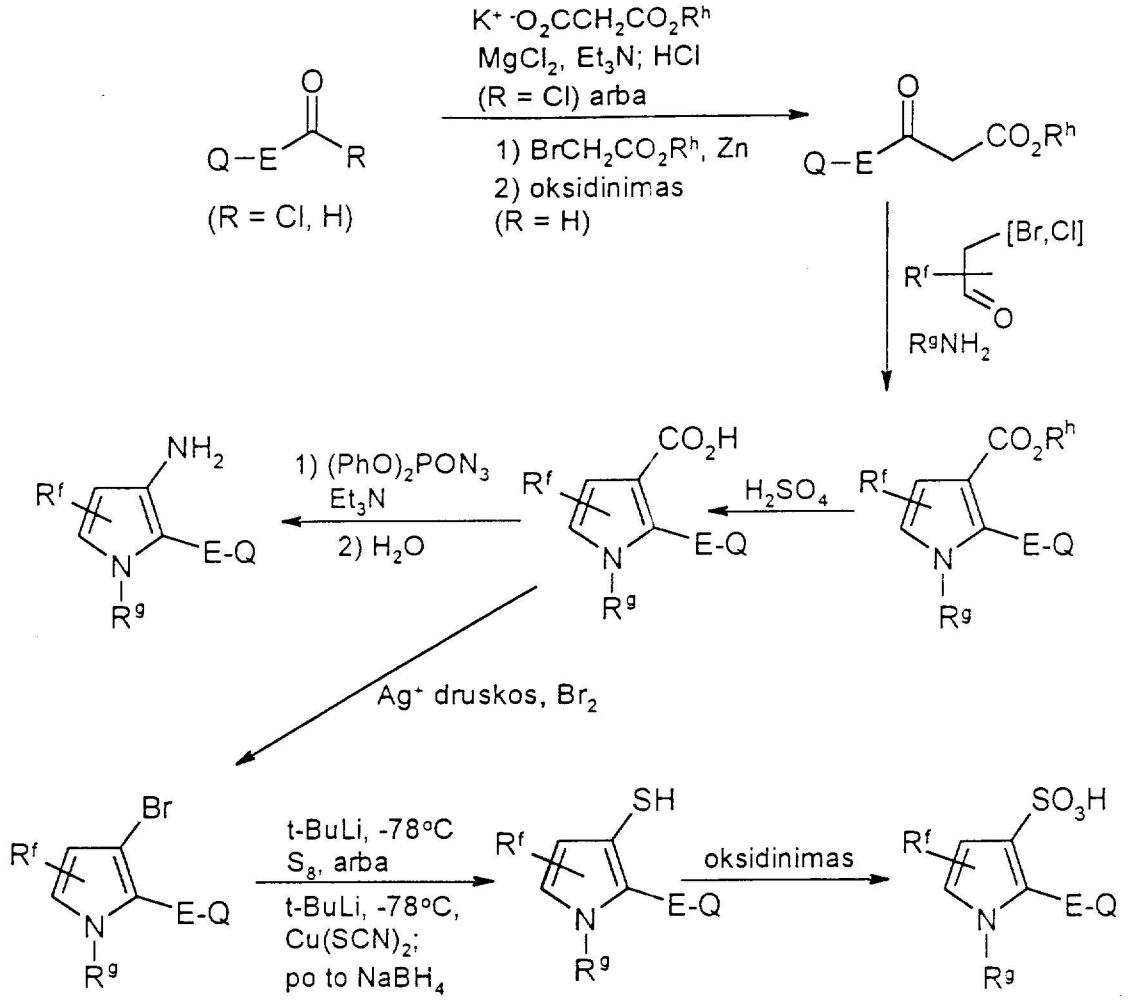
1 schema



2 schemoje parodyta kaip pagaminti pirolus, kuriuose Q-E prijungta 2-je padėtyje, kur R^f ir R^g kartu yra vandenilis arba grupė, kuri gali būti paverčiama į I formulės R^{1a} ir R^{1b}. Ši Hantzch'o pirolo sintezė yra keičiama reakcija, apimanti atitinkamo β-ketoesterio ciklizaciją su α-halogenketonu

arba aldehidu esant pirminio amino (*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474). β-Ketoesterius galima pagaminti iš chloranhidridų (X = Cl) prijungiant magnio anijoną su kalio alkilmalonatu, po to dekarboksilinant (*Synthesis* **1993**, 290). Kitu atveju, β-ketoesterius galima pagaminti iš atitinkamo aldehido (R = H) pagal Reformatskio reakciją su α-bromacetatu, o po to oksidinant. Ciklizacija su α-halogenketonu arba aldehidu esant pirminio amino gali duoti pirolus. 3-Karboalkoksipirolo rūgštinė hidrolizė gali duoti karboksirūgštis. Pirolai, kuriuose yra 3-amino-pakaitas, gali būti pagaminami iš rūgščių, veikiant fosforilo azidu ir trietilaminu vykdant Curtius'o persigrupavimą, susidarant izocianatams (*J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 33), kuriuos hidrolizuojant galima gauti 3-aminopirolus. Pirolus, kurie turi sieros atomą C-3 padėtyje, galima pagaminti iš rūgščių, panaudojant Hunsdiecker'io metodiką, gaunant 3-brom-darinius. Halogeno-metalo mainai žemoje temperatūroje su alkilličio reagentu gali duoti 3-ličio-darinį, kurį galima skaldyti įvairiais elektrofilais, kaip antai S_8, tiesiogiai gaunant tiolius, arba $Cu(SCN)_2$, gaunant tiocianatą, kurį galima suredukuoti natrio borhidridu. Šie tioliai toliau gali būti oksidinami iki sulfonrūgšties darinių, panaudojant oksidintoją, kaip antai $KMnO_4$.

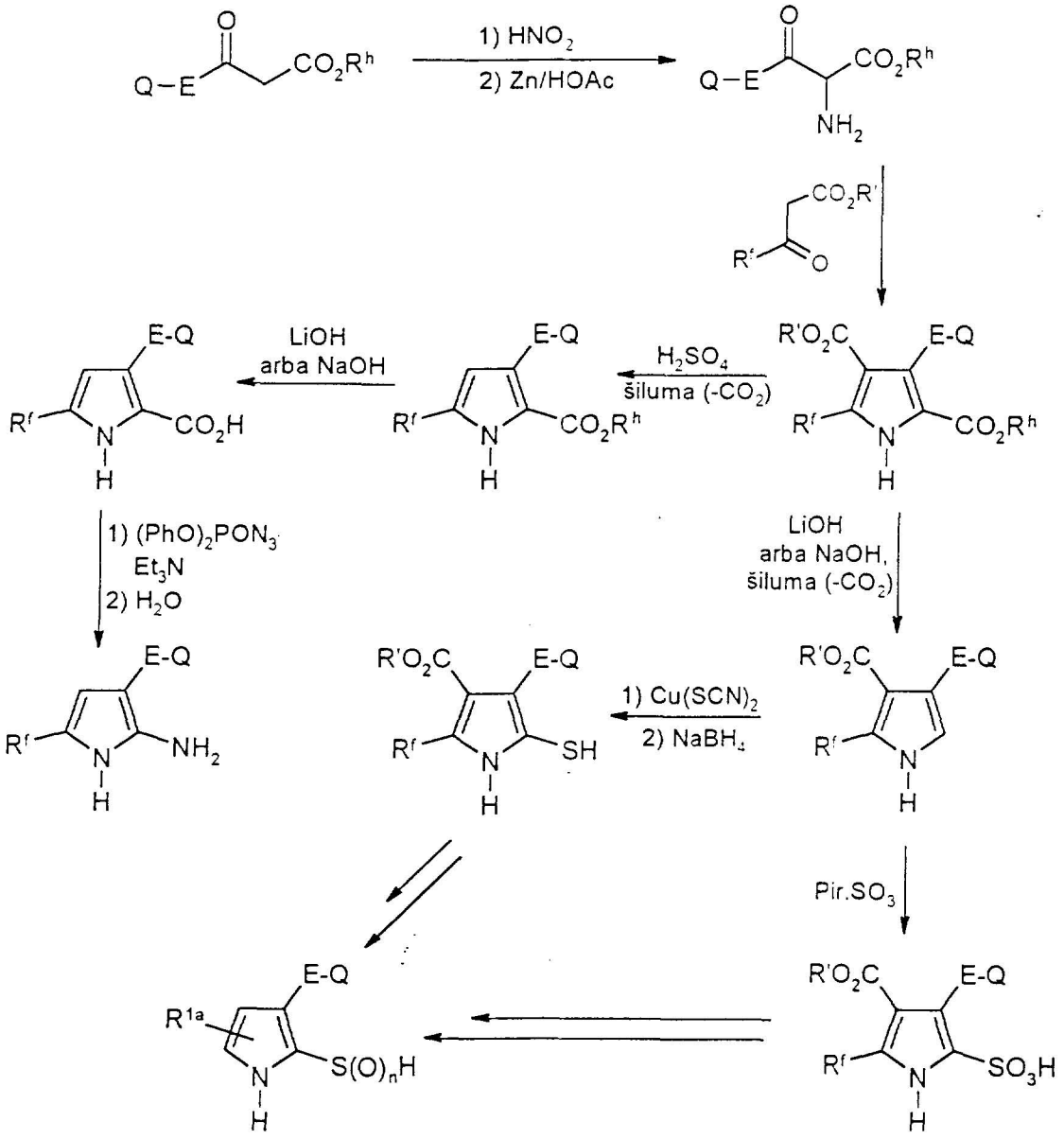
2 schema



3 schemoje parodyta kaip pagaminti pirolus, kuriuose Q-E prijungta 3-padėtyje. Ši schema remiasi ypatingai patogiu Knorr'o pirolo sintezės metodu, kuris apima α-aminoketonų kondensaciją su β-ketoesteriais. Šie α-aminoketonai gali būti pagaminami iš β-ketoesterių (2 schema) nitrozinant, po to redukuojant cinku/acto rūgštimi. α-Aminoketonų kondensacija su atitinkamais β-ketoesteriais gali duoti geras pirolų išeigas. Šie tarpiniai junginiai yra labai lengvai keičiami ir gali būti paverčiami pirolais su labai įvairiais pakaitais, keičiant pakeitimo vaizdą. Tais atvejais, kai R^e (Z-A-B pirmtakas) yra 2-je padėtyje, rūgštinės hidrolizės būdu galima selektyviai hidrolizuoti C-3 esterį. Kaitinant galima dekarboksilinti. 2-Karboksirūgšties hidrolizę galima vykdyti bazinėmis sąlygomis. Šios rūgšties Curtius'o persigrupavimas, kaip aprašyta aukščiau, gali duoti amino-darinius. Norint pagaminti junginius, kuriuose sieros atomas prijungtas prie C-2, bazinė

hidrolizė ir dekarboksilinimas gali duoti C-2 nepakeistus pirolus. Šiuose piroluose galima atlikti elektrofilinį pakeitimą ir gauti tiolius ($Cu(SCN)_2$, po to $NaBH_4$) ir sulfonrūgštis (piridino-SO_3 kompleksas arba chlorsulfonrūgštis). I formulėje esanti R^{1a} grupė gali būti gaunama ir iš likusio esterio, ir iš R^f. Kitu atveju, tiolio ir sulfonrūgšties darinius taip pat galima gauti iš C-2 rūgščių, manipuliuojant su karboksirūgšties grupe taip kaip aprašyta anksčiau.

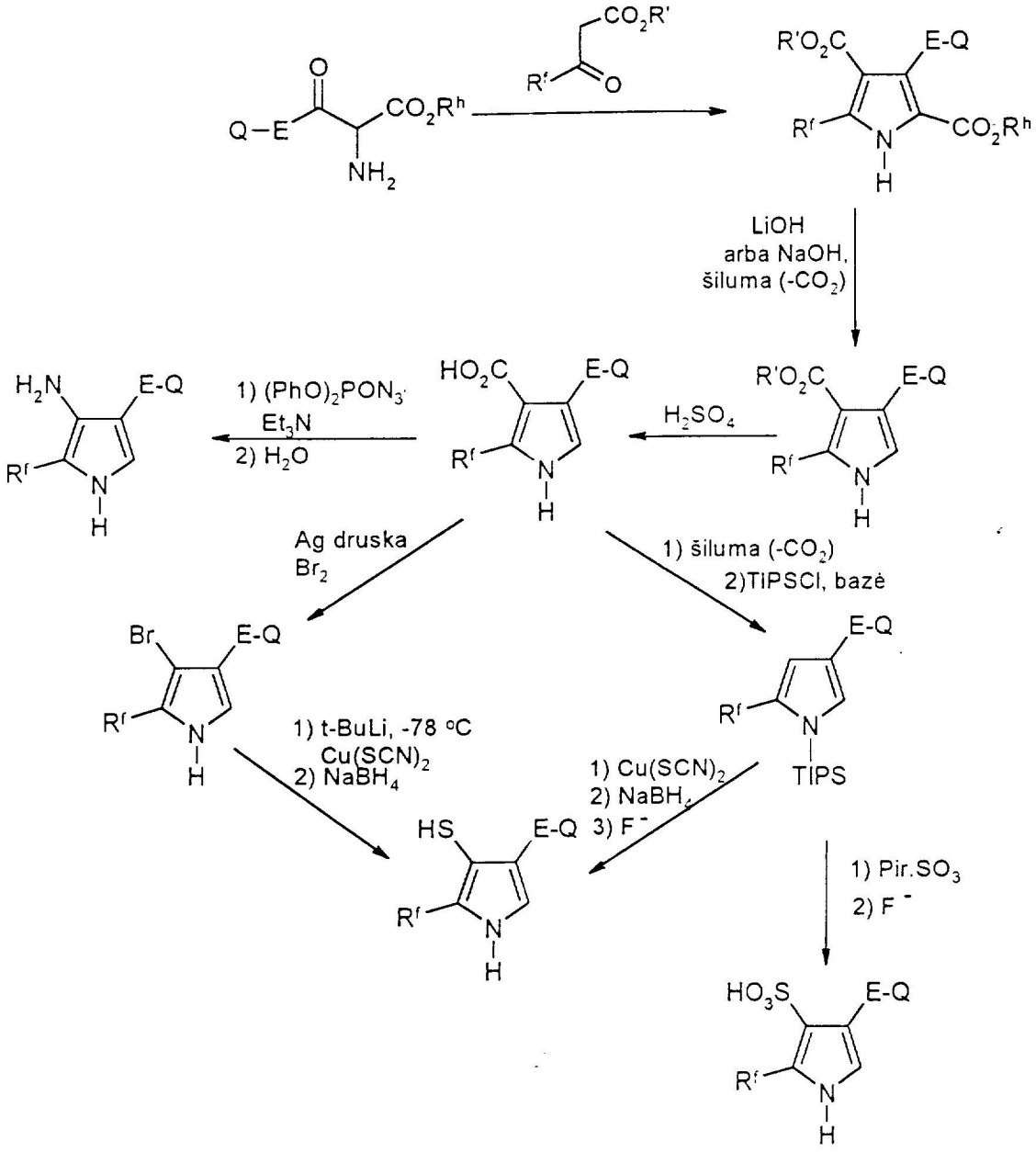
3 schema



4 schemoje parodyta kaip pagaminti pirolus, kuriuose Q-E yra prijungta 3-je padėtyje. α-Aminoketonų ciklizacija su β-ketoesteriais, kaip aprašyta aukščiau, gali duoti pirolus. Hidrolizuojant bazinėmis sąlygomis galima selektyviai hidrolizuoti C-2 esterį, kurį kaitinant turi įvykti

dekarboksilinimas ir susidaryti 2-nepakeisti pirolai. Po to C-3 esteris hidrolizuojamas rūgštinėmis sąlygomis ir gaunami 3-karboksipirolai. Curtius'o persigrupavimas aukščiau aprašytomis sąlygomis gali duoti 3-aminopirolus. Karboksirūgštys gali būti panaudojamos 3-merkapto- ir 3-sulfonrūgščių dariniams pagaminti. 3-Brompirolams pagaminti gali būti panaudota Hunsdiecker'io metodika. Halogeno metalo mainai su t-BuLi žemoje temperatūroje, po to skaldymas vario izocianatu turėtų įvesti izocianato grupę prie C-3. Šis tarpinis junginys gali būti redukuojamas natrio borhidridu, susidarant 3-merkaptopirolams. Kitu atveju, karboksirūgštys gali būti dekarboksilinamos, gaunant pirolus, kurie gali būti N-blokuojami su didelio tūrio blokuojančia grupe, kaip antai triizopropilsililu (TIPS). Ši didelio tūrio grupė nukreipia elektrofilinį pakeitimą prie pirolo žiedo C-3 atomo. Taigi, reakcija su vario izocianatu, o po to redukcija natrio borhidridu ir TIPS deblokavimas fluoridu gali duoti 3-merkaptopirolus. N-blokuoto pirolo sulfoninimas piridino-sieros trioksido kompleksu vėl gali būti nukreipiamas į pirolo C-3 padėtį ir, deblokavus TIPS, gaunamos 3-sulfonrūgštys.

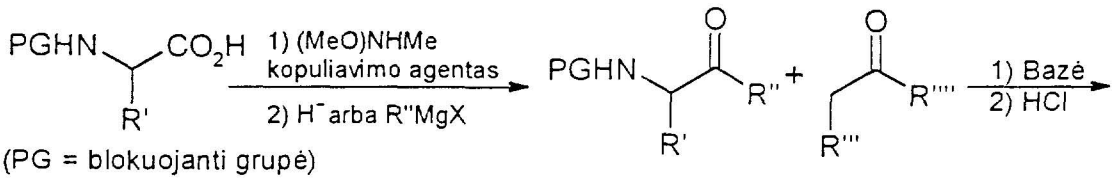
4 schema



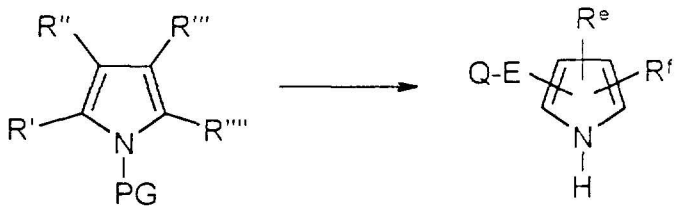
Kitas bendras pirolo sintezės metodas, kuris gali būti panaudotas šio išradimo junginiams gauti, yra parodytas 5 schemoje. Šioje strategijoje (Cushman et al. *J. Org. Chem.***1996**, *61*, 4999) naudojami N-blokuoti α-aminoaldehidai, kuriuos lengva gauti iš α-aminorūgščių, iš pradžių pagaminant N-metoksi-N-metilamidus, o po to prijungiant Grinjaro reagentą (gaunami ketonai), arba redukuojant hidridiniu redukcijos agentu, kaip antai ličio aliuminio hidridu arba diizobutilaliuminio hidridu. Tokie aldehidai ir ketonai gali būti veikiami kitų ketonų enoliatais, ir gaunami tarpiniai aldolinio prijungimo produktai, kurie rūgštinėmis sąlygomis ciklizuojasi susidarant

pirolams. Reaguojantys partneriai šioje strategijoje gali būti labai įvairūs ir gali būti pasirenkami taip, kad patyręs šios srities specialistas galės pasigaminti įvairius pirolus.

5 schema

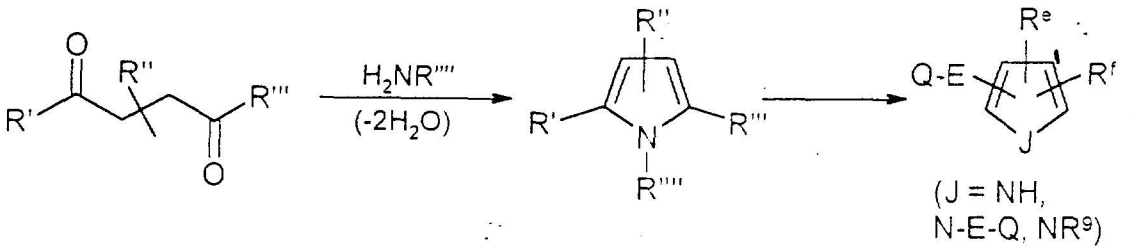


(PG = blokuojanti grupė)



Kitas labai bendras pirolo sintezės būdas, tinkantis šio išradimo junginiams pagaminti, yra 6 schemoje parodyta Paal-Knor'o reakcija. Šioje reakcijoje 1,4-diketonai arba 1,4-ketoaldehidai veikiami pirminiais aminais, gaunant pirolus. Pradiniai 1,4-diketonai ir 1,4-ketoaldehidai gali būti pagaminami naudojant standartinę enoliatų chemiją arba pagal kitokias organinės sintezės specialistams žinomas metodikas. Ši reakcija yra labai plačios apimties, ir pradines medžiagas galima pasirinkti taip, kad galima būtų pagaminti įvairiausius pirolus.

6 schema



7 schemoje parodyta, kaip 1-6 schemų junginiai, kuriuose R^e yra karboksiesterio grupė, gali būti paversti junginiais, turinčiais Z-A-B liekaną. Amidinio ryšio (I formulė, Z = -CONH-) atveju, kai R^e = karboalkoksigrupė, kaip aprašyta aukščiau, priklausomai nuo pakaito struktūros ji gali būti hidrolizuojama iki rūgšties arba bazinėmis, arba rūgštinėmis sąlygomis. Pagaminus chloranhidridą veikiant tionilo chloridu, o po to prijungus atitinkamą aminą H_2N-A-B, galima gauti junginius su amidine jungtimi. Kitu

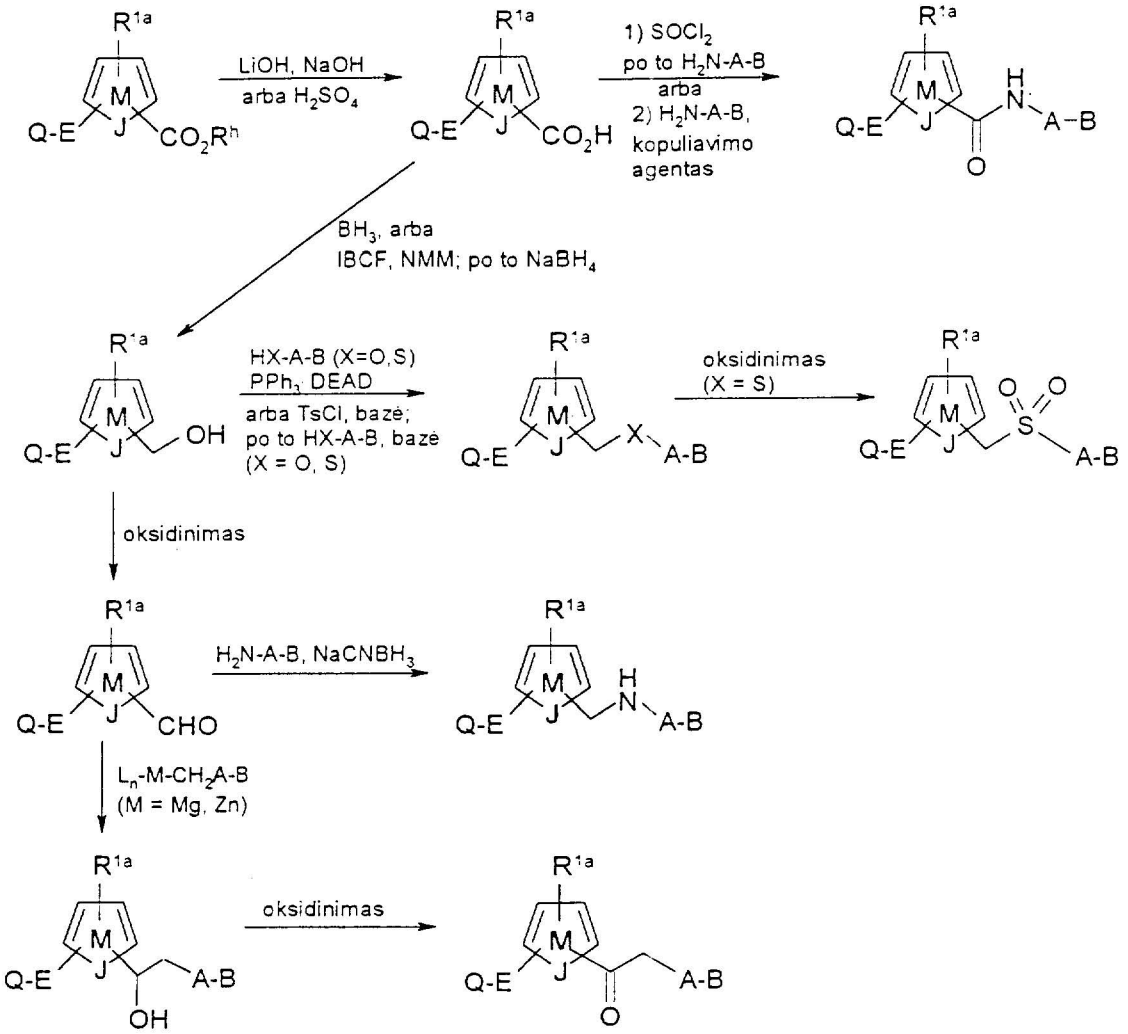
atveju, rūgštį galima sujungti su aminu H_2N-A-B esant tinkamam peptidų kopuliavimo agentui, tokiam kaip BOP-Cl, HBTU arba DCC. Kitame būde esteris gali būti tiesiogiai kopuliuojamas su aliuminio reagentu, pagamintu prijungiant trimetilaliuminį prie amino H_2N-A-B.

Norint gauti I formulės junginius su eteriniu arba tioeteriniu (Z = -CH_2O-, -CH_2S-) ryšiu, rūgštis gali būti suredukuojama iki alkoholio. Tinkamiausios metodikos šiai transformacijai yra redukcija boro-THF kompleksu arba mišraus anhidrido redukcijos natrio borhidridu metodika (IBCF = izobutilchlorformiatas ir NMM = N-metilmorfolinas). I formulės junginiai su eteriniu arba tioeteriniu ryšiu gali būti nesunkiai gaunami pagal Mitsunobu metodiką su atitinkamu fenoliu, tiofenoliu arba hidroksi- arba merkaptoheterociklu HX-A-B (X = O, S) (I formulė, A = arilas arba heteroarilas). Kiti eteriai arba tioeteriai (X = O, S) gali būti pagaminami po pradinio alkoholinės grupės pavertimo tinkama atskylančia grupe, tokia kaip tozilatas. Jegu X = S, tioeteriai toliau gali būti oksiduojami gaunant sulfonus (I formulė, Z = -CH_2SO_2-).

Norint gauti I formulės junginius su amino ryšiu (Z = -CH_2NH-), alkoholis gali būti oksidinamas iki aldehido įvairiais metodais; du tinkamiausi metodai yra Swern'o oksidacija ir oksidacija piridinio chlorchromatu (PCC). Kitu atveju, kai kuriais atvejais aldehidas gali būti pagaminamas tiesiogiai formilinant pirolo žiedą pagal Vilsmeier-Haak'o metodiką, kaip parodyta ankstesnėse schemose. Aldehido redukcinis amininimas atitinkamu aminu H_2N-A-B ir natrio cianoborhidridu tada gali duoti amino ryšį turinčius junginius.

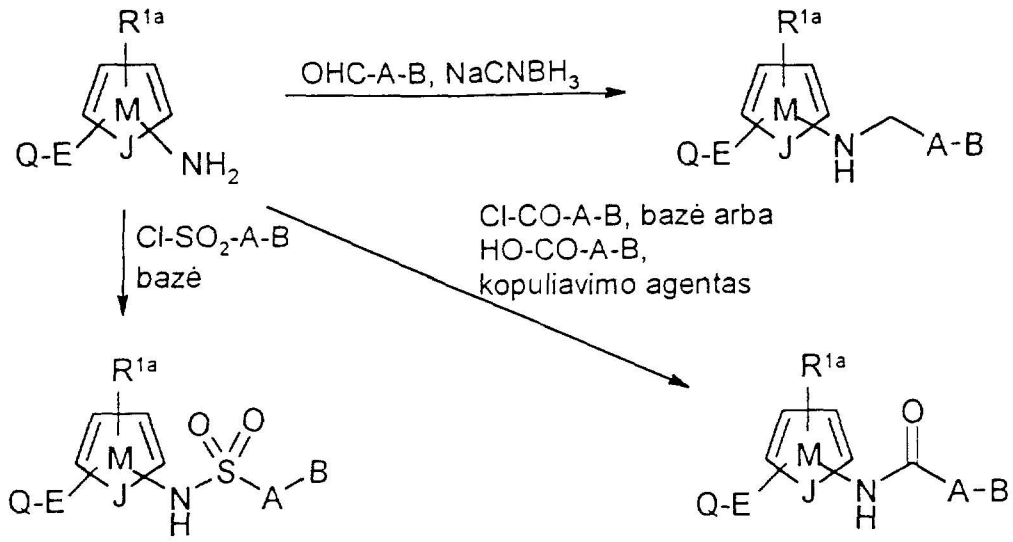
Aldehidas taip pat gali būti naudojamas I formulėms junginiams, turintiems ketoninį ryšį (Z = -$COCH_2$-), pagaminti. Veikiant metaloorganinėmis medžiagomis galima gauti alkoholį. Geriausia metaloorganines medžiagas (kuriose M = magnis arba cinkas) gaminti iš atitinkamo halogenido veikiant metaliniu magniu arba cinku. Tokie reagentai turėtų lengvai reaguoti su aldehidais, susidarant alkoholiams. Alkoholio oksidinimas pagal įvairiausias metodikas, tokias kaip Swern'o oksidacija arba PCC oksidacija, gali duoti junginius, turinčius ketoninį ryšį.

7 schema



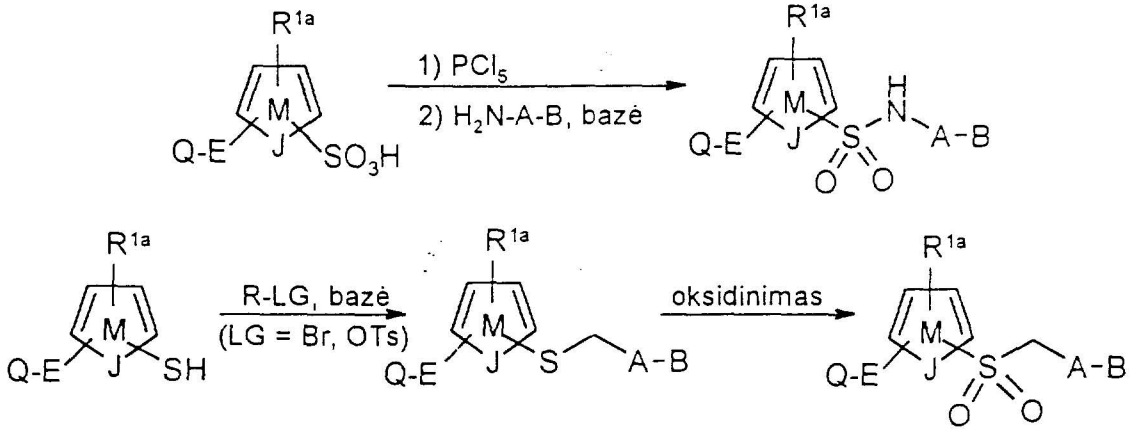
Kiti I formulės junginiai, kuriuose jungianti grupė M/Z turi prie žiedo M prijungtą azoto atomą, gali būti pagaminami pagal 8 schemoje nurodytas metodikas. Aminai gali būti paverčiami sulfonamidais (I formulė, M/Z-$NHSO_2$), veikiant atitinkamu sulfonilchloridu B-A-SO_2Cl esant bazės, kaip antai trietilamino. Aminai gali būti paverčiami amidais (I formulė, Z = -NHCO-), veikiant atitinkamu chloranhidridu Cl-CO-A-B esant bazės arba veikiant atitinkama karboksirūgštimi HO-CO-A-B esant tinkamam peptidų kopuliavimo agentui, kaip antai DCC, HBTU arba BOP. Aminai taip pat gali būti paverčiami junginiais, turinčiais amino ryšį (I formulė, Z = -$NHCH_2$-), redukcinio amininimo būdu, panaudojant atitinkamą aldehidą OHC-A-B.

8 schema



Kiti I formulės junginiai, kuriuose jungianti grupė Z turi prie žiedo M prijungtą sieros atomą, gali būti pagaminami pagal 9 schemoje aprašytas metodikas. Veikiant sulfonrūgštis fosforo pentachloridu, o po to veikiant atitinkamu aminu H_2N-A-B, galima gauti sulfonamidinį ryšį turinčius junginius (I formulė, Z = $-SO_2NH-$). Tioliai gali būti alkilinami tinkamu alkilinimo reagentu esant bazės, ir gaunami tioeteriai (I formulė, Z = $-SCH_2-$). Šie junginiai toliau gali būti oksidinami įvairiais reagentais, ir gaunami sulfoninį ryšį turintys junginiai (I formulė, Z = $-SO_2CH_2-$).

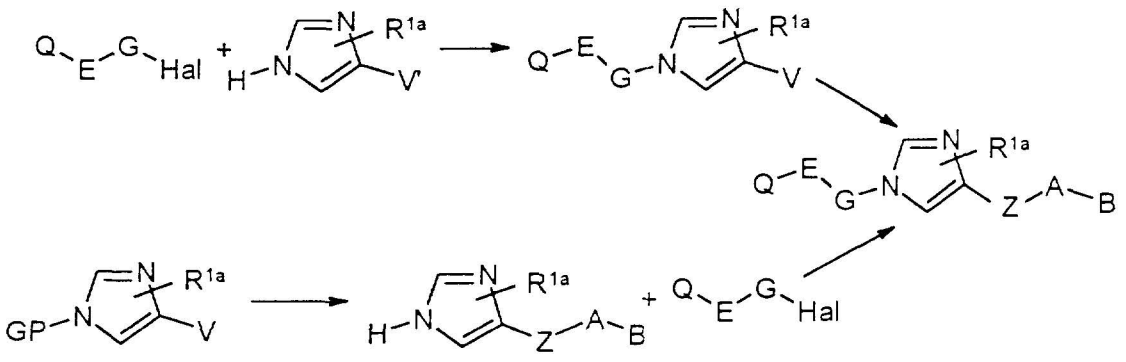
9 schema



I formulės junginiai, kuriuse žiedas M yra imidazolas, gali būti gaunami panaudojant 10-16 schemose aprašytas metodikas. N-pakeisti imidazolo dariniai gali būti pagaminami pagal bendrą metodiką, parodytą 10 schemoje,

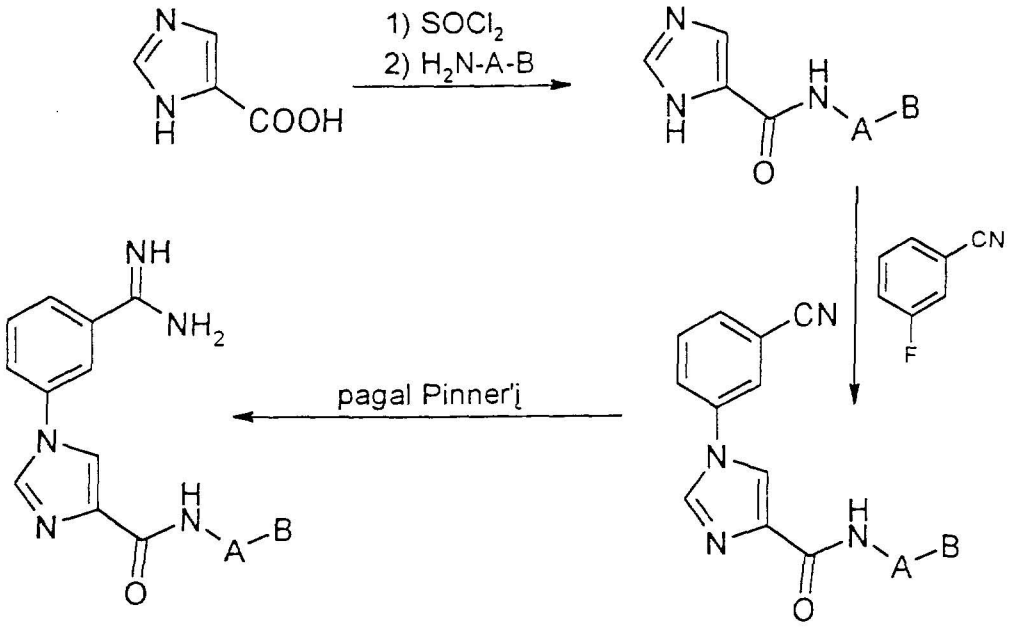
kurioje V' yra arba V, arba $(CH_2)_nV$ pirmtakas, V yra nitrogrupė, aminogrupė, tiogrupė, hidroksilas, sulfonrūgštis, sulfonesteris, sulfonilchloridas, esteris, rūgštis arba halogenidas, n yra 0 ir 1, o PG yra arba vandenilis, arba blokuojanti grupė. Pakeitimą galima realizuoti kopuliuojant imidazolą su halogeną turinčiu fragmentu Q-E-G-Hal, esant katalizatoriui, kaip antai bazei, Cu/CuBr/bazė arba Pd/bazė, o po to paverčiant V' į $(CH_2)_nV$. Po to Q galima paversti į D ir galų gale V galima paversti į -Z-A-B pagal 7-9 schemose parodytas metodikas. Kitu atveju, V galima paversti į Z-A-B ir deblokuoti N. Šį produktą galima kopuliuoti pagal anksčiau nurodytą metodiką ir gauti norimą imidazolą.

10 schema



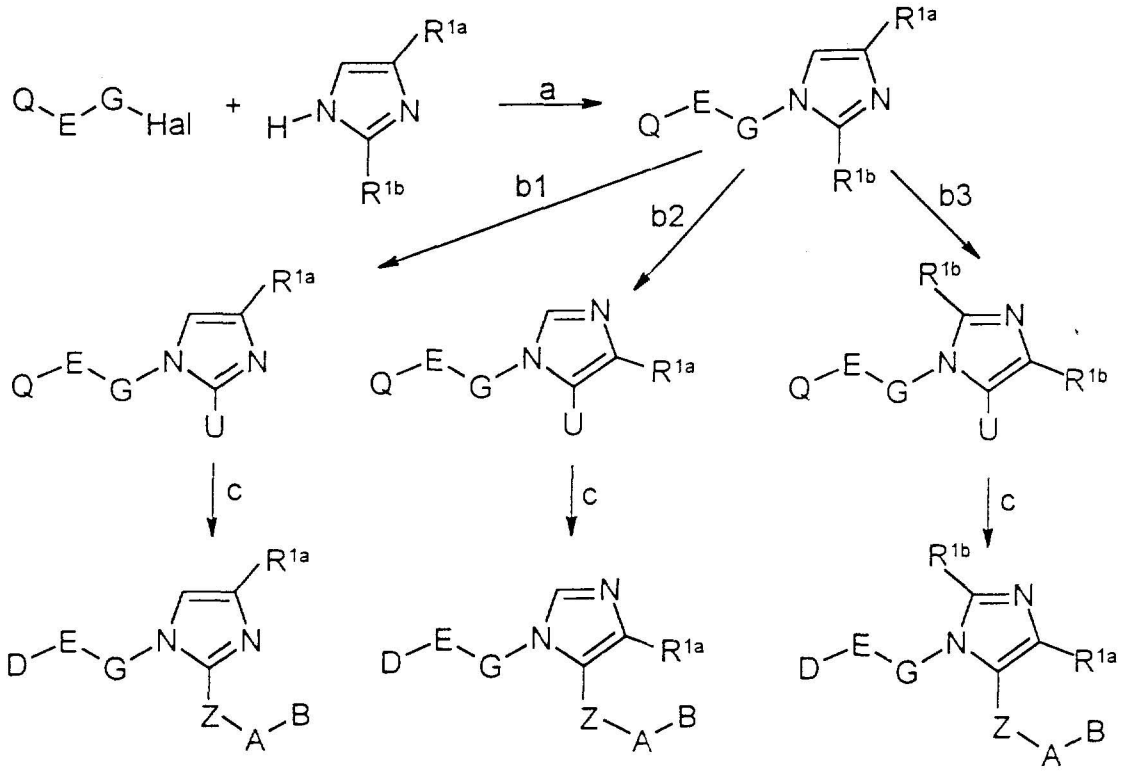
Vienas būdas amidino-fenil-imidazolo dariniams pagaminti yra parodytas 11 schemoje. 4-Imidazolkarboksirūgštis gali būti veikiama tionilo chloridu, o po to kopuliuojama su H_2N-A-B esant bazės ir po to kaitinama su 3-fluorbenzonitrilu esant bazės. Amidino grupei gauti gali būti naudojama specialistams žinoma Pinner'io reakcija, naudojant standartines metodikas.

11 schema



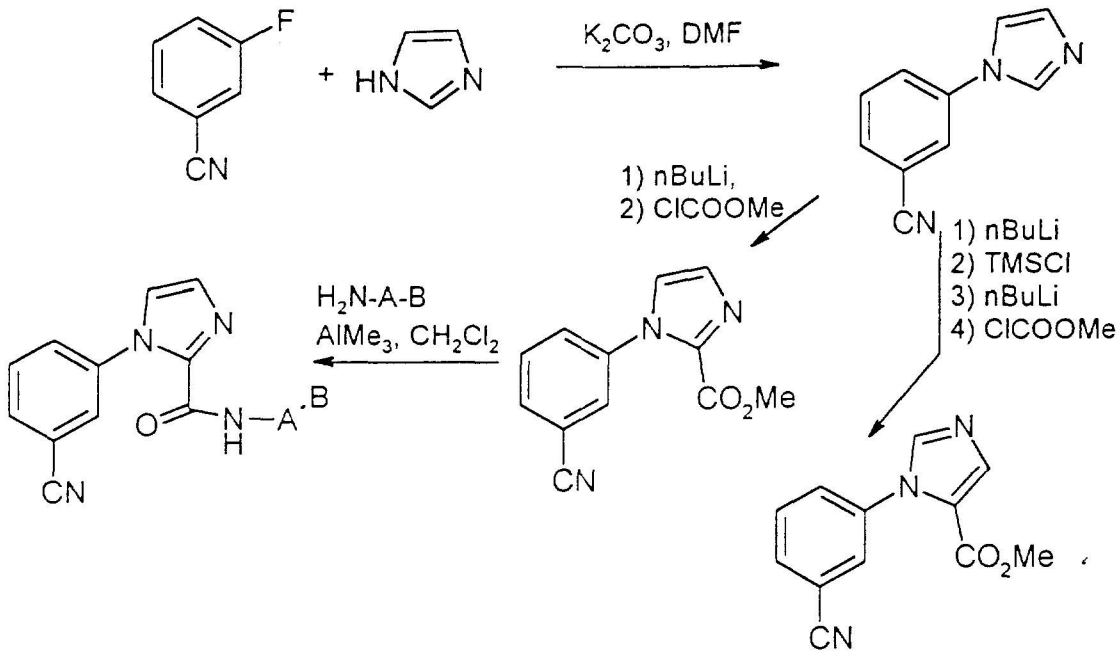
1,2-Dipakeisti ir 1,5-dipakeisti imidazolo dariniai gali būti pagaminami pagal bendras metodikas aprašytas 12 schemoje, kur R^{1b} yra arba vandenilis, arba alkilo grupė, o U yra aldehidas, esteris, rūgštis amidas, aminogrupė, tiolis, hidroksilas, sulfonrūgštis, sulfonesteris, sulfonilchloridas arba metileno halogenidas. Stadijoje a vykdomas kopuliavimas esant katalizatoriui, tokiam kaip bazė, Cu/CuBr/bazė arba Pd/bazė. Jeigu R^{1b} yra vandenilis, jį galima deprotonuoti ličio baze ir surišti formiatu, formamidu, anglies dioksidu, sulfonilo chloridu (sieros dioksidas po to chloras) arba izocianatu, susidarant 1,2-dipakeistiems imidazolams (b1 kelias). Be to, b1 kelyje, kai R^{1b} yra CH_3, ji gali būti oksidinama SeO_2, MnO_2, $NaIO_4$/katalizatorius $RhCl_3$ arba NBS, susidarant U. Jeigu R^{1b} yra vandenilis, laipsniškas deprotonavimas ir skaldymas ličio baze ir trimetilsilichloridu, o po to antrasis deprotonavimas ličio baze ir skaldymas formiatu, formamidu, anglies dioksidu, sulfonilo chloridu (sieros dioksidas po to chloras) arba izocianatu, gali duoti 1,5-dipakeistus imidazolus (b2 kelias). Jeigu R^{1b} nėra vandenilis, vėlgi gali būti naudojama b2 kelio metodika 1,5-dipakeistiems imidazolams gauti (b3 kelias).

12 schema



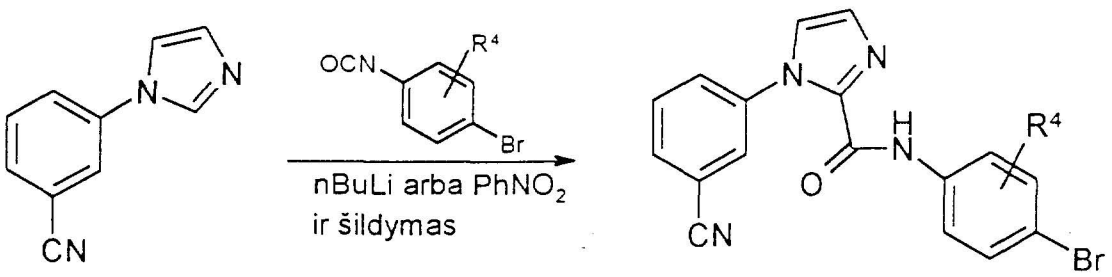
Tinkamesnis 1,2-dipakeistų ir 1,5-dipakeistų imidazolo darinių pagaminimo būdas yra parodytas 13 schemoje. Imidazolas gali būti kaitinamas su 3-fluorbenzonitrilu esant bazės. Po to kopuliuotas produktas gali būti veikiamas alkilličio baze ir skaldomas $ClCO_2Me$, susidarant 1,2-dipakeistam junginiui. Tolimesnis apdorojimas tirpalu, pagamintu iš H_2N-A-B ir trimetilaliuminio, gali duoti amidą, kurį toliau galima modifikuoti pagal Pinner'io reakciją ir gauti norimą produktą. 1,5-Dipakeistus junginius galima pagaminti naudojant tą pačią metodiką, išskyrus tai, kad yra blokuojamas pradinis anijonas ir gaunamas antrasis anijonas, kuris po to skaldomas kaip aprašyta aukščiau. Tolimesnes modifikacijas galima vykdyti pagal tas pačias metodikas kaip ir 1,2-dipakeistų junginių atveju.

13 schema



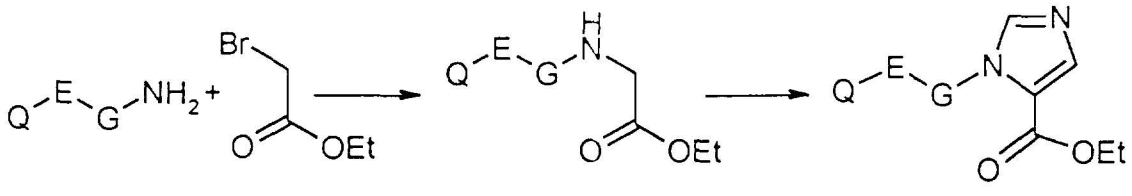
Kitas 1,2-dipakeistų imidazolo darinių pagaminimo būdas aprašytas 14 schemoje. Veikiant N-pakeistą imidazolą cianatu, galima gauti amidą. Po to šis amidas gali būti kopuliuojamas su grupe B, kaip bus aprašyta vėliau.

14 schema



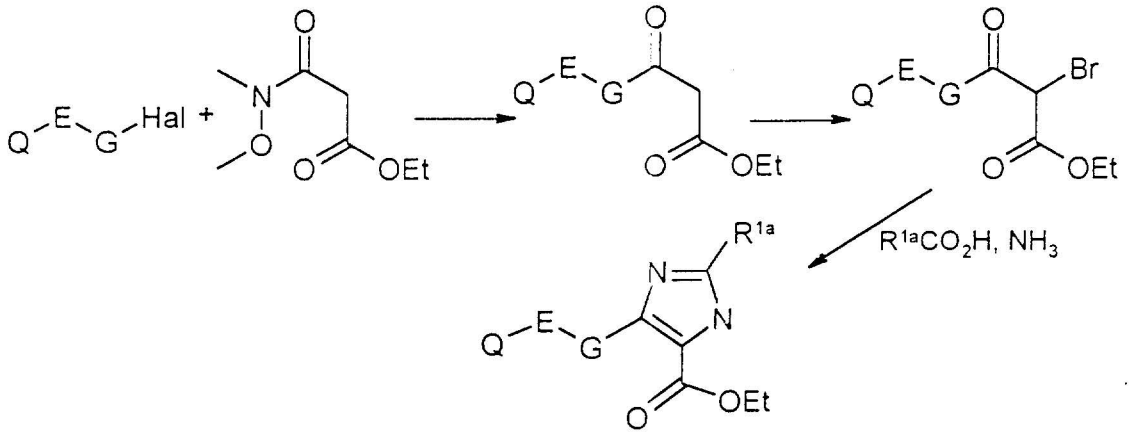
Kitas 1,5-dipakeistų imidazolo darinių gavimo būdas aprašytas 15 schemoje. Alkilinimas 2-brometilacetatu ir po to vykdoma reakcija su Gold'o reagentu esant bazės, tokios kaip NaOMe arba LDA, gali duoti imidazolus su esterio pakaitais, kurie toliau gali būti modifikuojami anksčiau aprašytu būdu.

15 schema



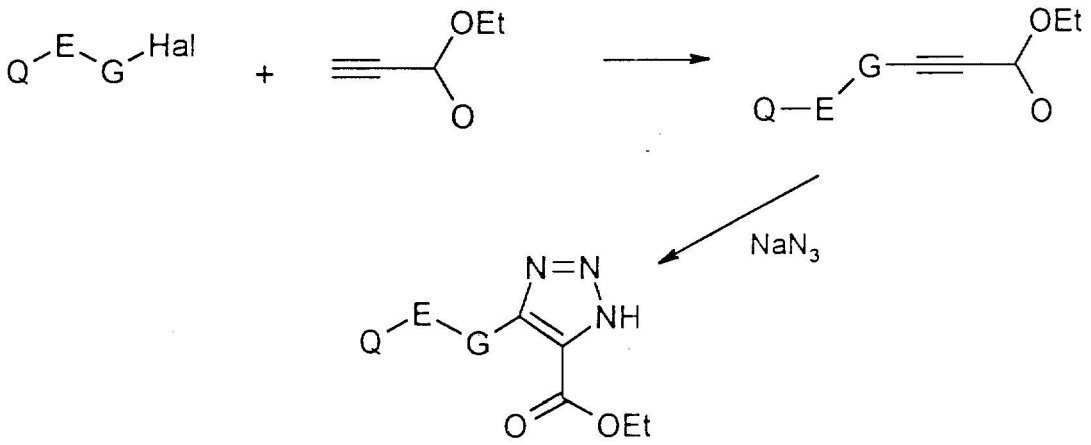
Bendroji 2,4,5-tripakeistų arba 4,5-dipakeistų imidazolo darinių gavimo metodika parodyta 16 schemoje. Po Q-E-G fragmento metalo-halogeno mainų, galima veikti parodytu amidu, brominti NBS, ciklinti esant NH_3 pertekliui ir $R^{1a}CO_2H$ ir gauti imidazolą. Šį imidazolą galima modifikuoti anksčiau aprašytu būdu.

16 schema



Bendroji 4,5-dipakeistų triazolo darinių gavimo metodika aprašyta 17 schemoje. Etilpropiolatas gali būti pakeistas esant CuI/Pd, po to veikiamas NaN_3 susidarant triazolui. Šis triazolas gali būti modifikuojamas anksčiau aprašytu būdu.

17 schema

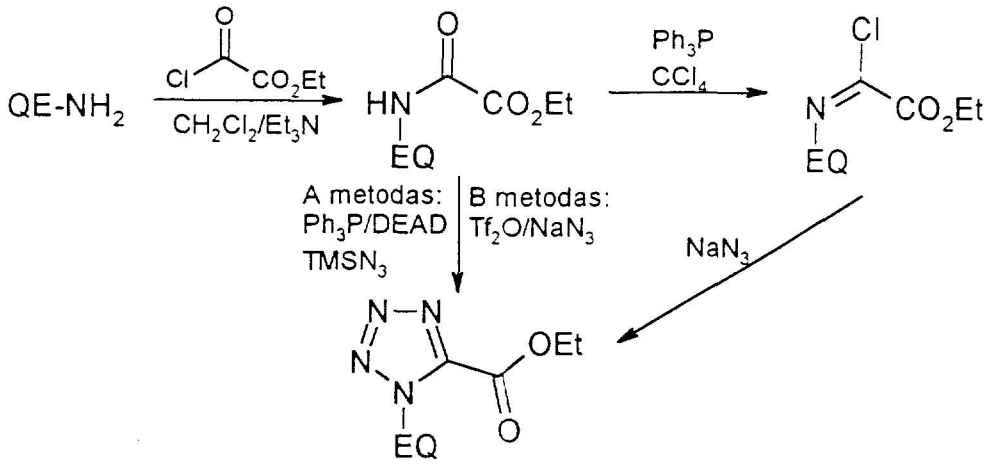


Šio išradimo tetrazolo dariniai, kuriuose Z yra -CONH-, gali būti pagaminami pagal 18 schemoje parodytą pavyzdį. Aminas su atitinkamais pakaitais gali būti acilinamas etiloksalilchloridu. Gautas amidas gali būti paverčiamas tetrazolu arba pagal Duncia (*J. Org. Chem.* **1991**, 2395-2400), arba pagal Thomas (*Synthesis* **1993**, 767-768) aprašytas metodikas. Po to šis

amidas pirmiausia gali būti paverčiamas iminoilo chloridu ir veikiamas NaN_3, susidarant 5-karboetoksitetrazolui (*J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32-35 ir *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1015-1020). Po to 5-karboetoksitetrazolas gali būti toliau modifikuojamas kaip aprašyta 7 schemoje.

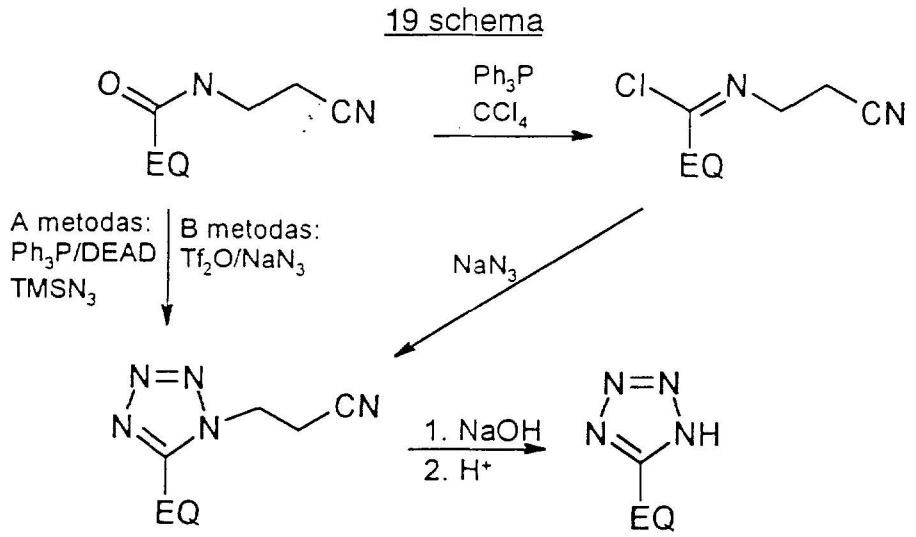
Šio išradimo tetrazolo junginiai, kuriuose Z yra -CO-, taip pat gali būti pagaminami per iminoilchloridą (*Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116 ir *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1073) pradine medžiaga naudojant acilo chloridą su atitinkamais pakaitais. Ketoninis ryšys gali būti suredukuojamas iki junginių, kuriuose Z yra alkilas.

18 schema



18 schemoje aprašyti būdai taip pat gali būti naudojami junginiams, kuriuose E-Q yra prijungta prie tetrazolo anglies atomo, sintetinti, kaip parodyta 19 schemoje. Po to 5-pakeistas tetrazolas gali būti alkilinamas arba acilinamas ir gaunami norimi produktai.

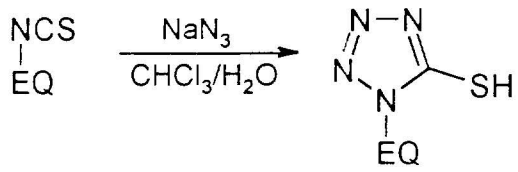
19 schema



Šio išradimo tetrazolo darinius, kuriuose Z yra -SO_2NH-, -S-, -S(O)-, galima pagaminti iš tiolių kaip parodyta 20 schemoje. Tioizocianatas su atitinkamais pakaitais gali būti veikiamas natrio azidu, susidarant 5-tiotetrazolui (*J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3580-3592). Šis tio-junginys gali būti modifikuojamas kaip parodyta 9 schemoje.

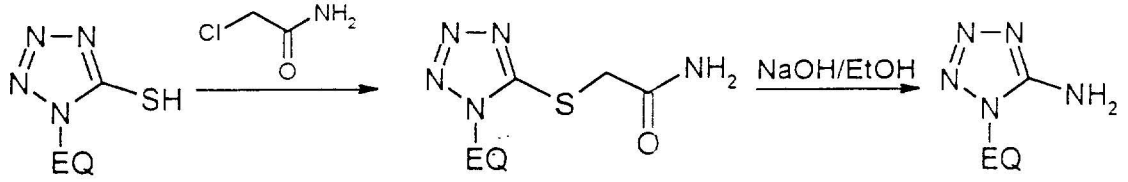
Šio išradimo tetrazolo junginius, kuriuose Z yra -O-, galima pagaminti tokiu pačiu būdu, kaip aprašyta 20 schemoje, pradine medžiaga naudojant izocianatą su atitinkamais pakaitais. Šis hidroksi-junginys gali būti modifikuojamas panašiai kaip tioliai, aprašyti 9 schemoje.

20 schema



Šio išradimo junginius, kuriuose Z yra -NH-, -NHCO-, -$NHSO_2$-, galima pagaminti iš 5-aminotetrazolo, kurį galima pagaminti pagal Smiles'o persigrupavimą, kaip parodyta 21 schemoje. Tio-junginys, pagamintas pagal 20 schemą, gali būti alkilinamas 2-chloracetamidu. Po to gautas junginys gali būti virinamas su grįžtamu šaldytuvu etanoliniame natrio hidrokside ir gaunamas atitinkamas 5-aminotetrazolas (*Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3331-3334). Tada gautas 5-aminotetrazolas gali būti alkilinamas arba acilinamas, susidarant norimiems produktams.

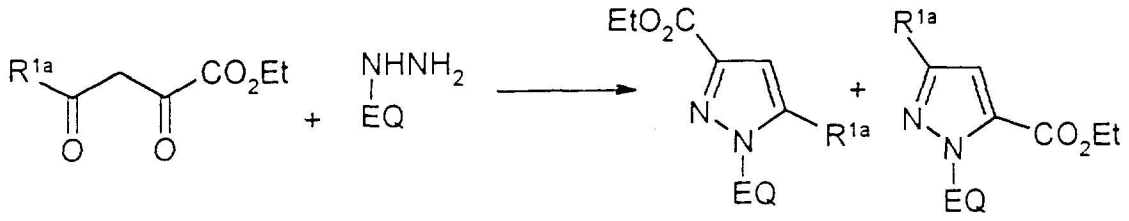
21 schema



I formulės pirazolus (tokius kaip aprašyta 22 schemoje) galima pagaminti kondensuojant atitinkamai pakeistą hidraziną su įvairiais diketoesteriais. Šio tipo kondensacija paprastai duoda pirazolo regioizomerų mišinį, kurį galima sėkmingai išskirstyti naudojant chromatografiją per silikagelio kolonėlę. Šie esteriai gali būti paverčiami į Z-A-B taip, kaip aprašyta anksčiau.

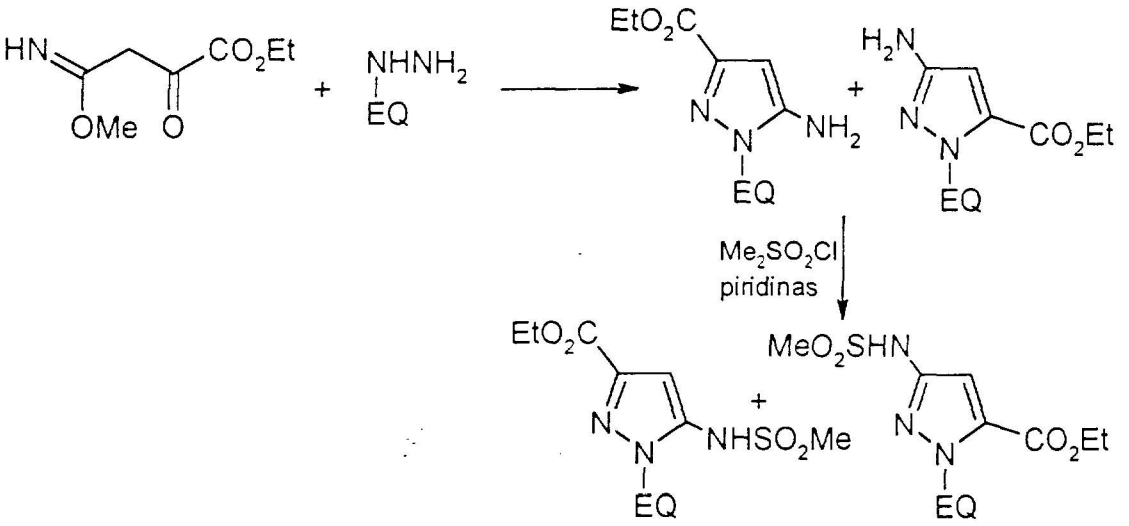
Kitu atveju, jeigu pradiniame ketone vietoj CO_2Et yra CH_3, tai gautas metilpirazolas gali būti išskirstomas ir oksidinamas pagal 12 schemos b1 kelią, gaunant pirazolkarboksirūgštį.

22 schema



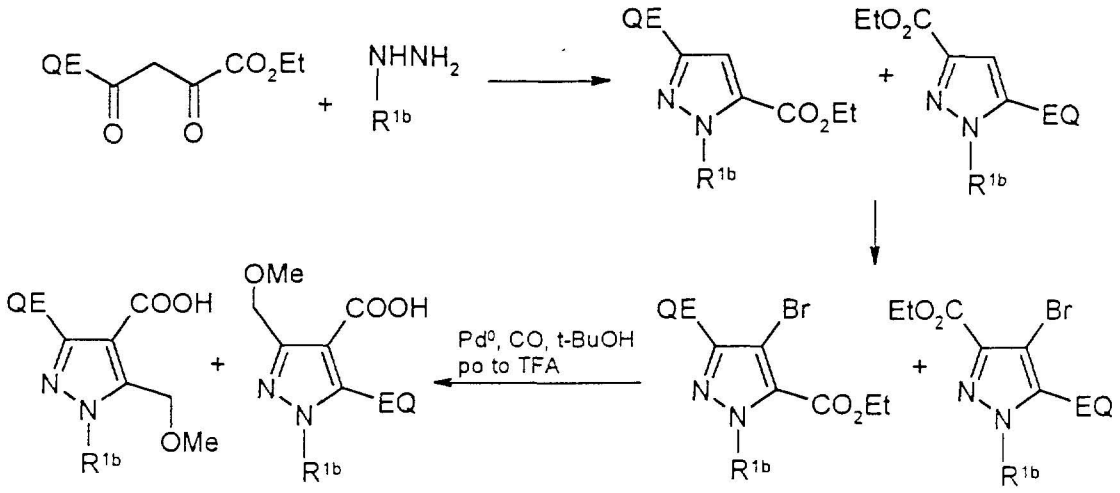
Jeigu kondensacijai su hidrazinais yra naudojami ketoimidatai, yra gaunami atitinkami pirazolo aminoesteriai (23 schema). Tada šiuos tarpinius junginius galima paversti galutiniais I formulės junginiais blokuojant aminogrupę tinkama blokuojančia grupe arba gaminant darinius (pvz. sulfamidą) ir po to modifikuojant esterį ankščiau aprašytu būdu.

23 schema



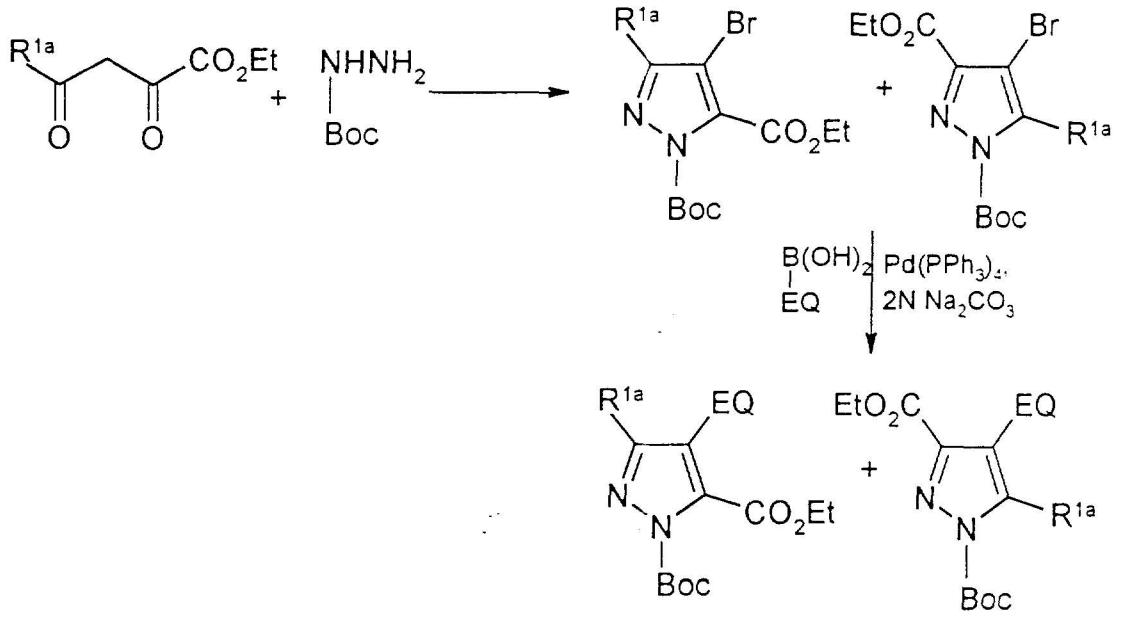
Kaip parodyta 24 schemoje, pirazolus, kurie 4-je padėtyje turi pakaitą, galima pagaminti brominant (bromu arba NBS arba dichlormetane, arba acto rūgštyje) pradinį pirazolą. 4-Brompirazolą galima paversti 4-karboksipirazolu įvairiais organinėje sintezėje žinomais būdais. Tolimesnės anksčiau aprašytos manipuliacijos gali duoti šio išradimo pirazolus.

24 schema



Pirazolus taip pat galima pagaminti pagal 25 schemoje aprašytą būdą. Brompirazolai susidaro taip pat kaip ir 24 schemoje. Po to gali būti kopuliuojamas QE, naudojant paladžio katalizuojamą Suzuki kryžminio kopuliavimo metodologiją. Kitas modifikacijas galima atlikta aukščiau aprašytais būdais.

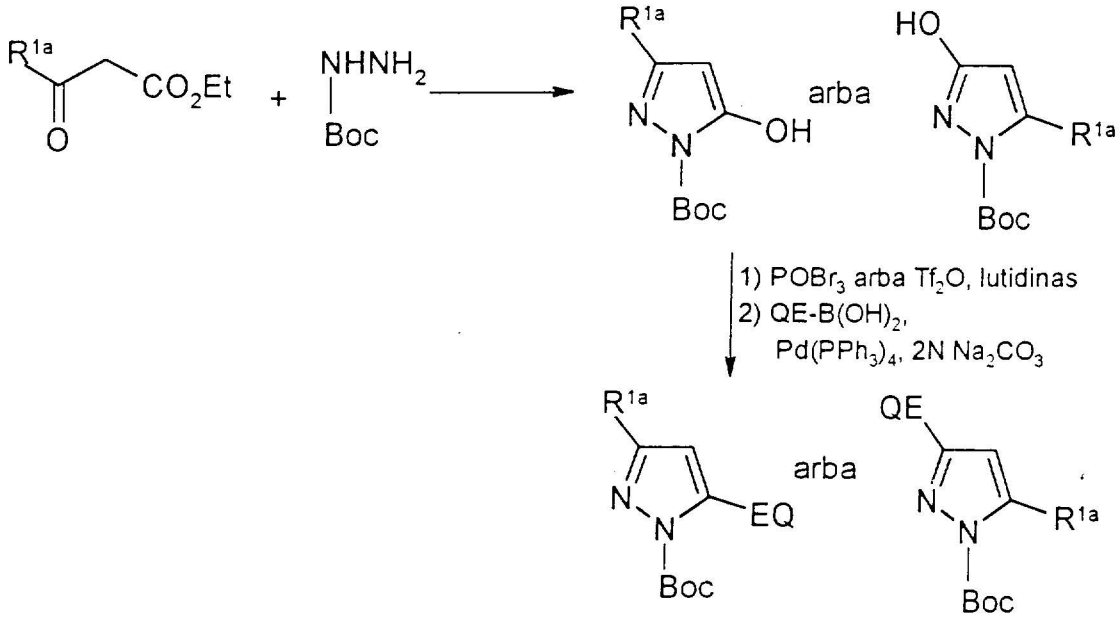
25 schema



5-Pakeisti fenilpirazolai gali būti pagaminami pagal 26 schemoje parodytą būdą. 5-Hidroksipirazolo pavertimas jo triflatu (triflo anhidridas, lutidinas dichlormetane) arba bromidu ($POBr_3$), o po to paladžiu katalizuojamas Suzuki kryžminis kopuliavimas su atitinkamai pakeista fenilboro rūgštimi turėtų duoti 5-pakeistus pirazolus. Šio tarpinio junginio

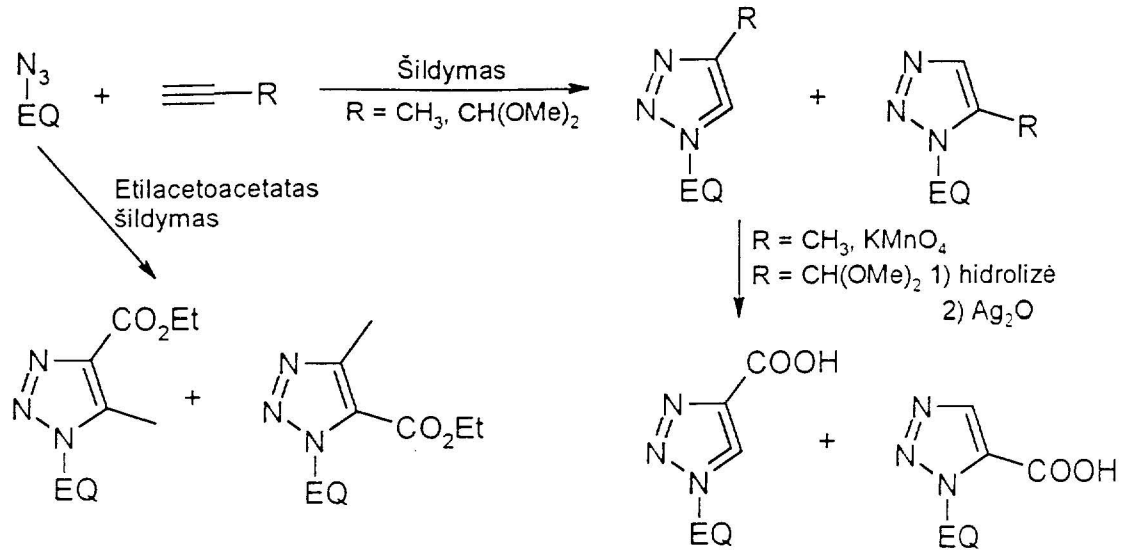
pavertimas 4-bromdariniu, o po to jo karbonilinimas pagal 24 schemą turėtų duoti atitinkamą esterį, kuris toliau gali būti paverčiamas I formulės junginiais.

26 schema



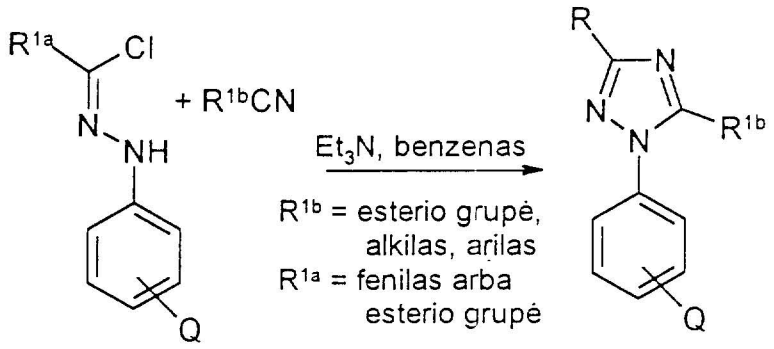
Šio išradimo 1-pakeisti-1,2,3-triazolai gali būti pagaminami, veikiant atitinkamai pakeistą azidą įvairiais dipoliarofilais (*Tetrahedron* **1971**, *27*, 845 ir *J. Amer. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1207), kaip parodyta 27 schemoje. Paprastai yra gaunamas regioizomerų mišinys, kurį galima nesunkiai išskirstyti ir paversti triazolkarboksirūgštimis. Tolimesnės transformacijos pagal anksčiau aprašytas metodikas gali duoti šio išradimo junginius.

27 schema



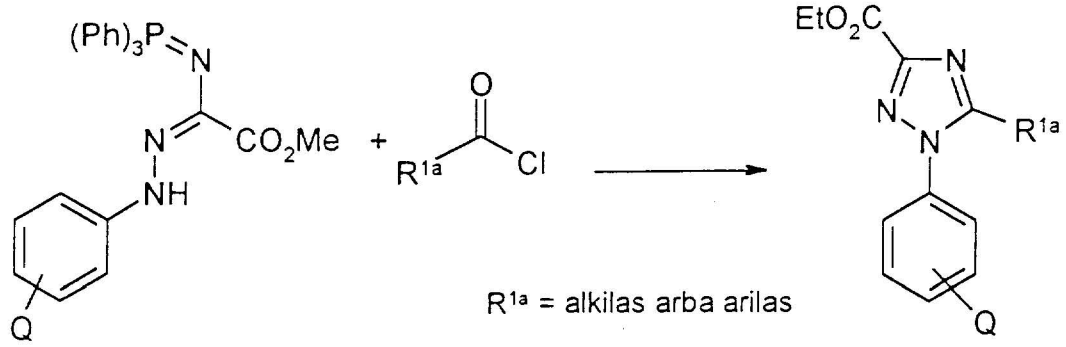
Šio išradimo 1,2,4-triazolus galima gauti pagal Huisgen et al. (*Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *653*, 105) metodologiją, panaudojant nitriliminio darinių (gautų iš trietilamino sąveikos su chlorhidrazonu) ir atitinkamo nitrilo dipoliarofilo ciklinio prijungimo reakciją (28 schema). Pagal šią metodologiją galima gauti įvairiausius 1,2,4-triazolus su įvairiais pakaitais 1, 3 ir 5 padėtyse.

28 schema



1,2,4-Triazolus galima pagaminti pagal Zeschi et al. (*Synthesis* **1986**, *9*, 772) metodologiją, panaudojant Wittig'o aza-kondensaciją (29 schema).

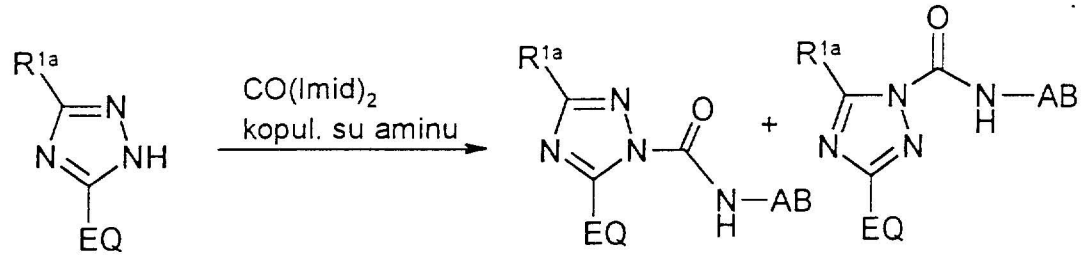
29 schema



R1a = alkilas arba arilas

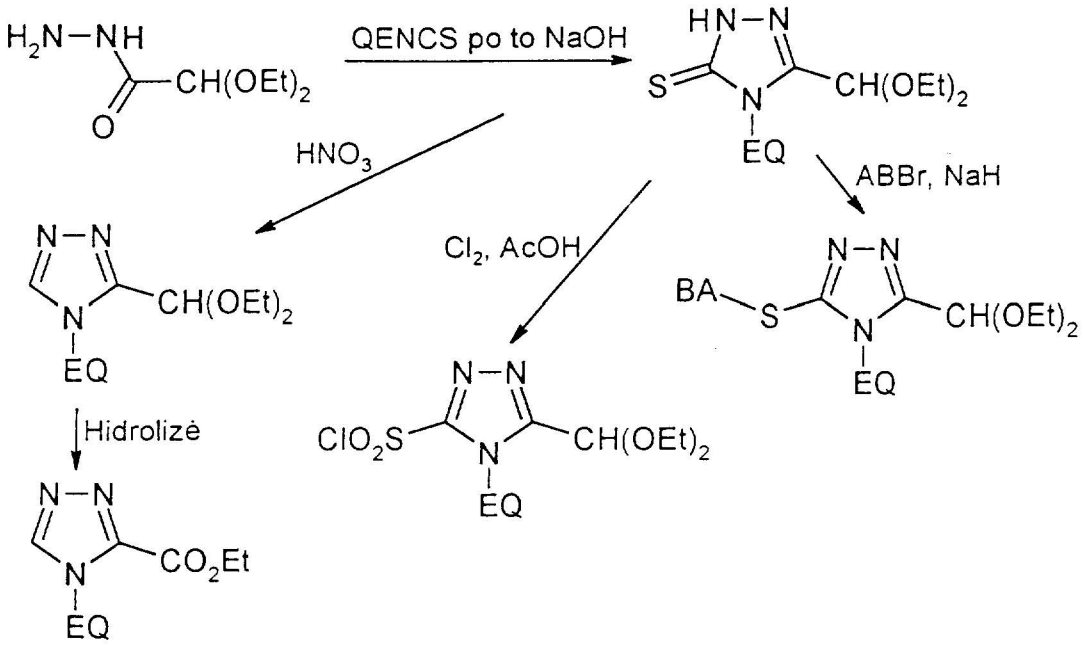
1,2,4-Triazolus, kuriuose -E-D(Q) pakaitas yra triazolo žiedo 5-je padėtyje, galima gauti kaip parodyta 30 schemoje.

30 schema



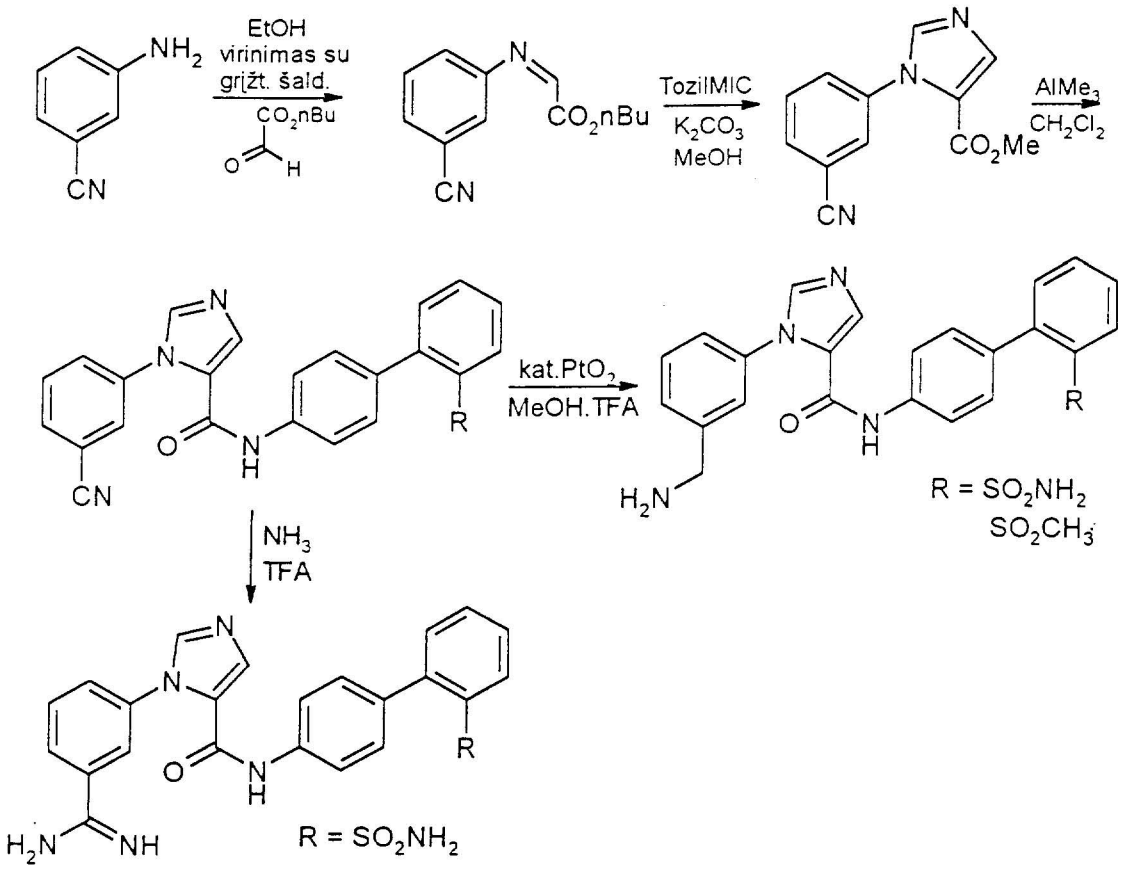
Šio išradimo 1,3,4-triazolus galima gauti pagal Moderhack et al. (*J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 169) metodologiją. Kaip parodyta 31 schemoje ši reakcija apima karbazido kondensaciją su atitinkamai pakeistu prekyboje esančiu tioizocianatu, susidarant cikliniam tiokarbamido dariniui. Po to tarpinio tiono-karbamido alkilinimas arba nukleofilinis pakeitimas gali duoti tarpinius tio-alkilo arba -arilo darinius, kurie gali būti hidrolizuojami, oksidinami ir dekarboksilinami, gaunant tarpinį 5-H 2-tiotriazolo darinį, ir jį galima paversti šio išradimo junginiais. Kitu atveju, tarpinis tiono-karbamido darinys gali būti suoksidinamas tiesiogiai iki 2-H triazolo, kurį po to galima paversti esteriu ir modifikuoti aukščiau aprašytu būdu. Tarpinis tiono-karbamido darinys gali būti oksidinamas iki sulfonilo chlorido pagal anksčiau aprašytas metodikas.

31 schema



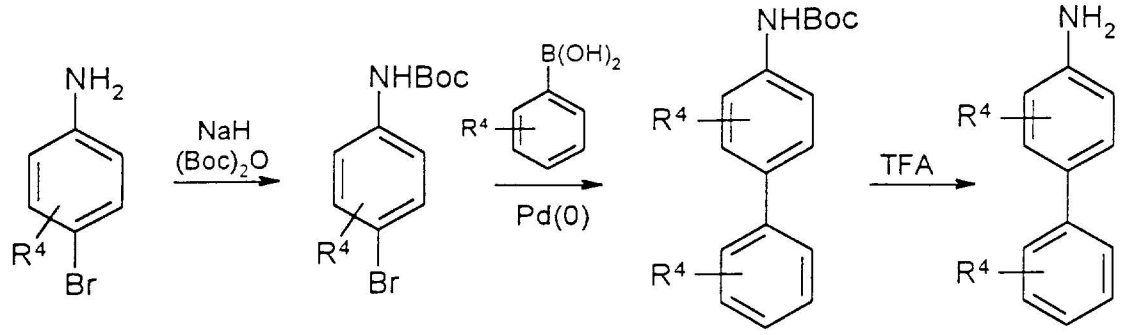
32 schemoje parodyta imidazolinė struktūra gali būti pagaminama, kondensuojant 3-cianoaniliną su n-butilglioksilatu, gaunant iminą, kurį po to galima veikti TozilMIC baziniame metanolyje ir gauti norimą imidazolo junginį. Po to esterio kopuliavimas standartinėmis sąlygomis duoda įvairius analogus, su kuriais atlikus tolimesnes manipuliacijas, galima gauti, pvz., benzilaminus arba benzamidinus.

32 schema



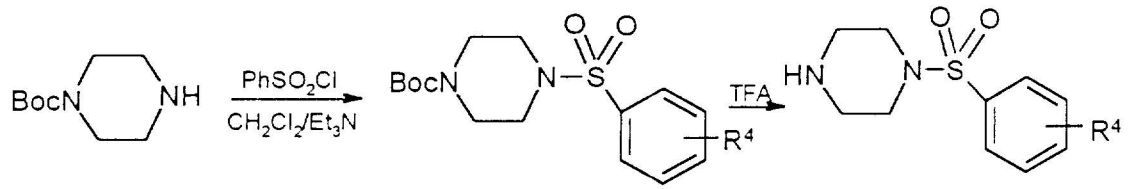
Šio išradimo junginius, kuriuose AB yra bifenilaminas arba panašus aminas, galima pagaminti kaip parodyta 33 schemoje. 4-Bromanilinas gali būti blokuojamas kaip Boc-darinys ir kopuliuojamas su fenilboro rūgštimi Suzuki sąlygomis (*Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **1994**, 189). Deblokavimas TFA duoda aminobifenilo junginį. Kiti panašūs aminai, kuriuose A ir/arba B yra heterociklai, gali būti pagaminai tuo pačiu būdu, naudojant boro rūgštis su atitinkamais pakaitais ir arilbromidą. Pirmiausia prie žiedinės struktūros gali būti prijungiamas bromanilinas, kaip aprašyta aukščiau, o po to vykdoma Suzuki reakcija ir gaunamas norimas produktas.

33 schema



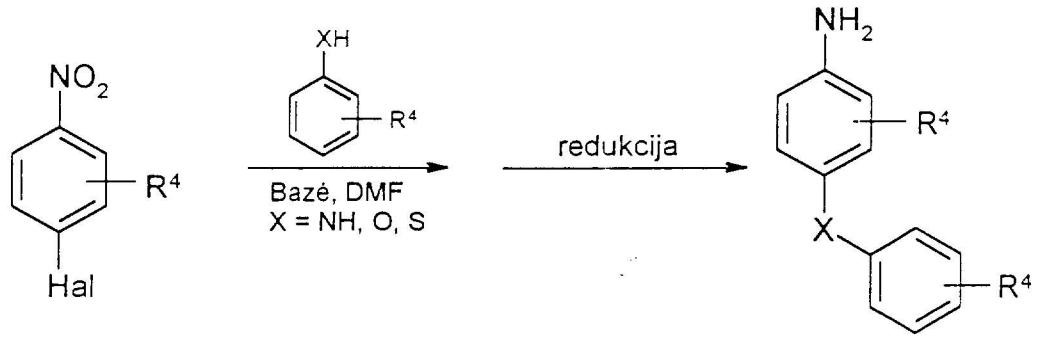
Šio išradimo junginius, kuriuose A-B yra A-X-Y, galima pagaminti panašiai kaip ir 34 schemoje parodytus piperazino darinius.

34 schema



35 schemoje parodyta, kaip galima kopuliuoti ciklinę grupę, kurioje X = NH, O arba S.

35 schema



Jeigu B yra apibrėžiamas kaip X-Y, taikomas toliau duodamas aprašymas. A ir B grupės yra gaunamos arba iš literatūroje žinomų prekybinių šaltinių, arba nesunkiai susintetinamos pritaikant organinės sintezės specialistams žinomas standartines metodikas. Reikalinga prijungta prie A ir B analogų reaktinga funkcinė grupė taip pat gaunama arba iš literatūroje žinomų prekybinių šaltinių, arba nesunkiai susintetinama pritaikant organinės sintezės specialistams žinomas standartines metodikas. Toliau

duodamose lentelėse parodytos cheminės reakcijos, reikalingos A sujungimui su B.

A lentelė: Amidinio, esterinio, karbamidinio, sulfonamidinio ir sulfamidinio ryšių tarp A ir B sudarymas

Reakc. Nr.	jeigu A yra:	tai reaktingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
1	A-NHR^2 kaip pakaitas	ClC(O)-Y	A-NR^2-C(O)-Y
2	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	ClC(O)-Y	A-C(O)-Y
3	A-OH kaip pakaitas	ClC(O)-Y	A-O-C(O)-Y
4	A-NHR^2 kaip pakaitas	ClC(O)-CR^2R^{2a}-Y	A-NR^2-C(O)-CR^2R^{2a}-Y
5	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	ClC(O)-CR^2R^{2a}-Y	A-C(O)-CR^2R^{2a}-Y
6	A-OH kaip pakaitas	ClC(O)-CR^2R^{2a}-Y	A-O-C(O)-CR^2R^{2a}-Y
7	A-NHR^2 kaip pakaitas	ClC(O)-NR^2-Y	A-NR^2-C(O)NR^2-Y
8	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	ClC(O)-NR^2-Y	A-C(O)NR^2-Y
9	A-OH kaip pakaitas	ClC(O)-NR^2-Y	A-O-C(O)NR^2-Y
10	A-NHR^2 kaip pakaitas	$ClSO_2$-Y	A-NR^2-SO_2-Y
11	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	$ClSO_2$-Y	A-SO_2-Y
12	A-NHR^2 kaip pakaitas	$ClSO_2$-CR^2R^{2a}-Y	A-NR^2-SO_2-CR^2R^{2a}-Y
13	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	$ClSO_2$-CR^2R^{2a}-Y	A-SO_2-CR^2R^{2a}-Y
14	A-NHR^2 kaip pakaitas	$ClSO_2$-NR^2-Y	A-NR^2-SO_2-NR^2-Y
15	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	$ClSO_2$-NR^2-Y	A-SO_2-NR^2-Y
16	A-C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-C(O)-O-Y
17	A-C(O)Cl	NHR^2-Y kaip pakaitas	A-C(O)-NR^2-Y
18	A-C(O)Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-C(O)-Y
19	A-CR^2R^{2a}C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-CR^2R^{2a}C(O)-O-Y
20	A-CR^2R^{2a}C(O)Cl	NHR^2-Y kaip	A-CR^2R^{2a}C(O)-NR^2-Y

		pakaitas	
21	A-$CR^2R^{2a}C(O)Cl$	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-$CR^2R^{2a}C(O)$-Y
22	A-SO_2Cl	NHR^2-Y kaip pakaitas	A-SO_2-NR^2-Y
23	A-SO_2Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-SO_2-Y
24	A-$CR^2R^{2a}SO_2Cl$	NHR^2-Y kaip pakaitas	A-$CR^2R^{2a}SO_2$-NR^2-Y
25	A-$CR^2R^{2a}SO_2Cl$	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-$CR^2R^{2a}SO_2$-Y

A lentelės chemines reakcijas galima vykdyti aprotoniniuose tirpikliuose, tokiuose kaip anglies tetrachloridas, piridinas, benzenas arba toluenas, nuo -20 °C iki tirpiklio virimo temperatūros ir esant arba nesant trialkilamino bazės.

B lentelė: Ketoninio ryšio tarp A ir B sudarymas

Reakc. Nr.	jeigu A yra:	tai reaktingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
1	A-C(O)Cl	BrMg-Y	A-C(O)-Y
2	A-$CR^2R^{2a}C(O)Cl$	BrMg-Y	A-$CR^2R^{2a}C(O)$-Y
3	A-C(O)Cl	$BrMgCR^2R^{2a}$-Y	A-$C(O)CR^2R^{2a}$-Y
4	A-$CR^2R^{2a}C(O)Cl$	$BrMgCR^2R^{2a}$-Y	A-$CR^2R^{2a}C(O)$-CR^2R^{2a}-Y

B lentelės kopuliavimo reakcijas galima vykdyti įvairiais metodais. Y gauti reikalingas Grinjaro reagentas pagaminamas iš Y halogeninio analogo sausame eteryje, dimetoksietane arba tetrahidrofurane nuo 0 °C iki tirpiklio virimo temperatūros. Šis Grinjaro reagentas gali būti veikiamas tiesiogiai labai kontroliuojamomis sąlygomis, t.y. žemoje temperatūroje (-20 °C arba žemiau), ir dideliu kiekiu chloranhidrido arba katalitiniu arba stechiometriniu kiekiu vario bromido-dimetilsulfido komplekso, tirpikliu naudojant dimetilsulfidą, arba jų variantais. Kiti prieinami metodai yra Grinjaro reagento pavertimas kadmio reagentu ir kopuliavimas pagal Carson and Prout (*Org. Syn. Col.* Vol.3 (1955) 601) metodiką arba kopuliavimas, kuriame tarpininkauja $Fe(acac)_3$ pagal Fiandanese et al. (*Tetrahedron Lett.*, (1984)

4805), arba kopuliavimas tarpininkaujant mangano(II) katalizatoriui (Cahiez and Laboue,*Tetrahedron Lett.*, 33(31), (1992) 4437).

C lentelė: Eterinio ir tioeterinio ryšių tarp A ir B sudarymas

Reakc. Nr.	jeigu A yra:	tai reaktingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
1	A-OH	Br-Y	A-O-Y
2	A-CR^2R^{2a}-OH	Br-Y	A-CR^2R^{2a}O-Y
3	A-OH	Br-CR^2R^{2a}-Y	A-OCR^2R^{2a}-Y
4	A-SH	Br-Y	A-S-Y
5	A-CR^2R^{2a}-SH	Br-Y	A-CR^2R^{2a}S-Y
6	A-SH	Br-CR^2R^{2a}-Y	A-SCR^2R^{2a}-Y

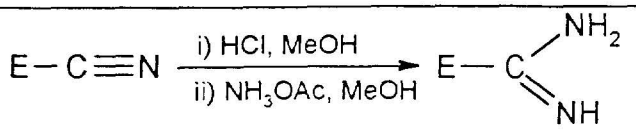
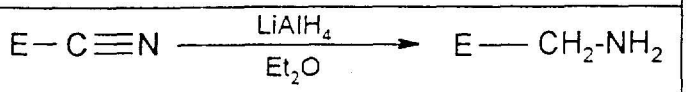
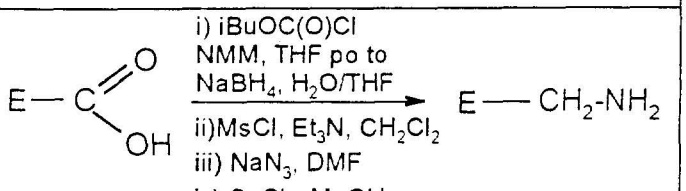
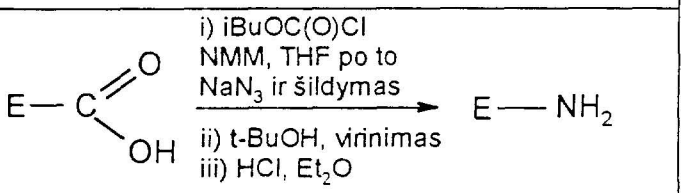
C lentelės eteriniai ir tioeteriniai ryšiai gali būti gaunami reaguojant abiems komponentams poliniame aprotoniniame tirpiklyje, kaip antai acetone, dimetilformamide arba dimetilsulfokside, esant bazės, tokios kaip kalio karbonatas, natrio hidridas arba kalio t-butoksidas, nuo kambario temperatūros iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

D lentelė: -SO- ir -SO_2- ryšių gavimas iš C lentelės tioeterių

Reakc. Nr.	jeigu pradinė medžiaga yra:	ir ji oksidinama Al_2O_3 (drėgnas)/oksonas (Greenhalgh, *Synlett*, (1992) 253), produktas yra:	ir ji oksidinama m-chlorperbenzenkarboksirūgštimi (Satoh et al., *Chem. Lett.* (1992) 381), produktas yra
1	A-S-Y	A-S(O)-Y	A-SO_2-Y
2	A-CR^2R^{2a}S-Y	A-CR^2R^{2a}S(O)-Y	A-$CR^2R^{2a}SO_2$-Y
3	A-SCR^2R^{2a}-Y	A-S(O)CR^2R^{2a}-Y	A-$SO_2CR^2R^{2a}$-Y

C lentelės tioeteriai yra patogi pradinė medžiaga D lentelės sulfoksidiniams ir sulfoniniams analogams gauti. Drėgno aliuminio oksido ir oksono kombinacija gali būti patikimas reagentas tioeteriui suoksidinti iki sulfoksido, tuo tarpu kai oksidinimas m-chlorperbenzenkarboksirūgšimi duos sulfoną.

E lentelė: E grupės gavimo būdai

Re-akc.	Q	D turi būti:	tada galima naudoti transformaciją:
1	-CN	$-C(=NH)NH_2$	
2	-CN	$-CH_2NH_2$	
3	$-CO_2H$	$-CH_2NH_2$	
4	$-CO_2H$	$-NH_2$	

E lentelėje parodyta keletas funkcinės grupės Q pavertimo į grupę D metodų. Kadangi išvardinta ne visos galimos funkcinės grupės Q ir D, ir siūlomi sintezės būdai nėra visapusiški, E lentelė yra skirta pailiustruoti strategijoms ir transformacijoms, kurias gali panaudoti organinės sintezės specialistas I formulės junginiams gauti. E lentelės 1 reakcijoje parodytas nitrilo pavertimo į amidiną būdas pagal Pinner'į; 2 reakcijoje pailiustruota tiesioginė nitrilo redukcija hidridiniu redukcijos agentu iki metilenamino. 3-je reakcijoje parodytas karboksirūgšties, kuri, jeigu reikia, gali būti lengvai gaunama iš jos esterio arba nitrilo, panaudojimas metilenaminui gauti. Šis sintezės kelias yra išskirtinai lankstus, kadangi pakeliui į galutinį produktą pagaminama keletas stabilių tarpinių junginių. Kaip buvo pažymėta, aktyvuoto analogo, tokio kaip mišrusis anhidridas, susidarymas duoda galimybę švelniai suredukuoti rūgštį iki metileno alkoholio; šis junginys savo ruožtu gali būti transformuotas į atskylančią grupę sulfonilinant arba halogeninant, arba užblokavus tinkama blokuojančia grupe vėliau gali būti transformuojamas taip, kaip reikalinga sintezėje. Taip aktyvavus metileno alkoholį, pakeitimas efektyviu azotiniu nukleofilu, tokiu kaip azido anijonas,

vėl gali duoti tinkamą stabilų analogą - metileno azidą - kuris gali būti naudojamas kaip blokuota metilenamino forma arba transformuotas tiesiogiai į metilenamino grupę jį redukuojant. 4 reakcija skirta aminogrupės tiesioginio prijungimo prie 1 formulės E grupės problemai. Ir vėl karboksirūgštis yra viena iš patogių galimybių D grupei gauti. Čia iliustruojamas gerai žinomas Curtius'o persigrupavimas; aktyvuotas rūgšties analogas gali būti naudojamas acilazidui pagaminti, kuris termiškai skaldant pergrupuojamas į atitinkamą izocianatą. Tada šį tarpinį izocianatą galima paversti stabiliu karbamatu, pridėjus atitinkamo alkoholio ir toliau šildant. Šį karbamatą galima naudoti kaip stabilią aminą blokuojančią grupę arba atskelti tiesiogiai, gaunant norimą D. Kitu atveju, gali būti patogu suskaldyti tarpinį izocianatą vandeniu ir tiesiai gauti aminą.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės tolimesniame aprašyme iš įgyvendinimo variantų pavyzdžių, kurie duodami išradimo iliustracijai ir laikoma, kad jie jo neapriboja.

PAVYZDŽIAI

Tarpiniai fluormetilsulfonai

4-Amino-3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilo hidrochloridas

A dalis: <u>4-Brom-N-*t*-butoksikarbonil-2-fluoranilino gavimas</u>

Į 0 °C temperatūros 4-brom-2-fluoranilino (5,01 g, 26 mmol) tirpalą sausame DMF (75 ml) pridedama natrio hidrido (1,16 g, 60 %, 29 mmol). Ledo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Pridedama di-*t*-butildikarbonato (6,33 g, 29 mmol), ir reakcijos mišinys šildomas 65 °C temperatūroje 17 val. Reakcija stabdoma lašinant H_2O, po to mišinys ekstrahuojamas 4 kartus H_2O. Pirmieji du vandeniniai ekstraktai sumaišomi ir ekstrahuojami du kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojama ir nugarinama. Negrynas produktas tirpinamas CH_2Cl_2, $CHCl_3$ ir EtOAc mišinyje ir nufiltruojamas, pašalinant ryškiai raudonos spalvos nešvarumus, po to koncentruojamas ir

chromatografuojamas per silikagelį (30 % CH_2Cl_2/heksanai); gaunama oranžinės spalvos kieta medžiaga (4,76 g, 62 %). ^1H BMR (DMSO) δ: 9,07 (pl.s, 1H), 7,57 (td, 1H, J = 8,7, J' = 2,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 10,2, J' = 2,2 Hz), 7,30 (dt, 1H, J = 8,8, J' =1,1 Hz), 1,42 (s, 9H) m.d.

B dalis: 4-(*t*-Butoksikarbonilamino)-3-fluor-2'-metiltio-[1,1']-bifenilo gavimas

Iš kolbos, kurioje yra 4-brom-N-*t*-butoksikarbonil-2-fluoranilino (6,44 g, 22 mmol), 2-(metiltio)fenilboro rūgšties (6,00 g, 36 mmol), vandeninio natrio karbonato (2,0 M, 36 ml, 72 mmol), tetrabutilamonio bromido (360 mg, 1,1 mmol) ir bis(trifenilfosfin)paladžio(II) chlorido benzene (180 ml) ištraukiamas oras, du kartus trumpai vakuumuojant geru vakuumu, prileidžiama argono ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (0-30 % EtOAc/heksanai) ir gaunamas norimas produktas (6,50 g, 88 %). ^1H BMR ($CHCl_3$) δ: 8,14 (pl.t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,75 (pl.s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 9H) m.d.

C dalis: 4-(*t*-Butoksikarbonilamino)-3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilo gavimas

4-(*t*-Butoksikarbonilamino)-3-fluor-2'metiltio-[1,1']-bifenilas (6,50 g, 19,5 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (150 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Pridedama *m*-CPBA (14,8 g, 57-86 %) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas sočiu natrio sulfitu, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (20-30 % EtOAc/heksanai) ir gaunamas norimas produktas (6,92 g, 97 %). ^1H BMR ($CHCl_3$) δ: 8,22 (dd, 2H, J =7,7, J' = 1,5 Hz), 7,64 (td, 1H, J = 7,3, J = 1,5 Hz), 7,56 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,5 Hz), 7,30 (dd, J = 11,7, J' =

2,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,82 (pl.s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,55 (s, 9H) m.d.

D dalis: 4-Amino-3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilo hidrochlorido gavimas

4-(*t*-Butoksikarbonilamino)-3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilas (1,04 g, 2,8 mmol) ištirpinamas HCl/dioksane (4,0 M, 10 ml) ir maišoma 19 val. Kieta medžiaga trinama su Et_2O ir nufiltravus gaunama kieta medžiaga (813 mg, 95 %). ^1H BMR (DMSO) δ: 8,03 (dd, 1H, J =8,0, J' = 1,4 Hz), 7,69 (td, 1H), J = 7,7, J' = 1,1 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 6,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H) m.d.

1 ir 2 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druska (1 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druska (2 pavyzdys)

A dalis: 1-(3-cianofenil)pirolo gavimas

3-Aminobenzonitrilas (47,45 g, 0,401 mol) ir 58,4 g (0,441 mol, 59,5 ml) 2,5 dimetoksitetrahidrofurano ištirpinami 200 ml acto rūgšties ir virinama su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpalui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros, praskiedžiama 250 ml etilacetato ir plaunama tris kartus sočiu NaCl tirpalu (200 ml), po to sočiu vandeniniu natrio karbonato tirpalu (200 ml). Organinės medžiagos džiovinamos magnio sulfatu ir nufiltruojamos per silikagelio sluoksnelį. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir perkristalinus liekaną iš metanolio gaunamas norimas junginys, kuris yra rusvos spalvos kieta medžiaga (62,82 g, 93 %) MS (H_2O-CI) 169 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-cianofenil)pirol-2-karboksaldehido gavimas

Į dimetilformamidą (14,02 g, 191,84 mmol, 14,1 ml) 0 °C temperatūroje per 15 min. pridedama fosforo oksichlorido. Mišinys sušildomas iki kambario

temperatūros ir maišomas 15 min; tirpalas vėl atšaldomas iki 0 °C, po to pridedama 100 ml 1,2-dichloretano. Per lašinamąjį piltuvėlį lėtai sulašinamas 1-(3-cianofenil)pirolo (29,33 g, 191,84 mmol) tirpalas 250 ml 1,2-dichloretano, ir mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama 86,55 g (1,05 mol) natrio acetato, ir tirpalas pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Šis tirpalas praskiedžiamas 250 ml etilacetato, ir organinė fazė plaunama sočiu NaCl tirpalu, po to sočiu vandeniniu natrio karbonato tirpalu (250 ml). Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama per silikagelio sluoksnelį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Perkristalinus produktą iš etilacetato, gaunama 28,4 g (83 %) norimo junginio. MS (NH_3-Cl) 214 $(M+NH_4)^+$.

C dalis: <u>1-(3-cianofenil)pirol-2-karboksirūgšties gavimas</u>

Į atšaldytą (0 °C) 1-(3-cianofenil)pirol-2-karboksaldehido (5,14 g, 26,20 mmol) tirpalą 300 ml 1:1 acetono/vandens per 15 min. pridedama kalio permanganato (12,42 g, 78,60 mmol) ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Kai sunaudojama pradinė medžiaga, pridedama 10,90 g (104,8 mmol) rūgščiojo natrio sulfito, ir tirpalas parūgštinamas 10 % HCl. Tirpalas nufiltruojamas per celito sluoksnelį, praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas 200 ml sotaus NaCl tirpalo. Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu, nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Organinės medžiagos perkristalinamos iš metanolio, ir gaunamas norimas junginys (4,11 g, 74 %), kuris yra beveik balta kieta medžiaga. MS (ESI) 211,2 $(M-H)^-$.

D dalis: <u>1-(3-cianofenil)-2-[[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo gavimas</u>

Į 1-(3-cianofenil)pirol-2-karboksirūgšties (2,77 g, 13,05 mol) tirpalą 50 ml bevandenio DMF pridedama trietilamino (1,98 ml, 19,58 mmol), benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato (8,66 g, 19,58 mmol) ir (2'-N-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (6,03 g, 19,84 mmol) ir kaitinama 50 °C temperatūroje per naktį. Tirpalas

praskiedžiamas etilacetatu ir kelis kartus plaunamas sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, ir lakios medžiagos pašalinamos vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, naudojant 3:2 heksaną/etilacetatą, ir nugarinus lakias medžiagas vakuume gaunama 1,9 g (29 %) norimo junginio. MS (NH_3-Cl) 516 $(M+NH_4)^+$.

E dalis: 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druskos (1 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirolo trifluoracto rūgšties druskos (2 pavyzdys) gavimas

Į 60 ml bevandenio metilacetato ir bevandenio metanolio tirpalą pridedama 1-(3-cianofenil)-2-[[2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonilpirolo (0,37 g, 0,74 mmol) ir atšaldoma ledo vonioje. 15 min. leidžiamas dujinis HCl, tirpalas užkemšamas ir maišomas per naktį kambario temperatūroje. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana džiovinama gliame vakuume 1 val. Po to ši liekana ištirpinama 100 ml bevandenio metanolio, sumaišoma su 0,43 g (4,45 mmol) amonio karbonato ir maišoma per naktį kambario temperatūroje. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir gaunama 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druska (1 pavyzdys), kuri po liofilizavimo yra balta kieta medžiaga; MS (ESI) 460,3 $(M+H)^+$; be to išskiriama ir 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druska (2 pavyzdys); MS (ESI) 516,4 $(M+H)^+$.

3 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-brompirolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-cianofenil)-2-formil-4-brompirolo gavimas

1 pavyzdžio B dalies 1-(3-Cianofenil)pirol-2-karboksaldehidas (6,06 g, 30,89 mmol) sumaišomas su 6,60 g (37,06 mmol) N-bromsukcinimido 150 ml bevandenio THF ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Liekana šildoma CCl_4 ir nufiltruojama. Po to liekana ištirpinama $CHCl_3$/EtOAc, nufiltruojama per silikagelio sluoksnelį ir nugarinamos lakios medžiagos. Perkristalinus liekaną iš etilacetato, gaunamas norimas junginys, kuris yra rusva kieta medžiaga (4,49 g, 53 %). MS (NH_3-Cl) 292 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-brompirolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Pagal 1 pavyzdžio C-E dalyse aprašytas metodikas 1-(3-cianofenil)-2-formil-4-brompirolas paverčiamas norimu junginiu, kuris po išgryninimo HPLC metodu yra balti milteliai. MS (ESI) 538,2 $(M+H)^+$.

4 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-2-[[5-(2'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]pirolo gavimas

Kambario temperatūroje 50 ml bevandenio CH_2Cl_2 sumaišoma 1 pavyzdžio C dalies 1-(3-cianofenil)pirol-2-karboksirūgštis (1,00 g, 4,7 mmol), oksalilo chloridas (0,61 ml, 7,06 mmol) ir 3 lašai DMF ir maišoma 4 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana džiovinama giliame vakuume 1 val. Po to ši liekana ištirpinama 50 ml CH_2Cl_2 ir pridedama 4-dimetilaminopiridino (1,15 g, 9,4 mmol), tirpalas pamaišomas kambario temperatūroje 5 min., pridedama [5-(2'-aminosulfonilfenil)-1-il)piridin-2-il)-amino (1,44 g, 4,7 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Šis tirpalas nufiltruojamas per silikagelio sluoksnelį ir nugarinamos lakios medžiagos. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (1:2

heksanas/EtOAc) ir gaunama 0,84 g (36 %) norimo junginio, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. MS (ESI) 500,3 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Pagal 1 pavyzdžio E dalyje aprašytas metodikas 1-(3-cianofenil)-2-[[5-(2'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]pirolas paverčiamas norimu junginiu, kuris po išgryninimo HPLC metodu yra balti milteliai. MS (ESI) 461,3 $(M+H)^+$.

5 ir 6 pavyzdžiai

1-Benzil-3-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo trifluoracto rūgšties druska (5 pavyzdys) ir 1-benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo trifluoracto rūgšties druska (6 pavyzdys)

A dalis: Etilo 3-(3-cianofenil)propiolato gavimas

Į etilpropiolato (25,0 g, 0,25 mol) tirpalą 750 ml tetrahidrofurano -78 °C temperatūroje sulašinamas n-butillitis (102 ml 2,5 M tirpalo heksane, 0,25 mol). Pamaišius toje pačioje temperatūroje 1 val., pridedama cinko chlorido (104,2 g, 0,76 mol) 900 ml tetrahidrofurano. Mišiniui leidžiama laipsniškai sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 1 val. Į šį tirpalą pridedama 3-jodbenzonitrilo (29,2 g, 0,13 mol) ir bistrifenilfosfinpaladžio(II) chlorido (4,56 g, 6,5 mmol), ir gautas mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį. Į šį mišinį pridedama 150 ml vandens ir 150 ml eterio ir mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnelį. Filtratas ekstrahuojamas 3 kartus eteriu, sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir nufiltruojami per storą silikgelio sluoksnį. Tirpikliai nugarinami vakuume, o liekana perkristalinama iš heksano ir etilacetato mišinio; gaunama 8,8 g (35 %) norimo junginio, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,85 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 4,30 (kv. 2H), 1,37 (t, 3H).

B dalis: 1-Benzil-3-karbetoksi-4-(3-cianofenil)-Δ^3-pirolino gavimas

Į N-benzil-N-(trimetilsililmetil)-aminometilmetilo eterio (12,25 g, 51,2 mmol) tirpalą 400 ml metileno chlorido 0 °C temperatūroje pridedama etilo 3-(3-cianofenil)propiolato (6,79 g, 34,1 mmol), o po to trifluoracto rūgšties (0,20 ml, 2,6 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val. Šis reakcijos mišinys plaunamas sočiu vandeniniu $NaHCO_3$ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas K_2CO_3, nufiltruojamas per didelį sluoksnį silikagelio ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 5:1 heksanais/etilacetatu) ir gaunama 3,2 g (28 %) norimo junginio. MS (ESI) 333,4 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-Benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-cianofenil)-Δ^3-pirolino gavimas

Į (2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (1,10 g, 3,6 mmol) tirpalą 50 ml metileno chlorido kambario temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (6,6 ml 2,0 M tirpalo toluene, 13,2 mmol). Tirpalas maišomas (30 min.), kol nustoja skirtis dujos, po to pridedama 1-benzil-3-karbetoksi-4-(3-cianofenil)-Δ^3-pirolino (1,0 g, 3,0 mmol) 5 ml metileno chlorido. Gautas tirpalas maišomas 40 °C temperatūroje 2 val., atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas sočiu vandeniniu NH_4Cl. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 4:1 heksanu/etilacetatu) ir gaunama 0,58 g (34 %) norimo junginio. MS (ESI) 591,5 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-Benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-cianofenil)pirolo gavimas

Į 1-benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-cianofenil)-Δ^3-pirolino (0,47 g, 0,8 mmol) tirpalą 20 ml benzeno pridedama 2,3-dichlor-5,6-dicano-1,4-benzochinono (DDQ) (0,27 g, 1,2 mmol), ir gautas mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 16 val. Mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios

chromatografijos metodu (eliuuojama 5:1 heksanu/etilacetatu) ir gaunama 0,25 g (53 %) norimo junginio. MS (ESI) 589,6 $(M+H)^+$.

E dalis: 1-Benzil-3-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo trifluoracto rūgšties druskos (5 pavyzdys) ir 1-benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)-pirolo trifluoracto rūgšties druskos (6 pavyzdys) gavimas

1-Benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-cianofenil)pirolo (0,25 g, 0,42 mmol) tirpalas 50 ml bevandenio metanolio atšaldomas iki 0 °C. Per šį tirpalą maždaug 30 min. burbuliukais leidžiamas sausas dujinis HCl (kol tirpalas įsisotina). Kolba užkemšama ir paliekama stovėti 16 val. 0 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas vakuume. Gauta kieta medžiaga ištirpinama 20 ml bevandenio metanolio, pridedama amonio karbonato (0,20 g, 2,1 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas vakuume ir gryninamas preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu), ir gaunama 120 mg (40 %) 1-benzil-3-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo trifluoracto rūgšties druskos (5 pavyzdys), kuri po liofilizavimo yra balti milteliai. MS (ESI) 550,3 $(M+H)^+$. Taip pat gaunama 40 mg (13 %) 1-benzil-3-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo trifluoracto rūgšties druskos (6 pavyzdys), kuri po liofilizavimo yra balti milteliai. MS (ESI) 606,5 $(M+H)^+$.

7 ir 8 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-imidazolas (7 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]imidazolas (8 pavyzdys)

A dalis: 4-[(2'-*tret*-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo gavimas

Į 4-imidazolkarboksirūgšties (168 mg, 1,5 mmol) suspensiją CH_3CN (30 ml) pridedama tionilo chlorido (714 mg, 6 mmol), ir gautas mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 2 val. Pašalinus lakias medžiagas, geltona liekana veikiama 4[(*o*-SO_2-*t*-Bu)-fenil]anilinu (304 mg, 1 mmol) piridine (10 ml) kambario temperatūroje 24 val. Nugarinus piridiną, gauta liekana ištirpinama EtOAc, plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama $MgSO_4$. Sukoncentravus ir negryną medžiagą išgryninus kolonėlių chromatografijos metodu, gaunamas norimas junginys (378 mg, 95 % išeiga). ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,10 (dd, J = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 1,06 (s, 9H); MSGMS: 399,3 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-4-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo gavimas

4-[(2'-*tret*-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]imidazolas kaitinamas su 3-fluorbenzonitrilu (121 mg, 1 mmol), esant K_2CO_3, DMF 100 °C temperatūroje 8 val. ir gaunamas norimas junginys beveik kiekybine išeiga. ^{1}H BMR (acetonas-d_6) δ: 9,47 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,65 (td, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 1,03 (s, 9H); MSGMS: 500,1 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo (7 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]imidazolo (8 pavyzdys) gavimas

Toliau su 1-(3-cianofenil)-4-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonilimidazolu atliekama Pinner'io reakcija pagal standartines metodikas ir gaunami 7 (309 mg, 62 % išeiga) ir 8 pavyzdžio (67 mg, 12 % išeiga) junginiai.

7 pavyzdžio junginys: ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,32 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); ^{13}C BMR (CD_3OD) δ: 167,59, 162,59, 143,08, 141,63, 139,32, 138,97, 138,68, 137,58, 137,33, 133,72, 132,94, 132,44, 131,62, 131,28, 128,72, 128,66, 128,49, 127,66, 122,94, 122,12, 121,00; ESMS: 461,3 $(M+H)^+$; DSGMS: 461,1387 (rasta), 461,1396 (išskaičiuota).

8 pavyzdžio junginys: ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,33 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H); 1,02 (s, 9H); ^{13}C BMR (CD_3OD) δ: 167,58, 162,57, 143,51, 141,65, 139,02, 138,68, 137,30, 137,33, 133,89, 133,05, 132,44, 131,64, 131,52, 128,72, 129,53, 128,77, 128,50, 127,65, 122,96, 122,12, 120,99, 55,06, 30,11; ESMS: 517,4 $(M+H)^+$; DSGMS: 517,2025 (rasta), 517,2022 (išskaičiuota); analizė: ($C_{27}H_{28}N_6O_3S_1$ + 1,35 TFA + 0,17 HCl + 0,6 H_2O) C, H, N, S, F, Cl.

9 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-imidazolas

A dalis: <u>1-(3-cianofenil)imidazolo gavimas</u>

3-Fluorbenzonitrilas (4,84 g, 40 mmol) kaitinamas su imidazolu (2,72 g, 40 mmol), esant K_2CO_3, DMF 100 °C temperatūroje 8 val ir kiekybine išeiga gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); MSGMS: 170 $(M+H)^+$.

B dalis: <u>Metilo 1-(3-cianofenil)imidazol-2-ilkarboksilato gavimas</u>

1-(3-Cianofenil)imidazolas (1,52 g, 9 mmol) lėtai veikiamas n-BuLi (1,6 M, 6,3 ml) THF (60 ml) -78 °C temperatūroje 40 min., po to toje pačioje temperatūroje lėtai skaldoma chlormetilformiatu (942 mg, 10 mmol). Gautas mišinys maišomas -78 °C temperatūroje ir per 2 val. sušildomas iki kambario temperatūros, po to supilamas į vandens ir etilacetato mišinį. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus etilacetatą, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant etilacetatu ir metileno chloridu (1:1); gaunamas norimas junginys (1,33 g, 65 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); MSGMS: 228 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-2-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo gavimas

Į maišomą 4-[(o-SO_2tBu)-fenil]anilino (304 mg, 1 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (20 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama trimetilaliuminio (2M heksane, 1 ml), ir per 15 min. gautas mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Pridėjus metilo 1-(3-cianofenil)imidazol-2-il)karboksilato tirpalo CH_2Cl_2 (5 ml), gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Šis mišinys skaldomas vandeniu, praskiedžiamas etilacetatu ir filtruojamas per celitą. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus etilacetatą, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant etilacetatu ir metileno chloridu (1:1); gaunamas norimas junginys (260 mg, 52 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H); MSGMS: 500,1 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonilimidazolo gavimas

Toliau su 1-(3-cianofenil)-2-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonilimidazolu atliekama Pinner'io reakcija, ir gaunamas norimas junginys (120 mg, 50 %: ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); ESMS: 461 $(M+H)^+$.

10 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(3-bromfenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilato ir etilo 1-(3-bromfenil)-5-metil-pirazol-5-ilkarboksilato gavimas

Į etanolinį 3-metoksitrichloracetilkrotonato (Fischer et al. *Synthesis* **1991**, 83) tirpalą dalimis pridedama 2-bromfenilhidrazino hidrochlorido (6,5 g, 0,029 mol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val., atvėsinamas ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate (100 ml) ir plaunama HCl (1N, 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml) ir džiovinama (magnio sulfatu). Nugarinus gaunama alyva, kuri chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas, 6:1) ir gaunamas etilo 1-(3-bromfenil)-5-metil-pirazol-5-ilkarboksilatas (3,73 g) ir etilo 1-(3-bromfenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilatas (3,65 g), kurie yra gryni junginiai. Tokiu būdu gautas pirazolo karboksilatas tiesiogiai naudojamas B dalyje.

B dalis: Etilo 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilato gavimas

Etilo 1-(3-bromfenil)-3-metilpirazol-5-ilkarboksilatas (2,3 g) ištirpinamas N-metilpirolidinone (4 ml), ir į šį tirpalą pridedama CuCN (1 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to maišomas kambario temperatūroje per naktį. Mišinys skaldomas vandeniu (100 ml), organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 100 ml) ir džiovinamos (magnio

sulfatu). Po chromatografijos per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas, 3:1) gaunamas norimas junginys (0,59 g). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,76 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,3 (kv. 2H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) m.d.; IR (gryna medžiaga): 2230, 1728, 1586, 1540, 1494, 1438, 1298, 1242, 1106, 1046, 760, 682 cm^{-1}; cheminės jonizacijos masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 256 (M+H, 100).

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties gavimas

Etilo 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilatas (0,55 g) ištirpinamas THF (20 ml) ir į šį tirpalą pridedama LiOH (0,5 M, 5,6 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to skaldomas vandeniu (50 ml). Nesureagavusios organinės medžiagos išekstrahuojamos etilacetatu (2 x 50 ml). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas, ekstrahuojama etilacetatu (2 x 50 ml), džiovinama (magnio sulfatu) ir nugarinus gaunama gryna rūgštis. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,02 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,27 (s, 3H) m.d.; IR (PEC) 2930, 2232, 1724, 1710, 1540, 1496, 1458, 1276, 1230, 1186, 1146, 1112, 900, 768, 754, 690 cm^{-1}; cheminės jonizacijos masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 228 (M+H, 100).

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties (0,2 g) tirpalą dichlormetane (20 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,11 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to į šį tirpalą pridedama 2-*tret*-butilsulfonamid-1-bifenilanilino (0,27 g) ir trietilamino (0,5 ml). Šis reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to skaldomas vandeniu (50 ml), organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 50 ml), ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (50 ml) ir džiovinamas (magnio sulfatu). Nugarinus gaunama alyva, kuri chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (dichlormetanas:MeOH, 9:1) ir gaunamas norimas junginys (0,45 g). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,16 (d, 1H), 8,05 (s,

1H), 7,8 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (md, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,03 (s, 9H) m.d.; IR (PEC), 3320, 2976, 2232, 1682, 1592, 1540, 1522, 1488, 1464, 1438, 1368, 1320, 1242, 1152, 1128, 758, 682, 608 cm^{-1}; cheminės jonizacijos masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 458 (M-H, 100).

E dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas ištirpinamas prisotintame HCl bevandeniame MeOH (20 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to MeOH nugarinamas. Liekana vėl ištirpinama MeOH (20 ml) ir pridedamas amonio karbonato perteklius. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. MeOH nugarinamas, liekana gryninama HPLC metodu, ir gaunamas norimas junginys TFA druskos pavidalu (0,15 g). ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,66 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,09 (s, 1,5H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) m.d.; IR (PEC) 3288, 1704, 1660, 1592, 1526, 1484, 1438, 1322, 1206, 1160, 762, 724 cm^{-1}; didelės skiriamosios gebos masių spektras: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{22}N_6O_3S$ 475,155236, rasta 475,153767.

11 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 5-Amino-1-(3'-cianofenil)-3-metilpirazolo gavimas

3-Aminokrotonitrilas (1 g, 12,2 mmol) sumaišomas su 3-cianofenilhidarzino hidrochloridu (2 g, 11,8 mmol) ir 1:1 etanolio/acto rūgšties (20 ml) mišinyje virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas, liekana pašarminama praskiestu NaOH ir ekstrahuojama etilacetatu. Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos

per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (4:1), ir gaunama 1,2 g dar negryno amino. Šis aminas ištirpinamas praskiestoje HCl ir tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu. Vandeninis sluoksnis pašarminamas NaOH, ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$); gaunama 0,66 g (28 %) amino; ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,97 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,57 (s+d, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (H_2O/GC) m/z 199 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3'-Cianofenil)-3-metil-5-((4'-bromfenil)karbonilamino)pirazolo gavimas

Į A dalies produkto (0,66 g, 3,3 mmol) tirpalą metileno chloride (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 2M trimetilaliuminio (8,3 ml, 16,7 mmol) tirpalo heptane. Mišinys pamaišomas 15 min. ir pridedama metil-4-brombenzoato (0,72 g, 3,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Reakcija stabdoma 1N HCl, ekstrahuojama metileno chloridu ir džiovinama (Na_2SO_4). Perkristalinus iš metileno chlorido/heksanų mišinio, gaunama 0,48 g (45 %) norimo junginio; ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 381,1-383,1 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo gavimas

Aukščiau aprašytos B dalies amido (0,4 g, 1 mmol), 2-(*t*-butilsulfonamid)fenilboro rūgšies (0,38 g, 1.5 mmol), 2M Na_2CO_3 (1,3 ml), tolueno (10 ml) ir etanolio (10 ml) mišinys degazuojamas azotu ir po to pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio (10 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, atšaldomas, nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Liekana praskiedžiama vandeniu, ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (2:1), ir gaunama 0,46 g (86 %) putų pavidalo medžiagos; ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,94 (m, 5H), 7,63 (m, 7H), 7,32 (d, J = 7,7

Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); MS m/z 514,3 ($M+H^+$).

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Po to su D dalies produktu atliekama standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka ir gaunamas norimas benzamidinas, kuris po preparatinės HPLC (acetonitrilas/vanduo su 0,05 % TFA) yra bespalviai kristalai (44 % išeiga). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,57 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,14 (s, 1,5H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475,2 $(M+H)^+$; analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{22}N_6O_3S_1$ (TFA) 1,4 (H_2O) 1: C 49,36; H 3,93; N 12,89; rasta C 49,69; H 3,71; N 12,77.

12 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 2-(5'-CF_3)-tetrazolil)bifenilanilino gavimas

Į šaltą (0 °C) 2'-trifluoracetanilid-1-nitrobifenilo (0,15 g, 0,48 mmol) tirpalą CCl_4 (3 ml) pridedama trifenilfosfino (0,24 g, 0,97 mmol), šaltas reakcijos mišinys maišomas 0,15 min., leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir po to lėtai virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Nugarinus tirpiklį, gaunama liekana, kuri veikiama heksanu (20 ml), nufiltruojama ir nugarinus gaunamas negrynas chloriminas, kuris ištirpinamas acetonitrile (10 ml). Į šį tirpalą pridedama natrio azido (0,038 g, 0,58 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Nugarinus tirpiklį ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas/etilacetatas 4:1), gaunamas norimas nitro-bifeniltetrazolo pirmtakas (0,12 g), kuris yra gelsva kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,2 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,3 (d, 2H) m.d.;

amoniako CI masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 353,0 ($M+NH_4^+$, 100).

Po to aukščiau aprašytas nitro-bifenilas hidrinamas etanolyje (20 ml) su 10 % Pd/C 6 val., ir nufiltravus gaunamas norimas junginys (0,11 g). ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,70 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 3,75 (pl.d, 2H) m.d.; amoniako CI masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 323 ($M+NH_4^+$, 100).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il]-aminokarbonilpirazolo gavimas

Po to 5-(5'-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifenilanilinas kopuliuojamas su 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgštimi (0,09 g, 0,39 mmol) panaudojant anksčiau aprašytą chloranhidridų metodologiją, ir gaunamas norimas junginys (0,12 g), kuris po chromatografijos per silikagelio kolonėlę (dichlormetanas:metanolis, 9,6:0,4) yra bespalvė kieta medžiaga; ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,82 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,40 (s, 3H) m.d.; amoniako CI masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 522,0 ($M+NH_4^+$, 100).

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Po to su B dalies produktu atliekama standartinė aukščiau aprašyta Pinner'io amidino reakcijų seka ir gaunamas norimas junginys, kuris po preparatinės HPLC (acetonitrilas/vanduo su 0,05 % TFA) yra bespalviai kristalai; ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,61 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) m.d; ESI masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 532,4 (M+H, 100); didelės skiriamosios gebos masių spektras: išskaičiuota pagal CHNFO 532,182116, rasta 532,18271.

13 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-chlor-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-Chlor-1-(3'-cianofenil)-3-metil-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Metil-1-(3'-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilato (255 mg, 1 mmol) chlorinimas NCS (139 mg, 1,05 mmol) virinant su grįžtamu šaldytuvu acetonitrile (10 ml) 3 val., duoda norimą 4-chlorpirazolo karboksilatą kiekybine išeiga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,72-7,70 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 4,31 (kv. J = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MSGMS: 290 (M+H). Šio esterio tirpalas dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje supilamas į prieš tai apdorotą 2'-*t*-butil-sulfonamid-bifenilanilino tirpalą dichlormetane (20 ml) ir trimetilaliuminį (2M heksane, 1 ml), gautas mišinys per 15 min. sušildomas iki kambario temperatūros, po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Šis mišinys skaldomas vandeniu, ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (200 ml) ir nufiltruojamas per celitą. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus CH_2Cl_2, liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuuojant etilacetatu ir metileno chloridu (1:1), ir gaunamas norimas junginys (330 mg, 60,3 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,38 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); MSGMS: 548 (M+H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-chlor-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Po to su A dalies produktu atliekama standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka ir po gryninimo preparatinės HPLC metodu, naudojant CH_3CN-H_2O-TFA, gaunamas norimas junginys (350 mg). ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59

(dd, J = 7,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H); ESMS: 509,1 $(M+H)^+$.

14 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-metil-3-trifluormetilpirazolo gavimas

1,1,1-Trifluor-2,4-pentandionas (1,35 ml, 11,2 mmol) sumaišomas su 3-bromfenilhidrazino hidrochloridu (3 g, 13,4 mmol) ledinėje acto rūgšytje (20 ml) ir 2-metoksietanolyje (10 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpikliai nugarinami vakuume, o liekana ištirpinama etilacetate. Šis etilacetatinis tirpalas plaunamas iš eilės praskiesta HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Negryna medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (8:1). Produktas yra dviejų izomerų 88/12 mišinys, kuriame vyrauja norimas 5-metilpirazolo izomeras. Šis mišinys sumaišomas su 1-metilpirolidinu (7 ml) ir vario cianidu (1,3 g, 14,5 mmol) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas etilacetatu ir nufiltruojamas. Filtratas plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, gaunamas norimas 5-metilpirazolo izomeras (0,66 g, 24 %); ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,42 (s, 3H); MS (NH_3) m/z 252,1 ($M+H^+$), 269,2 ($M+NH_4^+$).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-hidroksimetil-3-trifluormetilpirazolo gavimas

Į A dalyje gautą junginį (0,65 g, 2,59 mmol) pridedama N-bromsukcinimido (0,48 g, 2,7 mmol) ir benzoilo peroksido (20 mg) anglies tetrachloride (20 ml), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir filtratas sukoncentruojamas,

gaunant negryną bromidą. Šis bromidas sumaišomas su 1:1 dioksano/vandens mišiniu (20 ml) ir kalcio karbonatu (0,46 g, 4,6 mmol) ir kaitinamas ant garų vonios 6 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir filtratas sukoncentruojamas. Vandeninė liekana ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). Negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (1:1), ir gaunama geltona kieta medžiaga (0,31 g, 44 %); ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 5,86 Hz, 1H); MS (NH_3) m/z 268,1 ($M+H^+$), 285 ($M+NH_4^+$).

C dalis: <u>1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgšties gavimas</u>

Į aukščiau aprašytą alkoholį (0,18 g, 0,67 mmol) pridedama acetonitrilo (5 ml), natrio perjodato (0,3 g, 1,4 mmol) vandenyje (5 ml) ir vienas kristalas rutenio(III) chlorido hidrato. Reakcijos mišinys maišomas 18 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Vandeninė liekana ekstrahuojama etilacetatu, džiovinama ($MgSO_4$) ir gaunama 0,17 g (89,9 %) rūgšties. ^1H BMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) δ: 7,82 (d, J = 1,47 Hz), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,47 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,3, 8,42 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 280,2 (M-H).

D dalis: <u>1-(3-Cianofenil)-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazolo gavimas</u>

Į šią rūgštį (0,35 g, 1,2 mmol) metileno chloride pridedama oksalilo chlorido (0,15 ml, 1,7 mmol) ir 2 lašai DMF. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje, po to sukoncentruojamas vakuume. Šis chloranhidridas sumaišomas su 2'-*t*-butilsulfonamid-bifenilanilinu (0,38 g, 1,25 mmol), metileno chloridu (10 ml) ir N,N-dimetilaminopiridinu (0,38 g, 3,1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys plaunamas praskiesta HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Negrynas produktas gryninamas sparčiosios

chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (1:1), ir gaunama 0,41 g (58 %) geltonos putų pavidalo medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) δ: 9,88 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,69, 1,47 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,02 (s, 9H); MS (ESI) m/z 590,14 (M+Na).

E dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazolo gavimas

Po to su D dalies produktu atliekama standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka ir gaunamas norimas junginys, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (acetonitrilas/vanduo su 0,05 % TFA) yra bespalviai kristalai (46 % išeiga). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,85 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,20 (s, 1,5H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,69, 1,84 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+m, 3H); MS (ESI) m/z 529,03 ($M+H^+$); analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{19}F_3N_6O_3S_1$ (TFA) 1,2 (H_2O) 1: C 46,40; H 3,27; N 12,30; rasta C 46,11; H 3,06; N 12,05.

15 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazolas

A dalis: 1-(3-Bromfenil)-4-metoksi-5-metil-3-trifluormetilpirazolo gavimas

3-Bromfenilhidrazinas (9,4 g, 50,5 mmol) ir trifluoracetaldehido hidratas (8,7 g, 75 mmol) kaitinami 100 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas metileno chloridu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Į šį negrynintą hidrazoną pridedama 40 % vandeninio piruvo aldehido (22,6 g, 126 mmol), $MgSO_4$ (13 g), butilacetato (150 ml) ir keletas lašų acto rūgšties, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Liekana ištirpinama 1N NaOH ir ekstrahuojama dietilo

eteriu. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas HCl, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Surenkama negryna oranžinė kieta medžiaga (11,3 g, 70 %). Į šią kietą medžiagą pridedama acetono (50 ml), K_2CO_3 (7,3 g, 53 mmol) ir jodmetano (8,8 ml, 140 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, sukoncentruojamas ir negrynas produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (4:1); gaunama 6,9 g (60 %) geltonos alyvos. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,65 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,39 (s+m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (H_2O/GC) m/z 335-337 ($M+H^+$).

B dalis: <u>1-(3-Cianofenil)-4-metoksi-5-metil-3-trifluormetilpirazolo gavimas</u>

1-(3-Bromfenil)-4-metoksi-5-metil-3-trifluormetilpirazolas (6,9 g, 20,6 mmol) ir CuCN (2,8 g, 30,9 mmol) sumaišomi N-metilpirolidinone (12 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami ($MgSO_4$). Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (4:1); gaunama 4,2 g (72 %) geltonos kietos medžiagos. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,79 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); MS (H_2O/GC) m/z 282 ($M+H^+$); IR (KBr) 2232, 1588, 1320, 1170, 1120, 804 cm^{-1}; analizė: išskaičiuota pagal $C_{13}H_{10}F_3N_3O_1$: C 55,52; H 3,58; N 14,94; rasta C 55,44; H 3,76; N 14,95.

C dalis: <u>5-Brommetil-1-(3-cianofenil)-4-metoksi-3-trifluormetilpirazolo gavimas</u>

Į B dalies produktą (2,65 g, 9,40 mmol) pridedama N-bromsukcinimido (1,76 g, 9,90 mmol), CCl_4 (15 ml) ir benzoilo peroksido (10 mg). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., po to atšaldomas ir nufiltruojamas. Negrynas bromidas ištirpinamas 1:1 dioksano/vandens mišinyje (20 ml) ir pridedama $CaCO_3$ (1,7 g, 16,9 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Produktas gryninamas

sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (2:1), ir gaunama 2,2 g (79 %) kietos medžiagos. Mėginys perkristalinamas iš metileno chlorido/heksanų. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,10 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8, 1,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,13 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,17 (t, J = 5,13 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 288,2 ($M+H^+$); analizė; išskaičiuota pagal $C_{13}H_{10}F_3N_3O_2$: C 52,53; H 3,39; N 14,14; rasta C 52,35; H 3,21; N 14,13.

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-4-metoksi-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgšties gavimas

Į C dalies produktą (0,64 g, 2,2 mmol) CH_3CN (5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio perjodato (0,98 g, 4,5 mmol) vandenyje (5 ml), o po to vienas kristalas rutenio(III) chlorido. Reakcijos mišinys maišomas 30 min. šaldant, po to 30 min. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir paskirstomas tarp etilacetato ir praskiesto NaOH. Etilacetato sluoksnis džiovinamas ($MgSO_4$), nufiltruojamas ir sukoncentruojamas, gaunant aldehidą (0,42 g, 66 %). Šarminis sluoksnis parūgštinamas, ekstrahuojamas etilacetatu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir gaunama karboksirūgštis (0,16 g, 23 %). Į aldehidą (0,42 g, 1,40 mmol) pridedama etanolio (50 ml), sidabro nitrato (0,48 g, 2,8 mmol) ir 0,5 N NaOH (12 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 val., po to nufiltruojamas per celitą ir sukoncentruojamas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir gaunamas norimas junginys (0,4 g, 91 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$+ DMSO-d_6) δ: 7,80 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

E dalis: 1-(3-Cianofenil)-4-metoksi-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgšties gavimas

Į D dalies rūgštį (0,44 g, 1,4 mmol) pridedama metileno chlorido (15 ml), oksalilo chlorido (0,17 ml, 1,9 mmol) ir 2 lašai DMF. Reakcijos mišinys maišomas 3 val, po to koncentruojamas. Į šį negrynintą chloranhidridą pridedama 2'-*t*-butilsulfonamid-bifenilanilino (0,43 g, 1,4 mmol), metileno chlorido (15 ml) ir trietilamino (0,8 ml, 5,6 mmol). Reakcijos mišinys

maišomas 18 val., po to praskiedžiamas metileno chloridu ir plaunamas praskiesta HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir gaunama 0,6 g (52 %) putų pavidalo medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,3 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); MS (ESI) m/z 598,4 ($M+H^+$).

F dalis: 1-(3-Amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-3-trifluormetilpirazolo gavimas

Po to su D dalies produktu atliekama standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka ir gaunamas norimas benzamidinas, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (acetonitrilas/vanduo su 0,05 % TFA) yra bespalviai kristalai (46 % išeiga). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1,5H), 9,22 (s, 1,5H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,65 (m+d, J = 8,05 Hz, 4H), 7,39 (m+d, J = 8,40 Hz, 5H), 3,96 (s, 3H); MS (ESI) m/z 559,4 ($M+H^+$); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{21}F_3N_6O_4S$ (TFA): C 48,22; H 3,31; N 12,50; rasta C 47,86; H 3,34; N 12,24.

16 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il-fenil)aminokarbonil)-pirazolas

A dalis: 1-(4-Aminofenil)imidazolo gavimas

Kambario temperatūroje sumaišomas 1-(4-nitrofenil)imidazolas (5,0 g) ir 200 ml metanolio, pagaminant tirpalą. Pridėjus katalitinį kiekį 10 % paladžio ant anglies, tirpalas virsta suspensija. Patalpinus šį reakcijos mišinį į vandenilio atmosferą, pradedama redukcija. Reakcija vykdoma per naktį (15 val.) kambario temperatūroje. Nufiltruojant per celito sluoksnelį, atskiriamas katalizatorius. Sukoncentravus filtratą sumažintame slėgyje, gaunamas norimas produktas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (3,99 g). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) m.d. MSGMS (GC/MS) m/z 160 (M+H, 100).

B dalis: N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[((4'-imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil)-pirazolo gavimas

Į 0,203 g N-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties ir 10 ml dichlormetano pridedama oksalilo chlorido ir 2 lašai DMF. Reakcija vykdoma per naktį. Sukoncentravus reakcijos mišinį ir palaikius giliame vakuume, gaunamas negrynas chloranhidridas, kuris po to kopuliuojamas su A dalies produktu standartinėmis sąlygomis ir po gryninimo pagal standartines metodikas gaunamas norimas junginys (0,118 g). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,73 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,60 (sudėtingas, 8H), 7,00 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) m.d. MSGMS (ESI) m/z 369,2 (M+H, 100). DSGMS (NH_3-CI) išskaičiuota 369,146384, rasta 369,145884.

C dalis: N-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((4'-imidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Standartine B dalyje gauto benzonitrilo transformacija į benzamidiną per etilimidatą 0,113 g benzonitrilo paverčiama į 0,070 g HPLC metodu išgrynintos benzamidino bis-TFA druskos. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,65 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,55 (sudėtingas, 8H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) m.d. MSGMS (ESI) m/z 386,1 (M+H, 2), 193,7 (100). DSGMS (FAB) išskaičiuota 386,172933, rasta 386,173388.

17 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoksifenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoksifenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

4-(2'-Sulfonilmetil)fenoksi-1-aminofenilo kopuliavimas su 1-(3-ciano)fenil-3-metil-5-pirazolkarboksirūgštimi pagal standartines aukščiau aprašytas chloranhidrido metodikas duoda norimą junginį; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ:

8,05 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) m.d.; amoniako masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 490 ($M+NH_4^+$, 100).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoksifenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Atlikus su D dalies produktu standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką, gaunamas norimas produktas, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (acetonitrilas/vanduo su 0,05 % TFA) yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,64 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras: m/z (santyk. intensyvumas) 490 (M+H, 100); didelės skiriamosios gebos masių spektras: išskaičiuota pagal CHNSO 490,153564, rasta 490,153759.

18 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-bromfenil)metilkarbonil-3-metilpirazolo gavimas

Į cinko dulkes (0,19 g, 2,9 mmol) THF (3 ml) pridedama keletas lašų dibrometano, ir mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 min., po to atšaldomas iki 0 °C. Į šį aktyvuotą cinką per 5 min. sulašinamas 4-brombenzilbromido (0,59 g, 2,3 mmol) tirpalas THF (6 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 val., po to suleidžiamas į LiCl (0,2 g, 4,7 mmol) ir CuCN (0,21 g, 2,3 mmol) tirpalą THF (5 ml) -78 °C temperatūroje. Mišinys sušildomas iki -10 °C 5 min., po to atšaldomas iki -78 °C ir supilamas 1-(3-cianofenil)-5-karboksi-3-metilpirazolo chloranhidrido (0,45 g, 1,98 mmol) tirpalas THF (5 ml). Reakcijos mišiniui per naktį leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Šis mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas (Na_2SO_4). Išgryninus produktą

sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (2:1), gaunama 0,15 g (17 %) kietos medžiagos: ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,67 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); MS (NH_3) m/z 380-382 $(M+H)^+$, 397-399 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]-3-metilpirazolo gavimas

Aukščiau aprašyto bromido (0,14 g, 0,37 mmol), 2M Na_2CO_3 (1 ml), 2-*t*-butilsulfonimidboro rūgšties (0,13 g, 0,50 mmol) ir 1:1 etanolio/tolueno (15 ml) mišinys degazuojamas 15 min. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio (2 mg), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Šis mišinys sukoncentruojamas, liekana tirpinama etilacetate, plaunama vandeniu ir džiovinama ($MgSO_4$). Išgryninus produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (2:1), gaunama 0,19 g (100 %) skaidrios klampios alyvos: ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); MS (ESI) m/z 535,19 $(M+Na)^+$.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys 37 % išeiga yra gaunamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,39 (s, 1,5H), 9,03 (s, 1,5H), 8,03 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 474,18 $(M+H)^+$.

19 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas

Šis junginys bespalvių kristalų pavidalu gaunamas iš N-1-(*meta*-cianofenil)-1,2,3-triazol-2-karboksirūgšties (Sheehan et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1207) pagal bendrą anksčiau aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,9 (s, 1H), 9,49 (pl.s, 1,5H), 9,20 (pl.s, 1,5H), 9,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,88-7,80 (t, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,38(d, 2H), 7,29 (pl.s, 3H) m.d.; ESI masių spektras, m/z (santyk. intensyvumas) 463 (M+H, 100); didelės skiriamosios gebos masių spektras; išskaičiuota pagal $C_{21}H_{19}N_8SO_3$ 463,130084, rasta 463,129575.

20 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-bromfenil)aminokarbonil]tetrazolo gavimas

4-Bromanilinas ištirpinamas CH_2Cl_2 (25 ml). Lėtai pridedama trimetilaliuminio (2M heptane, 7,0 ml, 14 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Po to supilamas 1-(3-cianofenil)-5-karbetoksi-tetrazolo (0,77 g, 3,16 mmol) (pagamintas 24 pavyzdžio A dalyje) tirpalą CH_2Cl_2 (25 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per savaitgalį. Šis reakcijos mišinys atsargiai skaldomas 1N HCl. Jis praskiedžiamas CH_2Cl_2, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$, koncentruojamas ir chromatografuojamas per silikagelį (eliuuojama CH_2Cl_2); gaunama 0,30 g norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,05 (kv., 4H), 7,85 (t, 1H), 8,10 (t, 2H), 8,35 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); MS (NH_3-Cl) 386 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-((2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)tetrazolo gavimas

A dalies medžiaga (0,30 g, 0,813 mmol) ir 2-trifluormetilfenilboro rūgštis (0,2 g, 1,06 mmol) ištirpinamos EtOH/toluene (4,2 ml/10 ml). Šis

mišinys, leidžiant N_2 burbuliukus, maišomas kambario temperatūroje 30 min. Po to pridedama K_2CO_3 (0,82 ml 2M, 1,63 mmol), tetrabutilamonio bromido (13 mg, 0,04 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (46 mg, 0,04 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir nufiltruojamas per celitą. Tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama EtOAc, plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama $MgSO_4$, koncentruojama ir chromatografuojama per silikagelį (eliuuojama CH_2Cl_2); gaunama 0,35 g norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,15-7,95 (m, 12H), 9,15 (s, 1H). MS (NH_3-Cl) 452 $(M+NH_4)^+$.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-((2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil)tetrazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

B dalies medžiaga ištirpinama 10 ml bevandenio $CHCl_3$ ir 10 ml bevandenio CH_3OH. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir leidžiamos HCl dujos, kol tirpalas prisisotina. Šis reakcijos mišinys uždaromas ir laikomas šaldytuve 12 val. Tirpiklis nugarinamas, ir kieta medžiaga išdžiovinama vakuume. Ši kieta medžiaga vėl ištirpinama 20 ml bevandenio CH_3OH ir pridedama amonio acetato (0,63 g, 10 ekv.). Mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama CH_3CN/H_2O/TFA ir gryninama atvirkštinių fazių HPLC metodu; gaunama 150,0 mg norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,30-8,25 (m, 12H), 9,20 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS (ESI) 452,2 $(M+H)^+$.

21 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metiltio)-tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-tiotetrazolo gavimas

m-Cianofeniltioizocianatas (3,20 g, 20 mmol) ištirpinamas 40 ml $CHCl_3$. Mišinys pašildomas, kad ištirptų pradinė medžiaga, ir supilamas NaN_3 (2,64 g, 80 mmol) tirpalas 30 ml vandens. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 1,5 val. Šis mišinys atšaldomas ir atskiriami sluoksniai.

Vandeninis sluoksnis parūgštinamas konc. HCl. Baltos nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunama 3,33 g norimo produkto. ^{1}H BMR (acetonas-d_6) δ: 7,86 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).

B dalis: 2'-*t*-Butilaminosulfonil-4-brommetil-3-chlor-[1,1']-bifenilo gavimas

2'-*t*-Butilaminosulfonil-3-chlor-4-metil-[1,1']-bifenilas paverčiamas bromo-junginiu virinant NBS/CCl_4.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-metiltio)tetrazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-5-tiotetrazolas (0,22 g, 1,08 mmol) ir 2'-*t*-butilaminosulfonil-4-brommetil-3-chlor-[1,1']-bifenilas (0,45 g, 1,08 mmol) sudedami kartu į 20 ml THF. Pridedama trietilamino (0,15 ml, 1,08 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 30 min. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama CH_2Cl_2 ir chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 30 % EtOAc heksane; gaunama 0,40 g baltos putų pavidalo medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (s, 9H), 3,58 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,16 (d, 1H). MS (ESI) 539,3 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-((2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-metiltio)tetrazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

1-(3-Cianofenil)-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-metiltio)tetrazolas (0,24 g, 0,45 mmol) ištirpinamas 20 ml $CHCl_3$ ir 2 ml bevandenio CH_3OH. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir leidžiamos HCl dujos, kol tirpalas prisisotina. Šis reakcijos mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas, ir kieta medžiaga išdžiovinama vakuume. Ši kieta medžiaga vėl ištirpinama 10 ml bevandenio CH_3OH ir pridedama amonio acetato (0,21 g, 6 ekv.). Mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama CH_3CN/H_2O/TFA ir gryninama atvirkštinių fazių HPLC

metodu; gaunama 0,11 g norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 4,79 (s, 2H), 7,30-7,69 (m, 8H), 7,90 (t, 1H), 8,02 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,48 (s, 2H). MS (ESI) 500,2 $(M+H)^+$.

22 ir 23 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-metilsulfoksid]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska (22 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-metilsulfonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska (23 pavyzdys)

1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metiltio]-tetrazolo trifluoracto rūgšties druska (80,0 mg, 0,13 mmol) ištirpinama 10 ml metanolio. Pridedama oksono (0,32 g, 0,52 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 72 val. Mišinys nufiltruojamas ir kieta medžiaga perplaunama metanoliu. Filtratas sukoncentruojamas, po to ištirpinamas CH_3CN/H_2O/TFA ir gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu; gaunama 48 mg sulfoksido ir 23 mg sulfono. ^{1}H BMR (sulfoksido, CH_3OH-d_4) δ: 5,08 (kv., 2H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 3H). MS (ESI) 500,2 $(M+H)^+$. ^{1}H BMR (sulfono, DMSO-d_6) δ: 5,37 (s, 2H), 7,30-7,69 (m, 7H), 7,82-8,10 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,52 (s, 2H). MS (ESI) 532,2 $(M+H)^+$.

24 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: <u>1-(3-Cianofenil)-5-karbetoksitetrazolo gavimas</u>

3-Aminobenzonitrilas (5,0 g, 42,3 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (100 ml). Pridedama trietilamino, o po to etiloksalilchlorido (4,73 ml, 42,3 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Jis praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. CH_2Cl_2 tirpalas džiovinamas $MgSO_4$ ir sukoncentruojamas iki gelsvai rusvos spalvos

kietos medžiagos (6,33 g). Po to šis amidas (3,00 g, 13,72 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 val. su trifenilfosfino (5,4 g, 20,58 mmol) tirpalu 50 ml CCl_4. Prieš pridedant amidą, šis tirpalas pamaišomas 0 °C temperatūroje 15 min. Reakcijos mišinys atšaldomas ir pridedama heksano. Nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas sukoncentruojamas iki kietos medžiagos. Po to ji ištirpinama 100 ml CH_3CN ir pridedama NaN_3 (0,89 g, 1 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama EtOAc ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, sukoncentruojamas ir po chromatografijos per silikagelį (eliuuojama CH_2Cl_2) gaunama 2,50 g norimo produkto. ^1H BMR (acetonas-d_6) δ: 1,24 (t, 3H), 4,38 (kv, 2H), 7,90 (t, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,24 (s, 1H). MS (DCI-NH_3) 261 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo gavimas

2'-*t*-Butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenilas (0,25 g, 0,82 mmol) ištirpinamas 10 ml bevandenio CH_2Cl_2 ir lėtai pridedama trimetilaliuminio (1,64 ml 2,0M tirpalo heptane). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min., po to pridedama 1-(3-cianofenil)-5-karbetoksitetrazolo (0,20 g, 0,82 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 18 val. Reakcija stabdoma atsargiai pridedant 0,1 N vandeninės HCl. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, koncentruojamas, ir po chromatografijos per silikagelį (5 % EtOAc/CH_2Cl_2) gaunama 0,22 g norimo produkto. MS (ESI) 502,3 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

B dalies medžiaga ištirpinama 20 ml bevandenio $CHCl_3$ ir 2 ml bevandenio CH_3OH. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir leidžiamos HCl dujos, kol tirpalas prisisotina. Šis reakcijos mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas ir kieta medžiaga

išdžiovinama vakuume. Ši kieta medžiaga vėl ištirpinama 10 ml bevandenio CH_3OH ir pridedama amonio acetato (0,34 g, 10 ekv.). Mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama CH_3CN/H_2O/TFA ir gryninama atvirkštinių fazių HPLC metodu; gaunama 80,0 mg norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,28 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 8,02 (t, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,50 (s, 2H), 11,52 (s, 1H) MS (ESI) 463,3 $(M+H)^+$.

Žemiau duodamoje 1a lentelėje parodyti 25-48 pavyzdžių junginiai buvo pagaminti naudojant aukščiau aprašytas metodikas.

49 pavyzdys

3-Metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-chlorfenil)tiazol-2'-il)-aminokarbonil)-pirazolas

A dalis: 3-Metil-1-(3-cianofenil)-5-(4'-(4''-chlorfenil)tiazol-2'-il)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgštis (70 mg, 0,31 mmol) veikiama 2-amino-4-(4'-chlorfenil)tiazolu (168 mg, 0,8 mmol) esant DMAP (191 mg, 1,5 mmol) ir BOP reagentui (benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorfosfatas, 442 mg, 1 mmol) DMF (5 ml) 60 °C temperatūroje 16 val., ir gaunamas norimas junginys (100 mg, 77 %).

B dalis: 3-Metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-chlorfenil)tiazol-2'-il)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Šiam junginiui gauti (39 mg, 17 %) buvo panaudota Pinner'io reakcija, vykdoma pagal standartines metodikas. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); DSGMS: 437,0951 $(M+H)^+$.

50 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfid-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 2'-Trifluormetiltio-1-aminobifenilo gavimas

Paladžio katalizuojama Suzuki 4-aminotrifluormetilacetil-fenilboro rūgšties kryžminio kopuliavimo su 2-brom-1-trifluormetiltiobenzenu metodologija 72 % išeiga duoda 1-aminotrifluormetilacetil-bifenilą; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,53 (pl.s, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H) m.d.; ^{19}F BMR ($CDCl_3$) δ: -42,5 (s, 3F) ir -76,2 (s, 3F); amoniako CI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 383 ($M+NH_4^+$, 100), 366 (M+H, 100). Po to muilinimas (1N NaOH metanolyje) 80 % išeiga duoda norimą junginį; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,09 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,69-3,80 (pl.s, 2H); amoniako CI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 256 (M+H, 100); ^{19}F BMR ($CDCl_3$) δ: -42,5 m.d.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfid-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalyje gauto produkto kopuliavimas su pirazolo chloranhidridu pagal 10 pavyzdyje aprašytą metodiką duoda norimą kopuliuotą fenilnitrilo analogą 75 % išeiga; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,13 (pl.s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8 ir 7,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 2,36 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 501 (M+Na, 92), 479 (M+H, 100); ^{19}F BMR ($CDCl_3$) δ: -42,5 m.d.

C dalis: Pagal 10 pavyzdyje aprašytą Pinner'io amidinimo reakcijos metodiką 50 % išeiga pagaminamas norimas benzamidinas, kuris po preparatinės HPLC (atvirkštinių fazių, CH_3CN:vanduo) yra bespalviai kristalai; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (pl.s, 1,5H), 9,07 (pl.s, 1,5H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,65 (m, 8H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H),

2,37 (s, 1H) m.d.; ESI masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 496 (M+H, 100); DSGMS išskaičiuota pagal $C_{25}H_{21}N_5F_3SO$ 496,141892, rasta 496,142995.

51 ir 52 pavyzdžiai

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfoksid-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas (51 pavyzdys) ir 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (52 pavyzdys)

50 pavyzdžio C dalyje gautas produktas oksidinamas OXONE® (10 ekv.) metanolyje/vandenyje 9:1, ir gaunamas sulfoksido ir sulfonilo produktų mišinys. Preparatinės HPLC metodu (atvirkštinės fazės, CH_3CN;vanduo) 45 % išeiga gautas grynas sulfoksidas (po liofilizavimo bespalviai kristalai); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (pl.s, 1,5 H), 9,04 (pl.s, 2H), 8,08 (J = 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 8H), 7,50 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z 512. Taip pat buvo gautas sulfonilo produktas (15 % išeiga, po liofilizavimo bespalviai kristalai); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,43 (pl.s, 1,5 H), 9,07 (pl.s, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,99 (m, 1H) 7,98 (s, 1H). 7,89-7,69 (m, 7H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,37 (s, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z 528,1.

53 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(karboksimetil)fenilaminokarbonil]-pirazolas

Metil-4-aminobenzoatas kopuliuojamas su pirazolo chloranhidridu pagal 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir kiekybine išeiga gaunamas benzonitrilo kopuliavimo produktas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78-7,53 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 361 (M+H, 100); Po to su šiuo nitrilu atliekama Pinner'io amidino reakcijų seka, kaip

parodyta 10 pavyzdyje, ir po atskyrimo preparatinės HPLC metodu 50 % išeiga gaunamas norimas produktas (bespalviai kristalai): ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (pl.s, 1,5H), 9,18 (pl.s, 1,5H), 7,91 (m, 3H), 7,86-7,64 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 (s, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 378 (M+H, 100); DSGMS išskaičiuota pagal $C_{20}H_{20}N_5O_3$ 378,156615, rasta 378,158283.

54 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminokarbonil)-fenilaminokarbonil]pirazolas

Aukščiau gautas kopuliuotas benzonitrilo pirazolmetilo esteris muilinamas (LiOH, THF/vanduo), po to parūgštinamas (1N HCl) ir gaunama atitinkama karboksirūgštis, kuri paverčiama dimetilamido dariniu per jos chloranhidridą. Pagal Pinner'io amidino reakcijos metodikas, paimtas iš 10 pavyzdžio, 50 % išeiga gaunamas norimas produktas, kuris yra bespalviai kristalai; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,7 (s, 1H), 9,40 (pl.s, 2H), 9,04 (pl.s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,95 (pl.s, 6H), 2,36 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (sant. intensyvumas) 391 (M+H, 100).

55 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenilaminokarbonil]pirazolas

4-Amino-N,N-dimetilbenzensulfonamido kopuliavimas su 10 pavyzdyje gautu pirazolo chloranhidridu duoda norimą benzonitril-pirazolo kopuliuotą produktą 90 % išeiga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,09 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 7H), 7,54 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,40 (s, 3H) m.d.; amoniako CI masių spektras (santyk. intensyvumas) 410 (M+H, 100). Veikiant aukščiau gautą nitrilą pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, kaip parodyta 10 pavyzdyje, 70 % išeiga gaunamas norimas produktas, kuris po gryninimo

preparatinės HPLC metodu (atvirkštinės fazės, acetonitrilas:vanduo) yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,8 (s, 1H), 9,39 (pl.s, 1,5H), 9,17 (pl.s, 1,5H), 7,89 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,77-7,63 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 426 (M+H, 100).

56 ir 57 pavyzdžiai

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)-aminokarbonil]pirazolas (56 pavyzdys) ir 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-aminosulfonilfenil)aminokarbonil]pirazolas (57 pavyzdys)

4-Amino-N-*tret*-butilbenzensulfonamido kopuliavimas su 10 pavyzdyje gautu pirazolo chloranhidridu duoda norimą benzonitrilo pirmtaką 80 % išeiga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,35 (pl.s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 460 (M+Na, 100), 438 (M+H, 20). Veikiant aukščiau gautą nitrilą pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, kaip parodyta 10 pavyzdyje, 5 % išeiga gaunamas norimas produktas, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (atvirkštinės fazės, acetonitrilas:vanduo) yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,8 (s, 1H), 9,41 (pl.s, 1,5H), 9,20 (pl.s, 1,5H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 9H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 455 (M+H, 100). De-*tret*-butilintas sulfonamidas buvo gautas 30 % išeiga (bespalviai kristalai); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,85 (s, 1H), 9,40 (pl.s, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,66 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras 381,3.

58 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-trifluormetilfenil)aminokarbonil]-pirazolas

4-Amino-1-trifluormetilbenzeno kopuliavimas su 10 pavyzdyje gautu chloranhidridu duoda norimą benzonitrilo pirmtaką 80 % išeiga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,73 (s, 1H), 2,39 (s, 3H) m.d.; Amoniako CI masių spektras 388 (M+NH_4, 34), 371 (M+H, 100). Veikiant aukščiau gautą nitrilą pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, kaip parodyta 10 pavyzdyje, 60 % išeiga gaunamas norimas produktas, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (atvirkštinės fazės, acetonitrilas:vanduo) yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (pl.s, 1,5H), 9,20 (pl.s, 1,5H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,75 (dd, J = 7,6 ir 8,4 Hz), 7,68-7,53 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 2,29 (s, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 388,1 (M+H, 100); DSGMS išskaičiuota pagal $C_{19}H_{17}N_5F_3O$ 388,138520, rasta 388,139013.

59 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-benzilsulfonilpiperidil)aminokarbonil]-pirazolas

4-Amino-1-benzilsulfonilpiperidino kopuliavimas su 10 pavyzdyje gautu chloranhidridu duoda norimą kopuliavimo produktą, kurį veikiant pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, kaip parodyta 10 pavyzdyje, 15 % išeiga gaunamas norimas produktas, kuris po gryninimo preparatinės HPLC metodu (atvirkštinės fazės, acetonitrilas:vanduo) yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (pl.s, 1,5H), 9,00 (pl.s, 1,5H), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,50 (pl.d, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) m.d; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 481 (M+H, 100); DSGMS išskaičiuota pagal $C_{24}H_{29}N_6$ 481,202186, rasta 481,201227.

60 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminokarbonil]-3-metilpirazolo sintezė

Standartinis 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-ilkarboksirūgšties ir 2-*tret*-butilsulfonamid-1-bifenil-N-metilanilino kopuliavimas duoda geltoną, putų pavidalo medžiagą (67 %); . ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,16 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 6,83 (pl.m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,43 (s ir m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); MS (ESI) m/z 528,4 $(M+H)^+$, 550,4 $(M+Na)^+$.

B dalis: Pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, aprašytą 10 pavyzdyje, gaunamas norimas produktas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,45 (s, 1,5H), 9,12 (s, 1,5H), 8,16 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,81 (m, 7H), 7,30 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) m.d.; DSGMS 489,170886 (išskaičiuota), 489,170289 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{24}N_6O_3S$ (TFA) 1,1 (H_2O) 0,3 C:52,74, H:4,18, N:13,57; rasta C:52,67, H:4,28, N:13,57.

61 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 2-*tret*-Butilsulfonamid-4-fluor-1-bifeniltrifluoracetamido gavimas

1-Brom-2-*tret*-butilsulfonamid-4-fluorbenzeno (*J. Indian Chem. Soc.*, Vol 38, No.2, 1961, 117) standartinis Suzuki kopuliavimas su 4-trifluoracetamid-1-fenilboro rūgštimi duoda kietą medžiagą (57 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,11 (dd, J = 2,19, 6,59 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 1,27 (s, 9H) m.d.; MS (DCI) m/z 436 $(M+NH_4)^+$; analizė: išskaičiuota pagal $C_{18}H_{18}F_4N_2O_3S_1$ C:51,67, H:4,34, N:6,70; rasta C:51,66, H:4,26, N:6,65.

B dalis: 2-*tret*-Butilsulfonamid-4-fluor-1-bifenilanilino gavimas

Į A dalies junginį (0,93 g, 2,2 mmol) metanolyje pridedama 0,5 M LiOH (8 ml, 4 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir koncentruojamas. Vandeninė liekana ekstrahuojama CH_2Cl_2.

Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir gaunama 0,7 g (98 %) kietos medžiagos; lyd. temp. 158-160 °C; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,07 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,25 (s, 9H) m.d.; MS (DCI) m/z 340 $(M+NH_4)^+$.

C dalis: Standartinis 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties kopuliavimas su 2-*tret*-butilsulfonamid-4-fluor-1-bifenilanilinu 85 % išeiga davė negryną nitrilą, kuris buvo naudojamas tolimesnėje stadijoje. MS (DCI) m/z 531 $(M+H)^+$, 549 $(M+NH_4)^+$.

D dalis: Su C dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gaunamas norimas amidinas; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,01 (s, 1,5H), 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); DSGMS 493,145814 (išskaičiuota), 493,145228 (rasta).

62 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil]piridin-2-il]aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil]piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metilpirazolo sintezė

Standartinis 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties kopuliavimas su 2-*t*-butilsulfonamid-piridilfenilanilinu duoda norimą junginį (44 %); ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,59 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,23 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 7,94 (m, 7H), 6,77 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,10 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 514 $(M+H)^+$.

B dalis: Su aukščiau aprašytu junginiu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gryninimas HPLC metodu (35 %); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,23 (s, 1,5H), 8,37 (t, J = 1,47 Hz, 1H), 8,07 (dd, J =

7,30, 1,47 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,52, 2,20 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20, 7,69 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) m.d.; DSGMS 476,150485 (išskaičiuota), 476,149493 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{21}N_7O_3S$ (TFA) 1,9 C:46,51, H:3,33, N:14,17; rasta C:46,60, H:3,51, N:14,17.

63 pavyzdys

1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)piridin-2-il]amino-karbonil]-3-metilpirazolas (0,18 g, 0,28 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu trifluoracto rūgštyje (6 ml) 15 min. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas, ir liekaną išgryninus HPLC metodu gaunama 69 mg (43 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,15 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,89 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 1,83, 6,69 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) m.d.; DSGMS 459,123936 (išskaičiuota), 459,122035 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{18}N_6O_3S$ (TFA) 0,6: C:55,16, H:3,56, N:15,95; rasta C:54,89, H:3,69, N:15,67.

64 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 2-Trifluormetilbrombenzenas ir 4-trifluoracetamidfenilboro rūgštis sujungiami standartinėmis Suzuki reakcijos sąlygomis ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą (6:1), 24 % išeiga gaunamas 2-trifluormetil-1-bifeniltrifluoracetamidas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H),

7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H) m.d.; MS (ESI) m/z 334 $(M+H)^+$. 2-Trifluormetil-1-bifeniltrifluoracetamidas hidrolizuojamas baze pagal aukščiau aprašytą metodiką, ir gaunamas laisvas anilinas (90 %), kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas. MS (DCI) m/z 238,1$(M+H)^+$, 255,1 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo gavimas

Standartinis 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-ilkarboksirūgšties kopuliavimas su 2-trifluormetil-1-bifenilanilinu duoda geltoną putų pavidalo medžiagą (50 %), kuri naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta. MS (ESI) m/z 447,3$(M+H)^+$.

C dalis: Su B dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija, produktas išgryninamas HPLC metodu, liofilizuojamas ir gaunamas norimas junginys (32 %). ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,10 (s, 1,5H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; DSGMS 464,169820 (išskaičiuota), 464,171171 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{20}F_3N_5O$ (TFA): C:56,16, H:3,67, N:12,13; rasta C:55,77, H:3,79, N:11,85.

65 pavyzdys
1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolas

1-(3-cianofenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il-amino-karbonil]-3-metilpirazolą (0,18 g, 0,36 mmol) pridedama koncentruotos sulfato rūgšties (5 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 48 val. Pridėjus ledo ir vandens, iškrenta nuosėdos. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, plaunamas sočiu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant 1-10 %

metanolio tirpalą metileno chloride, gaunama 88 mg (52 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,63 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) m.d.; DSGMS 476,139251 (išskaičiuota), 476,139200 (rasta).

66 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksirūgštis kopuliuojama su 4-brom-2-chloranilinu standartinėmis sąlygomis (67 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (t, J = 1,80 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,78, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,41 (s, 3H) m.d.

B dalis: Sumaišoma A dalies brom-junginys (0,4 g, 0,96 mmol), 2-*t*-butilsulfonamidfenilboro rūgštis (0,32 g, 1,2 mmol), 2M natrio karbonatas (1 ml) ir 1:1 toluenas/etanolis ir degazuojama azotu. Pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio(0) (1 mg), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Mišinys nufiltruojamas, koncentruojamas, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant 1:1 helsanus/etilacetatą, gaunama 0,43 g (81 %) medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,45 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) m/z 548,3 $(M+H)^+$, 570,0 $(M+Na)^+$.

C dalis: Su B dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gaunamas amidinas (43 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,36 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,09 (s, 1,5H), 8,05 (dd, J = 6,96, 2,20 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J

= 7,32 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; DSGMS 509,116263 (išskaičiuota), 509,117360 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{21}ClN_6O_3S$ (TFA) (H_2O): C:48,72, H:3,77, N:13,11; rasta C:48,56, H:3,53, N:12,75.

67 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil)-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: N-(2-chlor-4-bromfenil)-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazolo karboksamidas (0,4 g, 0,96 mmol), 2-*t*-butilsulfonamidfenilboro rūgštis (0,24 g, 1,2 mmol), 1M natrio karbonatas (1 ml) ir 1:1 toluenas/etanolis (10 ml) degazuojami azotu. Pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio(0) (1 mg), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Mišinys nufiltruojamas, koncentruojamas, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, gaunama 0,41 g (90 %) medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,40 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,42 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z 481,2 $(M+H)^+$, 503 $(M+Na)^+$.

B dalis: Su A dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gaunamas amidinas (36 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,4 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 7,96 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,83 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; DSGMS 498,130848 (išskaičiuota), 498,128257 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{19}ClF_3N_5O$ (TFA): C:53,00, H:3,29, N:11,44; rasta C:53,33, H:3,36, N:11,55.

68 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-ilkarboksilato sintezė

Etilo 2-metoksiimino-4-oksooktanoatas (W. T. Aston, et al. *J. Het. Chem.*, 30 (1993)2, 307) (0,69 g, 3,0 mmol) ir 3-cianofenilhidrazino hidrochloridas (0,66 g, 3,9 mmol) sumaišomi acto rūgštyje (15 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir 1N HCl. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Gautas regioizomerų mišinys (apie 9:1) skirstomas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,56 g (63 %) norimo izomero, kuris yra geltona alyva. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,69, 1,83 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,30 (kv., J = 6,96 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H) m.d.; MS (DCI) m/z 298 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties gavimas

A dalies esteris (0,96 g, 3,2 mmol) hidrolizuojamas 1N NaOH (5 ml) THF/vandenyje (5 ml) 18 val. Po rūgštinio-bazinio apdorojimo gaunama 0,8 g (92 %) rūgšties. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,79 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,1, 8,05 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,32 Hz, 3H) m.d.; MS (DCI) m/z 270 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo gavimas

Etilo 1-(3-cianofenil)-3-n-butilpirazol-5-ilkarboksilato standartinis kopuliavimas su 2-*t*-butilsulfonamid-1-bifenilanilinu duoda geltoną kietą

medžiagą (73 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,17 (dd, J = 1,1, 7,69 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,68 (s+d, J = 7,69 Hz, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,31 (dd, J = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,77 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,69 Hz, 3H) m.d.

D dalis: Su C dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gaunamas norimas amidinas (57 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,65 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 7,83 (m, 3H), 7,70 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,72 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,33 Hz, 3H) m.d.; DSGMS 517,202186 (išskaičiuota), 517,201333 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{27}H_{28}N_6O_3S$ (TFA) (H_2O) 0,8: C:54,00, H:4,78, N:13,03; rasta C:54,23, H:4,46, N:12,80.

69 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-N-butilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-N-butilpirazolo gavimas

Etilo 1-(3-cianofenil)-3-N-butil-pirazol-5-ilkarboksilato standartinis kopuliavimas su 2-trifluormetil-1-bifenilanilinu duoda nitrilą. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,86 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 2,76 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,32 Hz, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z 489 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-N-butilpirazolas pagaminamas iš A dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io reakcijos sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,02 (s, 1,5H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,70 (m, 7H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H),

2,72 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,33 Hz, 3H) m.d.; DSGMS 506,216771 (išskaičiuota), 506,214378 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{28}H_{26}F_3N_5O$ (TFA) (H_2O) 0,8: C:56,84, H:4,55, N:11,05; rasta C:56,99, H:4,41, N:10,99.

70 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*tret*-butilsulfonaminokarbonilfenil)-piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo gavimas

1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties standartinis kopuliavimas su 5-(2'-*tret*-butilsulfonaminokarbonilfenil)piridin-2-ilaminu duoda nitrilą (25 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 1,47, 9,15 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,76 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z 557,29 $(M+H)^+$, 579,27 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]amino-karbonil]-3-n-butilpirazolo trifluoracto rūgšties druska (51 %) pagaminama iš A dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io reakcijos sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,04 (s, 1,5H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,83, 7,32 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,73 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,70 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,32 Hz, 3H) m.d.; DSGMS 518,197435 (išskaičiuota), 518,195873 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{26}H_{27}N_7O_3S$ (TFA) 1,5: C:50,58, H:4,17, N:14,24; rasta C:50,76, H:4,12, N:14,26.

71 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-4-metoksipirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-4-metoksi-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas, ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,97 (s, 1H), 7,80 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,76 (s+m, 3H), 7,61 (d+m, J = 8,70 Hz, 4H), 7,50 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,34 ((d+m, J = 8,0 Hz, 3H), 4,17 (s, 3H) m.d.; MS (DCI) m/z 531,2 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-4-metoksipirazolo trifluoracto rūgšties druska pagaminama iš A dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,06 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,15 (s, 1,5H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H) m.d.; DSGMS 548,152120 (išskaičiuota), 548,150458 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{26}H_{19}F_6N_5O_2$ (TFA) 1,3 (H_2O) 0,5: C:48,75, H:3,05, N:9,94; rasta C:49,04, H:2,70, N:9,85.

72 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-(4-brombenzen)aminokarbonil]-pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-pirazol-5-ilkarboksirūgšties standartinis kopuliavimas su 4-bromanilinu 77 % išeiga duoda norimą junginį; MS (DCI) m/z 452-454 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalies brom-junginio ir 2-trifluormetilfenilboro rūgšties standartinis Suzuki kopuliavimas duoda norimą junginį (80,7 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,88

(m, 5H), 7,65 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 1H) m.d.; MS (ESI) m/z 501,2 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska pagaminama iš B dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,43 Hz, 2H) m.d.; DSGMS 518,141555 (išskaičiuota), 518,141456 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{17}F_6N_5O$ (TFA) 1,1: C:50,82, H:2,84, N:10,89; rasta C:50,57, H:2,96, N:10,75.

73 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilfenilo standartinis kopuliavimas su 2-sulfonil-1-bifenilanilinu 65 % išeiga duoda nitrilą. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,81 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,30, 1,46 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) 533,11 $(M+Na)^+$.

B dalis: Norimas junginys pagaminamas iš A dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,27 (s, 1,5H), 8,11 (dd, J = 7,69, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (m, 6H), 7,41 (s+m, 2H), 2,85 (s, 3H) m.d.; DSGMS 528,131721 (išskaičiuota), 528,1331 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{20}F_3N_5O_3S$ (TFA) (H_2O) 0,6: C:49,71, H:3,43, N:10,74; rasta C:49,48, H:3,35, N:10,97.

74 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Ciano)fenil-3-metil-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo sintezė

Šis junginys buvo gautas pagal standartinį 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazolkarboksirūgšties chloranhidrido kopuliavimą su 4-amino-2'-*t*-butilaminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-ilu (71 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,44 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 1,83, 8,43 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,08 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 614-616 $(M+Na)^+$.

B dalis: Norimas junginys pagaminamas iš A dalies nitrilo pagal standartines Pinner'io sąlygas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; DSGMS 553,065747 (išskaičiuota), 553,066135 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{21}BrN_6O_3S$ (TFA) (H_2O) 0,5: C:46,16, H:3,43, N:12,42; rasta C:46,06, H:3,15, N:12,14.

75 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į atšaldytą iki 0 °C 1-(3-ciano)fenil-3-trifluormetil-5-[(2'-*t*-butilaminosulsonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolą (74 pavyzdžio A dalis) (82 mg, 0,14 mmol) pridedama konc. sulfato rūgšties (5 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Pridedama vandens, ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu.

Išgryninus HPLC metodu, gaunama 35 mg (46 %) norimo amido. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; DSGMS 554,049762 (išskaičiuota), 554,051045 (rasta).

76 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-[(3-Cianofenil)-5-(4-bromfenil)acetil]-3-metilpirazolo gavimas

Į cinko dulkes (0,56 g, 8,6 mmol) THF (10 ml) pridedami 5 lašai 1,2-dibrometano. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 min., po to atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas 4-brombenzilbromido (1,85 g, 7,4 mmol) tirpalas THF (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 val. po to suleidžiamas į LiCl (0,6 g, 1,4 mmol), CuCN (0,62 g, 7,0 mmol) ir THF (20 ml) suspensiją. Pašildžius iki 20 °C 5 min., reakcijos mišinys vėl atšaldomas iki -78 °C ir pridedama šviežiai pagaminto 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-ilkarboksirūgšties chloranhidrido (1,4 g, 5,7 mmol) THF (15 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas (Na_2SO_4). Gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,62 g (28 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,67 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) m.d.; MS (NH_3-Cl) 380-382 $(M+H)^+$, 397-399 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: Į A dalies produktą (0,6 g, 1,6 mmol) pridedama 2-*t*-butilaminosulfonilfenilboro rūgšties (0,57 g, 2,2 mmol), 2M natrio karbonato (3 ml) 1:1 etanolyje/toluene. Reakcijos mišinys degazuojamas azoto srove 15 min. Pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio (0,3 g), ir reakcijos mišinys

virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir koncentruojamas. Vandeninė liekana ekstrahuojama etilacetatu, plaunama sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama ($MgSO_4$). Gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,62 g (77 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d+m, J = 8,40 Hz, 4H), 7,34 (d+m, J = 8,05 Hz, 3H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 513,2 $(M+H)^+$, 535,2 $(M+Na)^+$.

C dalis: Po to standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka duoda norimą junginį, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,39 (s, 1,5H), 9,03 (s, 1,5H), 8,03 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H) m.d.; DSGMS 474,159987 (išskaičiuota), 474,161536 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{23}N_5O_3S$ (TFA) (H_2O) 0,5: C:54,36, H:4,22, N:11,74; rasta C:54,39, H:3,87, N:11,65.

77 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[5-[(2'-aminosulfonilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[5-[(2'-*t*-butilaminosulfonilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metilpirazolas paverčiamas norimu amidu pagal anksčiau aprašytą (75 pavyzdys) metodiką: ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,15 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,08 (s, 1H) m.d.; DSGMS 477,134500 (išskaičiuota), 477,135223 (rasta).

78 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas gaunamas pagal standartines kopuliavimo metodikas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,13 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (m, 1H, 7,75 (dd, J = 1,46, 6,59 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 1,13 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 570,1 $(M+H)^+$, 592,1 $(M+Na)^+$.

B dalis: Po to standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka duoda norimą junginį, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,64 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,63 (s, 2H), 8,09 (dd, J = 7,69, 1,83 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,46, 8,79 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 1,03 (s, 9H) m.d.; DSGMS 587,180069 (išskaičiuota), 587,177999 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{26}H_{25}F_3N_8O_3S$ (TFA) 1,1: C:47,57, H:3,69, N:15,74; rasta C:47,51, H:3,54, N:15,41.

79 pavyzdys

1-(3-amidinolfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas (0,275 g, 0,39 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 1 val. Pašalinus TFA ir išgryninus HPLC metodu, gaunama 0,2 g (80 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,63 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1,5H), 8,66 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (m, 1H) m.d.; DSGMS 531,117468 (išskaičiuota), 531,117523 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{17}F_3N_8O_3S$ (TFA) 1,1 (H_2O) 0,5: C:43,71, H:2,9, N:16,85; rasta C:43,99, H:2,62, N:16,54.

80 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas

1-(3-Cianofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-amino-karbonil]-3-trifluormetilpirazolas (0,5 g, 0,8 mmol) atšaldomas iki 0 °C ir pridedama konc. H_2SO_4 (5 ml). Reakcijos mišinys laikomas šaltai 24 val. Pridedama ledinio vandens, nufiltruojamos iškritusios nuosėdos, ištirpinamos etilacetate ir tirpalas džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus pirmiausia chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 1-10 % metanolio tirpalą metileno chloride, po to HPLC metodu, gaunama 72 mg (14 %) norimo amido. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,59 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,72 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,58 (m,1H), 7,51 (s, 2H), 7,43 (d, J = 7,33 Hz, 1H) m.d.; DSGMS 532,096112 (išskaičiuota), 532,098037 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{16}F_3N_7O_4S$ (TFA) 0,5: C:46,99, H:2,83, N:16,16; rasta C:46,86, H:2,74, N:16,35.

81 pavyzdys

1-(3-cianofenil)-5-[((4'-(imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-pirazol-5-ilkarboksirūgštis (0,5 g, 1,8 mmol) kopuliuojama su 4-imidazoilanilinu (0,3 g, 1,8 mmol) pagal standartines metodikas, ir išgryninus HPLC metodu gaunama 0,67 g (71) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H) m.d.; DSGMS 423,118119 (išskaičiuota), 423,116015 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{21}H_{13}F_3N_6O$ (TFA): C:51,50, H:2,63, N:15,67; rasta C:51,52, H:2,71, N:15,49.

B dalis: Po to su 1-(3-cianofenil)-5-((4'-(imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir gryninimas, ir gaunamas norimas amidinas (79 %), kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,69 Hz, 2H),

7,88 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) m.d.; DSGMS 440,144668 (išskaičiuota), 440,144557 (rasta).

82 ir 83 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska (82 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska (83 pavyzdys)

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-ilkarboksirūgštis (0,34 g, 1,2 mmol) kopuliuojama su 4-(4-morfolino)anilinu (0,22 g, 1,2 mmol) standartinėmis sąlygomis ir gaunama 0,53 g (69 %) produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,63 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H) m.d.; MS (ESI) 442,1 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druskos sintezė

Su A dalies nitrilu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir 65 % išeiga gaunamas amidinas, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,08 (m, 4H) m.d.; DSGMS 459,175634 (išskaičiuota), 459,173592 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ (TFA) 2,7 (H_2O) 0,1: C:42,85, H:3,,14, N:10,94; rasta C:42,87, H:2,78, N:10,80.

C dalis: B dalyje iš Pinner'io reakcijos taip pat buvo išskirtas amidas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,54 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,07 (m, 4H) m.d.; MS (ESI) 460,1 $(M+H)^+$, 482 $(M+Na)^+$.

84 ir 85 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska (84 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska (85 pavyzdys)

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[[2-(2'-*t*-butilaminosulfonil)-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,87 (m, 4H), 7,66 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 1,11 (s, 9H) m.d.; MS (ESI) 569,1 $(M+H)^+$, 591,1 $(M+Na)^+$.

B dalis: Po to standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka duoda norimą junginį, kuris yra bespalviai kristalai; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,46 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,21 (s, 1,5H), 8,39 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,97 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20 Hz, 7,69 Hz, 1H) m.d.; MS (ESI) 530,1 $(M+H)^+$; analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{18}F_3N_7O_3S$ $(TFA)_2$: C:42,81, H:2,66, N:12,44; rasta C:42,99, H:2,44, N:12,77.

C dalis: B dalyje iš Pinner'io reakcijos taip pat buvo išskirtas amidas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,42 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 7,69, 2,2 Hz, 1H) m.d; DSGMS 531,106235 (išskaičiuota), 531,108937 (rasta).

86 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: <u>4-Tetrazoilnitrobenzeno sintezė</u>

4-Nitrobenzonitrilas (2 g, 13,5 mmol), natrio azidas (0,92 g, 14 mmol) ir tributilalavo chloridas (3,8 ml, 14 mmol) sumaišomi toluene (30 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas 1N

NaOH pertekliumi. Vandeninis sluoksnis atšaldomas, parūgštinamas konc. HCl, iškritusi į nuosėdas kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetetu, sumaišomas su kieta medžiaga ir džiovinamas ($MgSO_4$); gaunama 1,4 g (56 %). ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,48 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 8,79 Hz, 2H) m.d. MS (ES-) 190,0 (M-H).

B dalis: Į 4-tetrazoilnitrobenzeną (1,16 g, 6,1 mmol) ir jodmetaną (0,53 ml, 8,5 mmol) DMF (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 60 % natrio hidrido (0,29 g, 7,3 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas 24 val. Reakcija stabdoma vandeniu, ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, gaunama 0,9 g (72 %) pagrindinio izomero - 4-(3-metiltetrazol)nitrobenzeno. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,38 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 9,52 Hz, 2H), 4,45 (s, 3H) m.d.; MS (NH_3-Cl) 206 $(M+H)^+$, 176 (M+H-NO).

C dalis: 4-(3-Metiltetrazol)nitrobenzenas (0,67 g, 3,3 mmol) sudedamas į etanolį (15 ml) ir trifluoracto rūgštį (1 ml). Pridedamas katalitinis kiekis 10 % paladžio ant anglies ir per mišinį iš baliono leidžiamas vandenilis. Reakcijos mišinys maišomas 4 val., po to nufiltruojamas ir koncentruojamas. Gauta 4-(3-metiltetrazol)anilino trifluoracto rūgšties druska (MS 176 $(M+H)^+$) naudojama tolimesnėje stadijoje tiesiogiai. 4-(3-Metiltetrazol)anilino trifluoracto rūgšties druska ir 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-ilkarboksirūgštis kopuliuojamos standartinėmis sąlygomis ir gaunamas 1-(3-cianofenil)-1-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenilaminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,40 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) 439 $(M+H)^+$, 460,9 $(M+Na)^+$.

D dalis: C dalies nitrilas veikiamas standartinėmis Pinner'io reakcijos sąlygomis ir gaunama 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,24 (s, 1,5H), 8,07 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,80 (m. 2H), 4,41 (s, 3H) m.d.; DSGMS 456,150816 (išskaičiuota), 456,152474 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{20}H_{16}F_3N_9O$ (TFA) 1,2: C:45,43, H:2,93, N:21,29; rasta C:45,37, H:3,18, N:21,39.

87 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-(2'naftilaminosulfonil)-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 5-amino-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazolą (0,5 g, 2,5 mmol) metileno chloride (15 ml) pridedama 2-naftilsulfonilchlorido (0,63 g, 2,8 mmol) ir trietilamino (0,46 ml, 3,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 18 val kambario temperatūroje, bet pagal TLC reakcija pilnai neįvyko. Pridedama keletas kristalų N,N-dimetilaminopiridino ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas ir plaunamas 1N HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Negryninto produkto BMR ir masių spektrai rodo, kad pagrindinis produktas yra bis-sulfonamidas, MS (ESI) 579 $(M+H)^+$, 601 $(M+Na)^+$.

B dalis: Su negrynintu A dalies bis-sulfonamidu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir išgryninus HPLC metodu gaunama 0,3 g (50 %) norimo monosulfonamido. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,36 (s, 1,5H), 9,07 (s, 1,5H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8,79 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) m.d.; DSGMS 406,133772 (išskaičiuota), 406,133617 (rasta).

88 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromfenil)aminosulfonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 5-amino-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazolą (0,5 g, 2,5 mmol) metileno chloride (15 ml) pridedama 4-brombenzensulfonilchlorido (0,7 g, 2,8 mmol) ir trietilamino (0,46 ml, 3,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 18 val kambario temperatūroje, bet pagal TLC reakcija pilnai neįvyko. Pridedama keletas kristalų N,N-dimetilaminopiridino ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, praskiedžiamas ir plaunamas 1N HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Negryninto produkto BMR ir masių spektrai rodo, kad pagrindinis produktas yra bis-sulfonamidas, MS (ESI) 643-636,6 $(M+H)^+$, 655-657,2 $(M+Na)^+$.

B dalis: Su negrynintu A dalies bis-sulfonamidu atliekama standartinė Pinner'io reakcija ir išgryninus HPLC metodu gaunama 0,22 g (44 %) norimo monosulfonamido. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (s, 1,5H), 9,18 (s, 1,5H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,17 (s, 3H) m.d.; DSGMS 434,028633 (išskaičiuota), 434,029892 (rasta).

89 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolą (0,19 g, 0,41 mmol) pridedama etanolio (20 ml), TFA (0,5 ml) ir 10 % paladžio ant anglies (10 mg). Mišinys maišomas H_2 atmosferoje (1 atm. slėgis) 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, koncentruojamas ir gryninamas HPLC metodu; gaunama 17 mg (9 %) norimo junginio. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,66 (s, 1H), 8,22 (pl.s, 2H), 8,03 (dd, J = 1,47, 6,22 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,64 (m, 5H), 7,37 (d, J = 8,43 Hz,

2H), 7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,13 (d, J = 4,03 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H) m.d.; DSGMS 462,159987 (išskaičiuota), 462,158938 (rasta).

90 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Hidrinant 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas buvo suredukuotas iki norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,89 (s, 1H), 8,25 (pl.s, 1H), 8,04 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d+s, J = 6,96 Hz, 3H), 7,60 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+d, J = 6,94 Hz, 3H), 4,17 (d, J = 5,49 Hz, 2H) ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,24 (s, 1,5H), 8,07 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,80 (m. 2H), 4,41 (s, 3H) m.d.; DSGMS 516,131721 (išskaičiuota), 516,130109 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$ (TFA) 1,2: C:48,61, H:3,28, N:10,74; rasta C:48,35, H:3,18, N:10,69.

91 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-trifluormetilfenil)pirid-2-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,63 (m, 7H), 7,75 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,29 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 465,3 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{24}H_{20}N_6F_3O$ 465,165069 (išskaičiuota), 465,165566 (rasta).

92 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,39 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 477,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{22}H_{21}N_8O_3S$ 477,148419 (išskaičiuota), 477,146755 (rasta).

93 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,68 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,67 (m, 6H), 7,55 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 414,3 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{24}H_{21}N_5O_1F_1$ 414,173014 (išskaičiuota), 414,172475 (rasta).

94 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-chlor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,43 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,10 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 448,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{24}H_{20}N_5OFCl$ 448,134041 (išskaičiuota), 448,133737 (rasta).

95 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-fluor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,47 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87-7,60 (m, 6H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 482,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{25}H_{21}N_5OF_4$ 482,160398 (išskaičiuota), 482,157655 (rasta).

96 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-fluor-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,45 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 493,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{24}H_{22}N_6O_3SF$ 493,145814 (išskaičiuota), 493,146092 (rasta).

97 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorofen-1-il)pirid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,25 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,10-8,07 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,73-7,70 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39-7,31 (m,

2H), 7,21 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 415,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{23}H_{21}ON_6F$ 415,168263 (išskaičiuota), 425,168444 (rasta).

98 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,40 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,62 (s, 2H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,65 (m, 6H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) m.d.; MSGMS (ESI) 533,3 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{26}H_{29}N_8O_3S$ 533,208334 (išskaičiuota), 533,207170 (rasta).

99 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,6]-dihidropirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,95 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,70-7,66 (t, J = 8,06 Hz, J = 7,81 Hz, 1H), 7,58-7,56 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,54-7,49 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (d. J = 7,57 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,28 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 579,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{22}H_{23}N_8O_3S$ 579,161384 (išskaičiuota), 579,161293 (rasta).

100 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,71 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,28-8,25 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,06 (m, 8H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 379,2 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{23}H_{21}N_6O$ 379,177685 (išskaičiuota), 379,176514 (rasta).

101 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2-(2'-piridil)etil]aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,40 (s, 2H), 9,16 (s, 2H), 8,81 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 3,61-3,55 (kv, 2H), 3,09-3,05 (t, 2H), 2,26 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 349,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{19}H_{21}N_6O$ 349,177685 (išskaičiuota), 349,175374 (rasta).

102 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,41 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,72 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,31-7,18 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 3,21-3,14 (kv, J = 6,60 Hz, 2H), 2,62-2,57 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,82-1,73 (kv, J = 7,32 Hz, 2H) m.d.; MSGMS (ESI) 362,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{21}H_{24}N_5O$ 362,198086 (išskaičiuota), 362,197157 (rasta).

103 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,66 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 397,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{23}H_{21}N_6O$ 397,177685 (išskaičiuota), 397,179670 (rasta).

104 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(izopropiloksi)fenil)aminokarbonil]-pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,40 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 4,57-4,53 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 378,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{21}H_{24}N_5O_2$ 378,193000 (išskaičiuota), 378,194610 (rasta).

105 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-trifluormetilfenil)pirimidin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,45 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,69 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,84-7,67 (m, 5H), 7,57 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) m.d.; MSGMS (ESI) 466,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{23}H_{19}N_7F_3O$ 466,163004 (išskaičiuota), 466,161823 (rasta).

106 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinosulfonil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,90 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,19 (s, 2H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (m, 4H), 1,35 (pl.d, 2H) m.d.; MSGMS (ESI) 467,1 $(M+H)^+$, DSGMS $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ 467,186536 (išskaičiuota), 467,185030 (rasta).

107 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,69 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,77-7,96 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,31 (pl.d, 2H), 3,54 (pl.d, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (pl.d, 2H), 1,50 (pl.d, 4H) m.d.; MSGMS (ESI) 431,1 $(M+H)^+$.

108 ir 109 pavyzdžiai

1-(3-amidino-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska (108 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonil-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska (109 pavyzdys)

A dalis: <u>2-Fluor-5-aminobenzonitrilo gavimas</u>

Į 2-fluor-5-nitrobenzonitrilo (2,0 g, 12 mmol) tirpalą etilacetate (50 ml) pridedama alavo chlorido (27,0 g, 120 mmol). Reakcijos mišinys maišomas ir

virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato (150 ml) ir sotaus rūgščiojo natrio karbonato tirpalo (150 ml). Organinė fazė atskiriama ir plaunama vandeniu (5 x 75 ml), sočiu NaCl tirpalu (75 ml), džiovinama natrio sulfatu (bevandeniu), nufiltruojama ir sukoncentravus gaunamas 2-fluor-5-aminobenzonitrilas (1,4 g), kuris yra grynas junginys.

B dalis: 3-Ciano-4-fluorfenilhidrazino alavo chlorido gavimas

Į 2-fluor-5-aminobenzonitrilo (1,4 g, 10,3 mmol) tirpalą HCl (konc., 15 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas natrio nitrito (0,71 g, 10,3 mmol) tirpalas šaltame vandenyje (3 ml). Pabaigus lašinti, mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 0,5 val., sulašinamas alavo chlorido (6,95 g, 30,9 mmol) tirpalas šaltame vandenyje (5 ml). Suspensija šaldoma šaldytuve per naktį, kieta medžiaga nufiltruojama ir plaunama sočiu NaCl tirpalu (20 ml), petrolio eterio:eterio mišiniu (2:1, 30 ml), ir išdžiovinus ore gaunamas 3-ciano-4-fluorfenilhidrazino alavo chloridas (2,5 g).

C dalis: Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilato gavimas

Į 3-ciano-4-fluorfenilhidrazino alavo chlorido (0,9 g, 2,65 mmol) ir acto rūgšties (15 ml) mišinį pridedama oksimo. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Acto rūgštis nugarinama rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (30 ml) ir rūgščiojo natrio karbonato (25 ml). Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu (3 x 20 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukoncentruojama; po sparčiosios chromatografijos (etilacetatas:heksanas, 1:5) gaunamas etilo 1-(3-ciano-4'-fluorfenil)-3-metilpirazol-5-ilkarboksilatas (0,7 g).

D dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į bifenilamino (167 mg, 0,55 mmol) tirpalą metileno chloride (5 ml) 0 °C temperatūroje švirkštu pridedama trimetilaliuminio (2,0 M heksane, 0,55 ml, 1,1 mmol). Mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 20 min., po to dalimis supilamas etilo 1-(3-ciano-4'-fluorfenil)-3-metil-pirazol-5-ilkarboksilato (100 mg, 0,37 mmol) tirpalas metileno chloride (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 45 °C temperatūroje azoto atmosferoje per naktį. Metileno chloridas nugarinamas, liekana skaldoma HCl (10 %, 5 ml) ir paskirstoma tarp etilacetato (20 ml) ir HCl (10 %, 15 ml). Organinė fazė atskiriama ir plaunama HCl (10 %, 3 x 10 ml) ir vandeniu (2 x 10 ml), džiovinama natrio sulfatu; nufiltravus ir sukoncentravus lieka 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-pirazolas (150 mg), kuris yra grynas junginys. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,21 (s, 1H), 8,17-8,14 (m. 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60-7,46 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,03 (s, 9H) m.d.; ESI m/z (santyk. intensyvumas) 554 (M+Na, 100).

E dalis: 1-(3-Amidino-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos ir 1-(3-karboksamido-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (150 mg) ištirpinamas prisotintame HCl bevandeniame metanolyje (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Po to nugarinamas metanolis. Liekana vėl ištirpinama metanolyje (10 ml) ir pridedamas amonio karbonato perteklius. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Metanolis nugarinamas ir išgryninus liekaną HPLC metodu, gaunama 1-(3-amidino-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas TFA druskos pavidalu (20 mg); ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,07-8,04 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) m.d.; ESI m/z (santyk. intensyvumas) 493 (M+H, 100); ir 1-(3-aminokarbonil-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-

karbonil]pirazolas (10 mg). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,59 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,81 (pl., 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,21 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{20}FN_5O_4S$ (M+H): 494,129829, rasta 494,131923.

110 pavyzdys

1-Metil-3-(3-amidino)fenil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: Etil-3-cianobenzoilacetato (2,01 g) ir N,N-dimetildietilacetalio (50 ml) mišinys silpnai virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama tiršta klampi rausva alyva, kuri ištirpinama bevandeniame metanolyje (50 ml). Po to į šį tirpalą sulašinamas N-metilhidrazinas (0,43 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Po to sukoncentruojamas iki klampios alyvos, kurioje yra pirazolo regioizomerų mišinys. Šis negrynintas pirazolų mišinys (0,45 g, 1,79 mmol) sudedamas į 2'-*tret*-butilsulfonamid-1-aminobifenilo (0,54 g, 1,79 mmol) ir trimetilaliuminio (5,37 ml, 10,7 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to skaldomas praskiesta HCl (1N). Organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 50 ml), džiovinamos ($MgSO_4$) ir nugarinama iki bespalvės liekanos. Po chromatografijos per silikagelio kolonėlę (dichlormetanas:MeOH, 9:1) gaunami kopuliuotų pirazolų regioizomeriniai mišiniai. Atvirkštinių fazių preparatinė HPLC (acetonitrilo:vandens gradiento srautas) leidžia išskirti gryną 1-metil-3-(3-ciano)fenil-4-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolą, kuris yra bespalvė alyva (0,35 g); ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,14 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83-7,65 (m, 4H), 7,60-7,41 (m, 6H), 7,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 1,00 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras 536 (M+Na, 45), 514 (M+H, 100).

B dalis: Po to su A dalies produktu atliekama Pinner'io amidino reakcijų seka, kaip aprašyta 10 pavyzdyje, ir atskyrus preparatinės HPLC metodu ir liofilizavus, gaunami bespalviai norimo junginio kristalai (0,15 g); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,90 (s, 1H), 9,37 (pl.s, 1,5H), 9,29 (pl.s, 1,5H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (pl.s, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69-7,50 (m, 4H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,17 (pl.s, 1H), 3,98 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 475,3 (M+H, 100).

111 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-pirazol-4'-il)fen-1-il]aminokarbonilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-Jodpirazolas (20 mmol) veikiamas Et_3N (30 mmol) ir $(Boc)_2O$ (22 mmol) THF (60 ml) kambario temperatūroje 2 val., ir gaunamas N-Boc-4-jodpirazolas (5,88 g, 100 %). N-Boc-4-jodpirazolas THF (100 ml) veikiamas heksametildialavu (20 mmol) esant $Pd(Ph_3P)_4$ (1,1 g, 1 mmol) azoto atmosferoje 78 °C temperatūroje per naktį. Į mišinį pridedama vandeninio 10 % KF ir maišoma 30 min., po to nufiltruojama per celito sluoksnelį. Filtratas ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nufiltravus ir sukoncentravus, po to išgryninus mišinį chromatografuojant per kolonėlę, gaunamas 3-trimetilalavo-pirazolo darinys (5 g, 75 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

B dalis: A dalies produktas (10 mmol) veikiamas 4-nitrobrombenzenu (10 ml) esant $Pd(Ph_3P)_4$ (0,36 g, 0,3 mmol) azoto atmosferoje 78 °C temperatūroje per naktį, po to apdorojama pagal aukščiau duotą aprašymą, ir gaunamas 4-pirazol-nitrobenzeno darinys (0,95 g, 33 %). Hidrinimas (0,85 g, 2,94 mmol) MeOH (150 ml) esant Pd (5 % ant C, 0,09 g) kambario temperatūroje 16 val. duoda anilino darinį (0,76 g, 100 %).

C dalis: Standartinis B dalies produkto kopuliavimas su pirazolo rūgšties chloranhidridu virinant su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. esant Et_3N (1 ml), po to

įprastas apdorojimas ir gryninimas duoda kopuliuotą amido pirazol-benzonitrilo darinį (255 mg, 55 %), su kuriuo atliekama Pinner'io amidino reakcijų seka, ir po gryninimo gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai (148 mg, 70 %). ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 7,93 (pl.s, 2H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); ^{13}C BMR (CD_3OD) δ: 167,92, 159,84, 151,36, 142,27, 139,28, 137,30, 131,43, 131,07, 130,51, 128,33, 126,99, 125,48, 122,48, 110,77, 13,29; ESMS: m/z 386,3 (M+H, 100); DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{21}H_{20}N_7O_1$ 386,1729, rasta 386,1738.

112 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetatas

A dalis: <u>2-(*tret*-Butoksikarbonil)amino-5-brompiridino ir 2-[bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-brompiridino gavimas</u>

Į 2-amino-5-brompiridino (5,0 g, 29 mmol) tirpalą THF (75 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio hidrido (1,27 g, 60 %, 32 mmol). Ledo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas 25 min. kambario temperatūroje. Pridedama di-*t*-butildikarbonato (6,94 g, 32 mmol), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 val. Atšaldžius reakcijos mišinys atsargiai skaldomas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NH_4Cl ir sočiu $NaHCO_3$, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojama ir nugarinama. Negrynas mišinys chromatografuojamas per silikagelį (5-7,5 % EtOAc/heksanuose, po to 100 % $CHCl_3$), ir gaunamas mono-blokuotas (2,85 g, 36 %) ir bis-blokuotas (1,87, 17 %) produktai. ^{1}H BMR (mono-, $CDCl_3$) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,13 (pl.s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8, J' = 2,2 Hz), 1,54 (s, 9H); ^{1}H BMR (bis-, $CDCl_3$) δ: 8,53 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,84 (dd, 1H, J =8,5, J' = 2,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,45 (s, 18H).

B dalis: 2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)piridino gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-brompiridinas (1,87 g, 5,0 mmol) ištirpinamas benzene (120 ml). Pridedama 2-metiltiofenilboro rūgšties (1,95 g, 11,5 mmol), vandeninio natrio karbonato (12 ml, 2,0 M, 24 mmol), tetrabutilamonio bromido (80 mg, 0,25 mmol) ir bis(trifenilfosfin)paladžio(II) chlorido (175 mg, 0,25 mmol), iš gauto mišinio išsiurbiamas oras, prileidžiama argono ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Atšaldytas mišinys praskiedžiamas EtOAc ir vandeniu. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (10-20 % EtOAc/heksanuose) ir gaunama klampi alyva (1,82 g, 87,1 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,51 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2 Hz), 7,30 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 18H).

C dalis: 2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridino gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)piridinas (1,69 g, 4,1 mmol) ištirpinamas MeOH (20 ml). Atskiroje stiklinėje pagaminamas oksono (10 g) tirpalas praskiedžiant 49 ml vandens. Paimama dalis šio tirpalo (14,5 ml, 4,8 mmol) ir nustatomas jo pH = 4 sočiu Na_3PO_4 tirpalu (4,0 ml). Šis mišinys supilamas į reakciją ir maišoma 22 val. kambario temperatūroje. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas $CHCl_3$, džiovinamas Na_2SO_4, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (40-75 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas sulfonas (1,19 g, 65 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,26 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2 Hz), 7,71 (td, 1H, J = 7,4, J' = 1,5 Hz), 7,64 (td, J = 7,7, J' = 1,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,68 (s, 3H), 1,48 (s, 18H).

D dalis: 2-Amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridino hidrochlorido gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridinas (1,18 g, 2,6 mmol) ir 2-(*tret*-butoksikarbonil)amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridinas (1,62 g, 4,6 mmol) suspenduojami HCl/dioksane (30 ml, 4,0 M) ir maišoma 23 val. kambario temperatūroje. Gautas mišinys praskiedžiamas Et_2O ir nufiltravus gaunama gelsvai ruda kieta medžiaga (2,27 g, 100 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,09 (m, 3H), 7,98 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 9,1, J' = 2,2 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,04 (s, 3H).

E dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgštį (300 mg, 1,3 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama oksalilo chlorido (175 µl, 2,0 mmol) ir DMF (2 lašai) ir maišoma argono atmosferoje 160 min. Gautas tirpalas nugarinamas ir vėl ištirpinamas CH_2Cl_2 (5 ml). Pridedama 4-dimetilaminopiridino (484 mg, 4,0 mmol) ir 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridino hidrochlorido (376 mg, 1,3 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje argono atmosferoje kelias dienas. Reakcijos mišinys nugarinamas ir chromatografuojamas per silikagelį (50-100 % EtOAc/heksanuose, po to 1 % MeOH/EtOAc); gaunamas norimas produktas (300 mg, 50 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 5H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5 Hz), 6,76 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

F dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetato gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-amino-karbonil)pirazolas (300 mg, 0,66 mmol) ištirpinamas sausame $CHCl_3$ (15 ml) ir sausame MeOH (5 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Į šį tirpalą 90 min. burbuliukais leidžiamas dujinis HCl, pagaminamas pridedant H_2SO_4 (45 ml) į NaCl (200 g). Dujų generatorius pašalinamas, reakcijos indas sandariai uždaromas ir laikomas šaldytuve (4 °C) per naktį. Reakcijos mišinys nugarinamas ir vėl ištirpinamas sausame MeOH (10 ml). Pridedama amonio karbonato (316 mg,

3,3 mmol), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. ir nugarinamas. Negrynas produktas gryninamas preparatinės chromatografijos metodu, naudojant C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-70 % MeCN/H_2O/0,05 % TFA), ir gaunami balti milteliai (161 mg, 42 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 8,96 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 6H), 7,42 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,16 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{23}N_6O_3S$: 475,1552, rasta 475,1554.

113, 114 ir 115 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetatas (113 pavyzdys), 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminokarbonil)pirazolas (114 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminokarbonil)pirazolas (115 pavyzdys)

A dalis: <u>2-Metiltiofenilboro rūgšties gavimas</u>

2-Bromtioanizolas (29,0 g, 143 mmol) ištirpinamas sausame THF (400 ml) ir atšaldomas iki -75 °C. Per 50 min. pridedama n-BuLi (62,0 ml, 2,5 M heksane, 155 mmol). Pamaišius 25 min., per 35 min. pridedama triizopropilborato (46 ml, 199 mmol). Šaldymo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Gautas tirpalas atšaldomas ledo vonioje ir pridedama 6M HCl (100 ml). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 val. ir sukoncentruojamas iki maždaug pusės jo pradinio tūrio. Koncentruotas tirpalas paskirstomas tarp Et_2O ir vandens. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas 2M NaOH, kuris po to parūgštinamas 6M HCl ir vėl ekstrahuojamas kelis kartus Et_2O. Šie Et_2O ekstraktai džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinus gaunama gelsvai ruda kieta medžiaga (20,4 g, 85 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,01 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1 Hz), 7,43 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,8 Hz), 7,34 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5 Hz), 6,22 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

B dalis: 2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-brompirimidino gavimas

Į 2-amino-5-brompirimidiną (10,0 g, 57 mmol) sausame THF (500 ml) 0 °C temperatūroje per du kartus sudedamas natrio hidridas (5,06 g, 60 %, 127 mmol). Pamaišius 30 min., pridedama di-t-butildikarbonato (27,6 g, 126 mmol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 17 val., atsargiai skaldomas vandeniu ir koncentruojamas. Koncentruotas mišinys praskiedžiamas EtOAc ir ekstrahuojamas vandeniu. Sumaišyti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami EtOAc. Visi organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (10-15 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (15,48 g, 72 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,78 (s, 2H), 1,47 (s, 18H).

C dalis: 2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)pirimidino gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-brompirimidinas (2,00 g, 5,3 mmol) ištirpinamas benzene (130 ml). Pridedama 2-metiltiofenilboro rūgšties (2,24 g, 13,3 mmol), vandeninio natrio karbonato (13 ml, 2,0 M, 26 mmol), tetrabutilamonio bromido (86 mg, 0,26 mmol) ir bis(trifenilfosfin)paladžio(II) chlorido (190 mg, 0,27 mmol), iš gauto mišinio išsiurbiamas oras, prileidžiama argono ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 17 val. Atšaldytas mišinys praskiedžiamas EtOAc ir vandeniu. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (50 % EtOAc/heksanuose), nugarinamas ir antrą kartą chromatografuojamas per silikagelį (30-50 % EtOAc/heksanuose); gaunamas norimas produktas (2,13 g, 96 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,81 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

D dalis: 2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)-pirimidino gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)pirimidinas (2,13 g, 5,1 mmol) ištirpinamas MeOH (20 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Atskiroje stiklinėje pagaminamas oksono (5,49g) tirpalas praskiedžiant 27 ml vandens. Paimama dalis šio tirpalo (17 ml, 5,6 mmol) ir nustatomas jo pH = 4,2 sočiu Na_3PO_4 tirpalu (4,7 ml). Šis mišinys supilamas į reakciją ir maišoma 23 val. kambario temperatūroje. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas $CHCl_3$. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (50-100 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas sulfonas (1,28 g, 56 %). ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,81 (s, 2H), 8,28 (dd, 1H, J =7,6, J' = 1,4 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4 Hz), 2,76 (s, 3H), 1,50 (s, 18H).

E dalis: 2-Amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidino hidrochlorido gavimas

2-[Bis(*tret*-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidinas (1,28 g, 2,8 mmol) suspenduojamas HCl/dioksane (10 ml, 4,0 M) ir maišoma 20 val. kambario temperatūroje. Gautas mišinys trinamas su Et_2O ir nufiltravus gaunama balta kieta medžiaga (772 mg, 95 %). ^1H BMR ($CDCl_3$ + keli lašai MeOD) δ: 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,8 Hz), 7,77 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 7,4, J' = 1,5 Hz), 2,94 (s, 3H).

F dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgštį (300 mg, 1,3 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama oksalilo chlorido (175 µl, 2,0 mmol) ir DMF (2 lašai) ir maišoma argono atmosferoje 120 min. Gautas tirpalas nugarinamas ir vėl ištirpinamas CH_2Cl_2 (5 ml). Pridedama 4-dimetilaminopiridino (480 mg, 3,9 mmol) ir 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidino hidrochlorido (377 mg, 1,3 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje argono atmosferoje 5 dienas. Negrynas reakcijos mišinys chromatografuojamas per silikagelį (2-5 % MeOH/$CHCl_3$) ir gaunamas negrynas produktas, kuris ištirpinamas $CHCl_3$ ir ekstrahuojamas 1M HCl. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4,

nufiltruojamas ir gaunamas grynas produktas (486 mg, 80 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,55 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4 Hz), 6,79 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

G dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetato ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil)pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil)pirazolas (471 mg, 1,0 mmol) ištirpinamas sausame $CHCl_3$ (15 ml) ir sausame MeOH (5 ml) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Į šį tirpalą 30 min. burbuliukais leidžiamas dujinis HCl, pagaminamas pridedant H_2SO_4 (45 ml) į NaCl (480 g). Dujų generatorius pašalinamas, reakcijos indas sandariai uždaromas ir laikomas šaldytuve (4 °C) 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir vėl ištirpinamas sausame MeOH (15 ml). Pridedama amonio karbonato (487 mg, 5,1 mmol), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. ir nugarinamas. Negrynas produktas ištirpinamas/suspenduojamas MeCN, vandens, TFA, DMS ir MeOH mišinyje. Tirpioji dalis gryninama preparatinės chromatografijos metodu, naudojant C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-70 % MeCN/H_2O/0,05 % TFA), ir gaunamas norimas amidinas TFA druskos pavidalu (0,31 g, 51 %). ^{1}H BMR (DMSO) δ: 11,38 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 8,10 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,1 Hz), 7,06 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{22}N_7O_3S$: 476,1505, rasta 476,1529. Antrasis produktas buvo išskirtas iš preparatinės HPLC ir sumaišytas su aukščiau minėta netirpia kieta medžiaga gryninimui per silikagelį (10 % MeOH/$CHCl_3$). Šis negrynas amidas suspenduojamas toluene ir nufiltruojamas. Taip gauta balta kieta medžiaga yra norimas amidas (52 mg, 11 %), ^{1}H BMR (DMSO) δ: 11,33 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{21}N_6O_4S$: 477,1345, rasta 477,1350.

116 pavyzdys

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas (150 mg) ištirpinamas bevandeniame CH_3OH ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Per jį 15 min. burbuliukais leidžiamas sausas HCl. Gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 18 val. Mišinys sukoncentruojamas vakuume. MSGMS $(M+H)^+$ = 489 $C_{25}H_{23}N_5O_4S_1$. 50 mg šios medžiagos ištirpinama 10 ml bevandenio CH_3OH. Pridedama hidrazino (0,10 ml), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Šis mišinys sukoncentruojamas vakuume. Gryninama HPLC metodu ir gaunama 2,5 mg (98 % grynumas pagal HPLC). DSGMS: $C_{28}H_{31}N_7O_3S_1$ $(M+H)^+$ išskaičiuota 490,162947, rasta 490,164868. ^1H BMR (CD_3OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 6,64-7,85 (m, 7H), 8,085 (d, 1H, J = 8,06 Hz).

117 pavyzdys

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

3-[4-(2-N-butilaminosulfonil)fenil)aminofenil-3-metil-5-karboksipirazol)-cianofenilas (1,0 g) ištirpinamas bevandeniame CH_3OH, ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Per jį 15 min. burbuliukais leidžiamas sausas HCl. Gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 18 val. Mišinys sukoncentruojamas vakuume. MSGMS $(M+H)^+$ = 489 $C_{25}H_{23}N_5O_4S_1$. 300 mg šios medžiagos ištirpinama 10 ml bevandenio CH_3OH. Pridedama hidrazino (0,023 ml) ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Šis mišinys sukoncentruojamas vakuume. Gryninama HPLC metodu ir gaunama 23 mg (98 % grynumas pagal HPLC). DSGMS: $C_{24}H_{23}N_7O_3S_1$ $(M+H)^+$ išskaičiuota 546,228735, rasta 546,228088. ^1H BMR (CD_3OD) δ: 2,38

(s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,495 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 7,59-7,86 (m, 7H), 8,08 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

118 pavyzdys

1-(3-(N-metil-N-hidroksiamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

3-[4-(2-(*t*-butilaminosulfonil)fenil)aminofenil-3-metil-5-karboksipirazol)-cianofenilas (300 mg) ištirpinamas/suspenduojamas 25 ml CH_3OH. Pridedama trietilamino (0,098 ml) kartu su N,N-metilhidroksilamino hidrochloridu (0,048 g). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 15 val. Mišinys sukoncentruojamas vakuume. Gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 10 % CH_3OH/CH_2Cl_2 ir gaunama 360 mg produkto. DSGMS: $C_{29}H_{32}N_6O_4S_1$ $(M+H)^+$ išskaičiuota 561,228401, rasta 561,22987. ^1H BMR (CD_3OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 3,53 (t, 1H, J = 8,06 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,06 Hz), 7,70-7,78 (m, 4H), 8,085 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

119 pavyzdys

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-(N-metil-N-hidroksiamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-n-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (300 mg) ištirpinamas acto rūgštyje (25 ml). Pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (0,106 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 35 min. Pridedama 10 % Pd/C (300 mg), ir reakcijos indas patalpinamas į Parr'o purtyklę (344,7 kPa H_2) 17 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir koncentruojamas vakuume. Išgryninus HPLC metodu, gaunama 33 mg (97 % grynumas pagal HPLC). DSGMS: $C_{29}H_{32}N_6O_3S_1$ $(M+H)^+$ išskaičiuota 545,233486, rasta 545,233079. ^1H BMR (CD_3OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,94

(s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,425 (d, 2H, J = 8,42 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,685 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,085 (d, 1H, J = 7,70 Hz).

120 pavyzdys

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3'-(N-metil-N-hidroksiamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-n-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (347 mg) ištirpinamas trifluoracto rūgštyje (10 ml) ir maišoma 50 °C temperatūroje 1 val. Mišinys sukoncentruojamas vakuume (346 mg). MSGMS $C_{25}H_{24}N_6O_4S_1$ $(M+H)^+$ = 505. Ši medžiaga ištirpinama acto rūgštyje (100 ml). Pridedama trifluoracto rūgšties anhidrido (0,116 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 35 min. Pridedama 10 % Pd/C (300 mg), ir reakcijos indas patalpinamas į Parr'o purtyklę (344,7 kPa H_2) 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir koncentruojamas vakuume. Išgryninus HPLC metodu, gaunama 80 mg (98 % grynumas pagal HPLC). DSGMS: $C_{25}H_{24}N_6O_3S_1$ $(M+H)^+$ išskaičiuota 489,172971, rasta 489,172971. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 2,38 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,395 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,57-7,68 (m, 6H), 8,085 (d, 1H, J = 7,47 Hz).

121 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 8,40-6,95 (m, 11H), 9,25 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS(ESI) 464,17 $(M+H)^+$.

122 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolas

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 8,40-7,39 (m, 11H), 11,55 (s, 1H). MS(ESI) 465,11 $(M+H)^+$.

123 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 8,40-7,49 (m, 11H), 9,5 (s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS (ESI) 453,20 $(M+H)^+$.

124 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromfen-1-il)aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 8,20-7,55 (m, 11H), 9,20 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS (ESI) 386,03 $(M+H)^+$.

125 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolas

Šis junginys (bespalviai kristalai) pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką ir gryninimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 8,40-7,50 (m, 11H), 11,60 (s, 1H). MS (ESI) 454,12 $(M+H)^+$.

126 pavyzdys

5-(3-amidinofenil)-1-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)metil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: N-(4-bromfenilmetil)-3-cianobenzamido gavimas

4-Brombenzilamino HCl (3,36 g, 15,1 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (100 ml). Pridedama trietilamino (8,4 ml, 60 mmol), o po to 3-cianobenzilchlorido (2,50 g, 15,1 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Jis praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. CH_2Cl_2 tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, ir sukoncentravus gaunama 3,5 g norimo produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 4,6 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,20-8,20 (m, 8H); MS (DCI-NH_3) 315 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-(4-Bromfenilmetil)-5-(3-cianofenil)tetrazolo gavimas

A dalies medžiaga (3,2 g, 10 mmol) ištirpinama CH_3CN (100 ml) ir pridedama NaN_3 (0,7 g, 10 mmol). Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir pridedama trifio anhidrido (1,7 ml, 10 mmol). Po to ledo vonia nuimama ir maišoma kambario temperatūroje N_2 atmosferoje per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Jis džiovinamas $MgSO_4$, koncentruojamas ir chromatografuojamas per silikagelį (CH_2Cl_2); gaunama 2,0 g norimo produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 5,60 (s, 2H), 7,05-7,90 (m, 8H); MS (NH_3-Cl) 342 $(M+H)^+$.

C dalis: 5-(3-Cianofenil)-1-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)metiltetrazolo gavimas

B dalies medžiaga (0,36 g, 1,06 mmol) ir 2-trifluormetilfenilboro rūgštis (0,24 g, 1,26 mmol) ištirpinamos benzene (30 ml). Mišinys maišomas

kambario temperatūroje burbuliukais leidžiant N_2 30 min. Po to pridedama K_2CO_3 (2 ml 2M, 4 mmol), tetrabutilamonio bromido (50 mg, 0,15 mmol) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (200 mg, 0,17 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 4 val. Tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, koncentruojamas ir liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuuojama CH_2Cl_2); gaunama 0,41 g norimo produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 5,70 (s, 2H), 7,10-7,85 (m, 12H); MS (NH_3-Cl) 406,1 $(M+H)^+$.

D dalis: 5-(3-Amidinofenil)-1-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)metil]-tetrazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

C dalies medžiaga ištirpinama 10 ml bevandenio $CHCl_3$ ir 10 ml bevandenio CH_3OH. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir per jį burbuliukais leidžiamos HCl dujos, kol tirpalas įsisotina. Reakcijos mišinys sandariai uždaromas ir laikomas 0 °C temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas, ir kieta medžiaga džiovinama vakuume. Gauta kieta medžiaga vėl ištirpinama 20 ml bevandenio CH_3OH ir pridedama amonio acetato (0,77 g, 10 ekv.). Mišinys uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama CH_3CN/H_2O/TFA ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu gaunama 150,0 mg norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 5,95 (s, 1H), 7,19-8,20 (m, 12H), 9,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H); MS (ESI) 423,17 $(M+H)^+$.

127 pavyzdys

1-[(3-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-[(3-cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Į etil-3-metilpirazol-5-karboksilato (2,0 g, 13,0 mmol) tirpalą 50 ml dimetilformamido pridedama 3-cianobenzilbromido (2,54 g, 13,0 mmol) ir kalio jodido (6,46 g, 38,9 mmol). Gautas mišinys maišomas 65 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario

temperatūros, praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu vandeniniu natrio tiosulfatu (2 kartus) ir sočiu NaCl tirpalu (2 kartus), džiovinamas ($MgSO_4$ ir koncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 2,5 g (71 %) norimo junginio. MS (ESI) 270 $(M+H)^+$.

B dalis: 1-[(3-Cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(3-cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilato (2,37 g, 8,80 mmol) tirpalą 20 ml metanolio ir 20 ml vandens pridedama natrio hidroksido (0,70 g, 17,6 mmol), ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 16 val. Mišinys parūgštinamas 10 % vandenine HCl, praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu (2 kartus), džiovinamas ($MgSO_4$), ir sukoncentravus vakuume gaunamas norimas junginys (1,9 g, 90 %), kuris naudojamas be papildomo gryninimo. MS (ESI) 242 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-[(3-Cianofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 1-[(3-cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilato (1,80 g, 7,46 mmol) tirpalą 20 ml dimetilformamido pridedama (2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (2,50 g, 8,21 mmol), benzotriazol-1-iloksi-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato (BOP reagentas, 4,95 g, 11,19 mmol) ir trietilamino (1,13 g, 11,19 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros, po to jis praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu (4 kartus), džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 heksanais:etilacetatu) ir gaunama 1,9 g (49 %) norimo junginio. MS (ESI) 528 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-[(3-Amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

į 1-[(3-cianofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1.1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (1,77 g, 3,35 mmol) tirpalą 40 ml metilacetato pridedama bevandenio metanolio (1,36 ml, 33,5 mmol). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Po to per šį tirpalą 15 min. burbuliukais leidžiamos sausos HCl dujos. Tirpalas užkemšamas ir maišomas per naktį kambario temperatūroje. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana džiovinama giliame vakuume 1 val. Po to liekana ištirpinama 100 ml bevandenio metanolio. Pridedama amonio karbonato (1,93 g, 20,21 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu); gaunamas norimas junginys, kuris yra balti milteliai. MS (ESI) 489 $(M+H)^+$.

128 pavyzdys

1-[(4-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-[(4-cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Etilo 3-metilpirazol-5-karboksilatas (2,50 g, 16,21mmol) veikiamas 4-cianobenzilbromidu (3,18 g, 16,21 mmol) ir kalio jodidu (8,07 g, 48,65 mmol) ir gaunama 3,1 g (70 %) norimo produkto. MS (ESI) 270 $(M+H)^+$.

B dalis: 5-Karboksi-1-[(4-cianofenil)metil]-3-metilpirazolo gavimas

Etilo 1-[(4-cianofenil)metil]-3-metilpirazol-5-karboksilatas (2,96 g, 10,99 mmol) paverčiamas 2,4 g (91 %) norimo junginio pagal anksčiau aprašytą metodiką; MS (ESI) 242 $(M+H)^+$.

C dalis: 1-[(4-Cianofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1.1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

5-Karboksi-1-[(4-cianofenil)metil]-3-metilpirazolas (2,29 g, 9,49 mmol) paverčiamas 2,0 g (40 %) norimo junginio pagal anksčiau aprašytą metodiką; MS (ESI) 528 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-[(4-Amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

1-[(4-Cianofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1.1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (0,78 g, 1,47 mmol) paverčiamas norimu junginiu pagal anksčiau aprašytą metodiką; MS (ESI) 489 $(M+H)^+$.

129 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 3-Fluorbenzonitrilas (4,84 g, 40 mmol) kaitinamas su imidazolu (2,72 g, 40 mmol), esant K_2CO_3, DMF 100 °C temperatūroje 8 val., ir kiekybine išeiga gaunamas kopuliuotas produktas, kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); MSGMS: 170 $(M+H)^+$.

B dalis: A dalies produktas (1,52 g, 9 mmol) lėtai veikiamas n-BuLi (1,6 M, 6,3 ml) THF (60 ml) -78 °C temperatūroje 40 min., po to toje pačioje temperatūroje lėtai skaldoma chlormetilformiatu (942 mg, 10 mmol). Gautas mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 2 val., po to sušildomas iki kambario temperatūros. Po to jis supilamas į vandens ir etilacetato mišinį. Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus etilacetatą, liekana gryninama chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą etilacetatu ir metileno chloridu (1:1), ir gaunamas 2-imidazolilfeniletilesterio darinys (1,33 g, 65 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); MSGMS: 228 $(M+H)^+$.

C dalis: Į maišomą 4-[(o-SO_2tBu)-fenil]anilino (304 mg, 1 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (20 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama trimetilaliuminio (2M heksane, 1 ml), ir gautas mišinys sušildomas iki kambario temperatūros per

15 min. Sulašinamas B dalies produkto tirpalas CH_2Cl_2 (5 ml), ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Šis mišinys skaldomas vandeniu, praskiedžiamas etilacetatu ir nufiltruojamas per celitą. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus etilacetatą, liekana gryninama chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą etilacetatu ir metileno chloridu (1:1), ir gaunamas kopuliuotas produktas (260 mg, 52 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H); MSGMS: 500,1 $(M+H)^+$.

D dalis: Norimas produktas (120 mg, 50 %) gaunamas panaudojant standartines Pinner'io amidino gavimo ir gryninimo metodikas; ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); ESMS: 461 $(M+H)^+$.

130 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolas

Etil-1-(3-cianofenil)-4-metil-imidazolil-2-karboksilatas buvo pagamintas pagal aukščiau aprašytą standartinę kopuliavimo metodiką. Šis junginys buvo kopuliuojamas standartinėmis Weinreb'o sąlygomis (trimetilaliuminis), toliau veikiamas pagal Pinner'io amidino reakcijų metodikas, gryninamas įprastais metodais ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,72 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (td,

J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C BMR (CDC_3OD) δ: 167,73, 158,04, 143,04, 141,49, 140,47, 139,62, 138,64, 137,53, 133,65, 133,45, 132,93, 132,76, 132,35, 131,25, 130,55, 129,09, 128,74, 128,63, 126,69, 120,87, 13,27; ESMS: m/z 475,19 (M+H, 100) DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{23}N_6O_3S_1$ 475,1552, rasta 475,1548.

131 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-chlor-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolas

Etil-1-(3-cianofenil)-4-metil-imidazolil-2-karboksilato chlorinimas NCS, virinant su grįžtamu šaldytuvu anglies tetrachloride, duoda 5-chlorimidazolo darinį, kuris po to veikiamas pagal Pinner'io amidino reakcijų metodikas, gryninamas įprastais metodais ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai (145 mg, 34,8 %). ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); ^{13}C BMR (CDC_3OD) δ: 167,63, 157,41, 143,05, 141,47, 139,26, 138,46, 138,32, 137,59, 135,51, 134,27, 133,63, 132,91, 131,48, 131,22, 130,84, 129,98, 128,74, 128,61, 128,43, 120,98, 12,22; ESMS: m/z 509,1 (M+H, 100) DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{22}ClN_6O_3S_1$ 509,1163, rasta 509,1172.

132 pavyzdys

5-(3-amidinofenil)-2-metil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolas

A dalis: Etil-2-metil-4-(3'-ciano)fenil-5-karboksilatas 20 % išeiga pagaminamas reaguojant etil-2-brom-(3-ciano)benzoilacetatui ir amonio acetatui acto rūgštyje. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,03 (pl.s, 1H), 8,25 (pl.s, 1H),

8,17 (pl.d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,30 (kv, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (t, 3H) m.d.; amoniako CI masių spektras 272 (M+H, 100).

B dalis: A dalies produkto Weinreb'o kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-1-aminobifenilu ir trimetilaliuminiu duoda norimą kopuliuotą produktą, kuris po to veikiamas pagal Pinner'io amidino reakcijų metodikas, gryninamas įprastais metodais ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,29 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (pl.s, 2H), 7,61 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 2,53 (pl.s, 3H); ESMS: m/z 475,1 (M+H, 100) $C_{24}H_{22}N_6O_3S_1$.

133 ir 134 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolas ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)aminokarbonil]pirazolas

A dalis: N-(4-nitrofenil)benzimidazolo gavimas

Pagaminama 1,26 g 4-bromnitrobenzeno ir 0,74 g benzimidazolo suspensija 50 ml bevandenio dimetilfomamido. Į reakcijos mišinį pridedama 0,94 g kalio karbonato. Reakcijos mišinys šildomas 80 °C temperatūroje 72 val. Mišinys praskiedžiamas 100 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 kartus 50 ml etilacetato porcijomis. Ekstraktai sumaišomi ir džiovinami. Nufiltravus ir gautas organines medžiagas sukoncentravus vakuume, gaunamas negrynas produktas. MSGMS (NH_3-CI): 240 (M+H, 100); ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,50 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (sudėtingas, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (sudėtingas, 1H), 7,42 (sudėtingas, 2H).

B dalis: N-(4-aminofenil)benzimidazolo gavimas

Pagaminama 0,6 g negryninto N-(4-nitrofenil)benzimidazolo ir katalitinio kiekio 10 % paladžio ant anglies suspensija 20 ml metanolio.

Reakcijos mišinys patalpinamas į 1 atmosferos slėgio vandenilio dujas ir maišoma 15 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per 25,4 mm celito sluoksnelį, ir filtratą sukoncentravus vakuume gaunamas negrynas produktas. MSGMS (NH_3-Cl): 210 (M+H, 100); ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,25 (s, 1H), 7,83 (sudėtingas, 1H), 7,60 (sudėtingas, 1H), 7,47 (sudėtingas, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (d, 2H).

C dalis: N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)amino-karbonil]pirazolo gavimas

Į 0,16 g N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties ir 2 ml dichlormetano pridedama 0,07 ml oksalilo chlorido ir 2 lašai DMF. Reakcija vykdoma per naktį. Sukoncentravus reakcijos mišinį ir liekaną palaikius giliame vakuume, gaunamas negrynas chloranhidridas, kuris po to kopuliuojamas su B dalies produktu standartinėmis sąlygomis ir gaunamas negrynas N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-benzimidazol-1-il)fen-1-il)amino-karbonil]pirazolas. MSGMS (ESI): 419 (M+H, 20), 210 $(M+2H)^{++}$.

D dalis: N-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

C dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą 0,24 g negryno benzonitrilo po standartinio gryninimo HPLC metodu paverčiama į 0,02 g benzamidino bis-TFA druskos; MSGMS (ES+): 436,21 (M+H), DSGMS (FAB): išskaičiuota: 436,188584, nustatyta masė 436,191317; ir 0,003 g benzamido; MSGMS (ES+): 437 (M+H), 459 (M+Na); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 437,172599, nustatyta masė 437,173670. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,76 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (sudėtingas, 3H), 7,64 (sudėtingas, 4H), 7,32 (sudėtingas, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

135 ir 136 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolas ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminokarbonil]pirazolas

A dalis: N-(4-nitrofenil)-2-metilimidazolo gavimas

2-Metilimidazolas (1,04 g) šaldant veikiamas 0,56 g 60 % natrio hidrido suspensijos alyvoje 60 ml DMF. Po 0,33 val. per 0,5 val. pridedamos trys porcijos 4-bromnitrobenzeno. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma per naktį. Mišinys praskiedžiamas 100 ml 1,0 M HCl tirpalo ir ekstrahuojamas etilacetatu tris kartus po 30 ml. Ekstraktai sumaišomi ir džiovinami magnio sulfatu. Gautos organinės medžiagos sukoncentruojamos vakuume. Išgryninus negryną medžiagą standartiniais chromatografiniais metodais, gaunamas grynas produktas, kuris yra kristalinė kieta medžiaga. MSGMS (NH_3-Cl): 204 (M+H, 100); ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,40 (sd 12), 7,50 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

B dalis: 1-(4-Aminofenil)-2-metilimidazolo gavimas

N-(4-nitrofenil)-2-metilimidazolas (0,47g) veikiamas katalitiniu kiekiu 10 % paladžio ant anglies 15 ml metanolio. Reakcijos mišinys patalpinamas į vandenilio atmosferą, maišomas 3 val., po to perleidžiamas per 25,4 mm celito sluoksnelį. Gautą filtratą sukoncentravus vakuume gaunamas norimas junginys. MSGMS (NH_3-Cl): 174 (M+H, 100); ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ:7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

C dalis: N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)amino-karbonil]pirazolo gavimas

Į 0,24 g N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties ir 20 ml dichlormetano pridedama 0,14 ml oksalilo chlorido ir 2 lašai DMF. Reakcija vykdoma per naktį. Sukoncentravus reakcijos mišinį ir liekaną palaikius giliame vakuume, gaunamas negrynas chloranhidridas, kuris po to kopuliuojamas su B dalies produktu standartinėmis sąlygomis ir gaunamas norimas junginys, išskiriamas hidrochlorido druskos pavidalu. MSGMS (ESI):

383 (M+H, 100). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

D dalis: 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)amino-karbonil]pirazolo ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)-fenil)aminokarbonil]pirazolo gavimas

N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolas paverčiamas atitinkamu benzamidinu pagal pagal Pinner'io sintezę ir amidininimą laipsniškai veikiant imidatą amonio karbonatu. Po to negryna medžiaga gryninama standartiniu HPLC metodu, ir gaunamas benzamidinas, kuris po liofilizavimo yra balta kieta medžiaga. MSGMS (ES+): 400 (M+H, 100); DSGMS: išskaičiuota 400,188584, nustatyta masė: 400,188113; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,30 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Gryninimo metu kaip pašalinis produktas buvo išskirtas atitinkamas benzamidas. MSGMS (ES+): 401 (M+H); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota 401,172599, nustatyta masė: 401,170225; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,77 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (sudėtingas, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

137 pavyzdys
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-il)-fenil]aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazolil)fenil]amino-karbonil]pirazolas

Standartiniu metodu gaunamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,18 g prekybinio 4-(1-N-1,2,4-triazol)anilino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazol-1-il)-fenil]aminokarbonil]pirazolas. Negryna medžiaga

perkristalinama iš 2:1 metileno chlorido ir metanolio mišinio, ir gaunamas produktas, kuris yra balta kieta medžiaga. MSGMS (NH_3-Cl): 370 (M+H); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (sudėtingas, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazolil)fenil]-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą 0,13 g benzonitrilo po standartinio gryninimo HPLC metodu paverčiama į benzamidino bis-TFA druską; MSGMS (ES+): 387 (M+H), DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 387,168182, nustatyta masė 387,166790; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,70 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

138 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)-pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,19 g prekybinio 4-cikloheksilanilino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)pirazolas. MSGMS (NH_3-Cl): 385 (M+H), 402 (M+ NH_4); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (sudėtingas, 5H), 1,13 (sudėtingas, 5H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil)-pirazolo gavimas

A dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas paverčiamas benzamidino TFA druska. Negrynas produktas gryninamas standartiniu HPLC metodu. MSGMS (ES+): 402

(M+H), DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 402,229386, nustatyta masė 402,227504; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,30 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,07 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71 (sudėtingas, 5H), 1,32 (sudėtingas, 5H).

139 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,19 g prekybinio 4-aminobifenilo, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]pirazolas. MSGMS (NH_3-CI): 379 (M+H), 396 (M+NH_4); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 396,182436, nustatyta masė 396,181736; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (sudėtingas, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]-pirazolo gavimas

A dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas paverčiamas benzamidino TFA druska. Negrynas produktas gryninamas standartiniu HPLC metodu. MSGMS (ES+): 396 (M+H); DSGMS (NH_3-CI):: išskaičiuota: 396,181736, nustatyta masė 396,182436; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,60 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,80 (sudėtingas, 5H), 7,61 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

140 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminokarbonil)-pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,26 g prekybinio 4-morfolinanilino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'morfolinofenil)-aminokarbonil]pirazolas. MSGMS (NH_3-Cl): 388 (M+H), ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,30 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (t, 6H), 7,49 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 2,25 (s, 3H).

B dalis: A dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas paverčiamas benzamidino bis-TFA druska. Negrynas produktas gryninamas standartiniu HPLC metodu. MSGMS (ES+): 405 (M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 405,203899, nustatyta masė 405,201545; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,80 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 2,29 (s, 3H.

141 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 4-(2-Trifluormetiltetrazolil)nitrobenzeno gavimas

3,0 g prekybinio 4-nitroanilino trifluormetilacetilinama, esant trifluoracto rūgšties anhidridui, ir gaunamas negrynas N-trifluoracetil-4-nitroanilinas. MSGMS (NH_3-Cl): 252 (M+NH_4); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 11,75 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,92 (d, 2H). Po to negryna medžiaga veikiama trifenilfosfinu anglies tetrachloride, ir gaunamas chloriminas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,35 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). Negrynas chloriminas ciklizuojamas į 4-(2-trifluormetiltetrazol)nitrobenzeną natrio azidu acetonitrile. ^{1}H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,54 (d, 2H), 7,80 (d, 2H). Negrynas 2-trifluormetiltetrazolanilinas trinamas ir gaunamas pusiau grynas produktas,

kuris katalitiškai redukuojamas iki anilino 10 % paladžiu ant anglies. MSGMS (NH_3-Cl): 230 (M+H), 247 (M+NH_4); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 7,256 (d, 2H), 6,65 (d, 2H).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,49 g 4-(2-trifluormetiltetrazol)anilino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-(2-trifluormetiltetrazol-1-il)fenil)aminokarbonil)pirazolas. MSGMS (NH_3-Cl): 439 (M+H), 461 (M+Na)$^+$, 877 (2 M+H), 899 (2 M+Na); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

B dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas, išgryninus HPLC metodu, paverčiamas benzamidino TFA druska. MSGMS (ES+): 456 (M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 456,150816, nustatyta masė 456,150428; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,92 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 7,90 (sudėtingas, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,67 (sudėtingas, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

142 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolas

0,06 g 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-(2-trifluormetil)tetrazolil)fenil)-aminokarbonil)pirazolo veikiama 10 % paladžiu ant anglies TFA/metanolyje vandenilio atmosferoje. Po kelių valandų reakcijos mišinys nufiltruojamas per 25,4 mm celito sluoksnelį. Filtratas sukoncentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus liekaną standartiniu HPLC metodu gaunamas norimas junginys.

MSGMS (NH_4-Cl): 443 (M+H); DSGMS (NH_4-Cl): išskaičiuota: 443,155567 nustatyta masė 443,155567; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,90 (s, 1H), 8,20 (pl.s, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (sudėtingas, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

143 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((4'-(N,N-dimetilamino)karbonilamino)fen-1'-il)aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 4-((N,N-dimetilamino)karbonilamino)-1-nitrobenzeno gavimas

1,56 g 4-nitroanilino 0 °C temperatūroje veikiama 0,50 g natrio hidrido 60 % alyvos dispersijos DMF. Po 20 min. sulašinama 1,04 ml N,N-dimetilkarbamilchlorido. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma per naktį. Reakcijos mišinys supilamas į 150 ml ledinio vandens. Palaikoma 1 val. Vakuminio filtravimo būdu atskiriamos nuosėdos. MSGMS (NH_3-Cl): 210 (M+H), 227 (M+NH_4); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 2,91 (s, 6H).

B dalis: 1-Amino-4-((N,N-dimetilamino)karbonilamino)benzeno gavimas

1,66 g 4-N,N-dimetilkarbamidnitrobenzenas veikiamas katalitiniu kiekiu 10 % paladžio ant anglies metanolyje, esant 241,3 kPa vandenilio slėgiui, 1 val. Praleidus per 25,4 mm celito sluoksnelį, sukoncentravus filtratą ir liekaną palaikius giliame vakuume, gaunama kieta medžiaga. MSGMS (NH_3-Cl): 18 (M+H).

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-((N,N-dimetilamino)-karbonilamino)fen-1'-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

0,37 g 4-N,N-dimetilkarbamidanilino kopuliuojama su 0,46 g N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido pagal standartinę DMAP kopuliavimo metodiką dichlormetane. Reakcijai katalizuoti pridedama keletas lašų DMF. N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties chloranhidridas pagaminamas pagal anksčiau aprašytą metodiką. Norimas

produktas gryninamas pagal standartines gryninimo metodikas. MSGMS (ES+): 389 (M+H), 411 $(M+Na)^+$, 777 (2M+H) 7,99 (2M+Na); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,29 (s, 3H.

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((N,N-dimetilamino)-karbonilamino)fen-1'-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

C dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas, išgryninus HPLC metodu, paverčiamas benzamidino TFA druska. MSGMS (ES+): 406 (M+H), 811 (H+-dimeras); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 406,199148 nustatyta masė 406,198887; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,37 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (s,1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).

144 ir 145 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)-aminokarbonil]pirazolas (144 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminokarbonil]pirazolas (145 pavyzdys)

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,24 g prekybinio N,N-dietil-1,4-fenilendiamino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-N,N-dietilaminoanilin)aminokarbonil)pirazolas. MSGMS (NH_3-Cl): 374 (M+H), 747 (2M+H); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (t, 6H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą 0,24 g negryno benzonitrilo, išgryninus HPLC metodu, paverčiama 0,256 g benzamidino bis-TFA druskos. MSGMS (ES+): 391 (M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 391,224635 nustatyta masė 391,224109. Gryninant HPLC metodu taip pat išskiriama 0,017 g benzamido. MSGMS (ESI+): 392 (M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 392,208650 nustatyta masė 392,207700.

146 ir 147 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolas (146 pavyzdys) ir 1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil]pirazolas (147 pavyzdys)

A dalis: 4-N-formilaminonitrobenzeno gavimas

0,69 g 4-aminonitrobenzeno 0 °C temperatūroje veikiama acto-skruzdžių rūgščių anhidridu THF. Po to reakcijos mišinys šildomas 55 °C temperatūroje 2 val. Sumažintame slėgyje sukoncentravus mišinį ir liekaną palaikius giliame vakuume gaunamas negrynas produktas. MSGMS (NH_3-Cl): 184 ($M+NH_4$).

B dalis: 4-(1-Tetrazolil)nitrobenzeno gavimas

Pagaminamas aukščiau aprašyto junginio, 2,63 g trifenilfosfino, 1,15 g TMS azido ir 1,75 g DEAD reagento tirpalas THF. Pamaišoma 24 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Išdžiovinus ir sukoncentravus organinius ekstraktus gaunamas negrynas produktas, kuris gryninamas pagal standartines chromatografijos metodikas. MSGMS (NH_3-Cl): 209 ($M+NH_4$); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).

C dalis: 4-(1-Tetrazolilanilino gavimas)

4-(1-Tetrazolil)nitrobenzenas veikiamas 10 % paladžiu ant anglies metanolyje ir laikomas, esant 275,8 kPa vandenilio slėgiui, 2 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per 25,4 mm celito sluoksnelį, ir sukoncentravus filtratą gaunamas negrynas produktas. MSGMS (NH_3-Cl): 162 (M+H), 179 (M+NH_4); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,67 (d, 2H).

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,26 g 4-(1-tetrazolil)anilino, panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą; gaunamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)amino-karbonil]pirazolas. Ši negryninta medžiaga naudojama tolimesnėje stadijoje.

E dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

D dalyje gauto benzonitrilo standartine transformacija per etilimidatą negrynas benzonitrilas, išgryninus HPLC metodu, paverčiamas 0,014 g benzamidino TFA druskos. MSGMS (ES+): 388 (M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 388,163431, nustatyta masė 388,165343. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,79 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,40 (pl.s, 2H), 8,99 (pl.s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,31 (s, 3H). Gryninant HPLC metodu taip pat išskiriama 0,007 g benzamido. MSGMS (ESI+): 799 (2M+Na), 777 (2M+H); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota: 389,147447, nustatyta masė 389,149952; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,77 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

148, 149 ir 150 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolas, 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-

butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolas ir 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartiniu metodu generuojamas pirazolo rūgšties chloranhidridas ir kopuliuojamas su 0,23 g 4-(N-boc-piperazin)anilinu (kuris nesunkiai gaunamas iš prekybinio 1-(4-nitrofenil)piperazino), panaudojant standartinį DMAP kopuliavimą ir gaunamas negrynas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolas. Šis produktas gryninamas pagal standartines chromatografines metodikas. MSGMS (NH_3-Cl): 487 (M+H); ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,41 (sudėtingas, 4H), 3,01 (sudėtingas, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

B dalis: 1-(3-Amidoksimfenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonil-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo gavimas

0,29 g 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo veikiama 0,15 g hidroksilamino hidrochlorido ir 0,11 g natrio karbonato etanolio/vandens mišinyje. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Apdorojus reakcijos mišinį ir išekstrahavus vandenines frakcijas, išdžiovinus gautą organinį sluoksnį ir sukoncentravus vakuume, gaunamas negrynas amidoksimas.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonil-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo ir 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Negrynas amidoksimas veikiamas acto rūgštimi ir acto rūgšties anhidridu 0,5 val. Į reakcijos mišinį pridedamas katalitinis kiekis 10 % paladžio ant anglies, ir mišinys patalpinamas į Parr'o hidrogenizatorių, esant 344,7 kPa slėgiui, 4 val. Perleidžiama per 25,4 mm celito sluoksnelį, ir

sukoncentravus filtratą gaunamas negrynas benzamidinas. Gryninama pagal standartinę HPLC metodiką. N-acetil-junginio MSGMS (ES+): 446 (M+H, 100); DSGMS (FAB+): išskaičiuota: 446,230448, nustatyta masė 446,231327. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,33 (s, 1H), 9,39 (pl.s, 2H), 9,04 (pl.s, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolas išskirtas kaip pašalinis produktas prie N-boc-junginio. MSGMS (ES+): 504 (M+H); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 504,272313, nustatyta masė 504,272536; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,34 (s, 1H), 9,38 (pl.s, 2H), 9,05 (pl.s, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-piperazin-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

0,043 g 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*tret*-butiloksikarbonil-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo veikiama TFA kambario temperatūroje 3 val. Sumažintame slėgyje sukoncentravus reakcijos mišinį, gaunamas negrynas produktas. Medžiaga išgryninama standartiniu HPLC metodu. MSGMS (ES+): 404 (M+H); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 404,219884, nustatyta masė 404,221193; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,36 (s, 1H), 9,39 (pl.s, 2H), 9,18 (pl.s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 3,22 (m, 8H), 2,29 (s, 3H).

151 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((4'-cikloheksilfenil)-aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((4'-cikloheksilfenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Pagal standartinę metodiką 0,25 g N-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties paverčiama jos chloranhidridu ir veikiama 0,15 g 4-

cikloheksilanilino, esant DMAP, metileno chloride; apdorojus ir išgryninus pagal standartines chromatografijos metodikas gaunamas norimas junginys. MSGMS (ES+): 461 $(M+Na)^+$, 899 (Na^+-dimeras); ^1H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (sudėtingas, 1H), 1,70 (sudėtingas, 5H), 1,25 (sudėtingas, 5H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((4'-cikloheksilfenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Šis ciano-darinys paverčiamas amidino-dariniu per amidoksimą, kaip aprašyta anksčiau. Amidoksimas redukuojamas į benzamidiną, paverčiant atitinkamu acetatu, panaudojant acto rūgštį/acto rūgšties anhidridą ir katalitinę redukciją su 10 % paladžiu ant anglies, kas taip pat aprašyta anksčiau. Negrynas produktas gryninamas pagal standartinę HPLC metodiką, ir gaunama TFA druska. MSGMS (ES+): 456 (M+H); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 456,199783, nustatyta masė 456,201120; ^1H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,62 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,16 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 2,41 (sudėtingas, 1H), 1,69 (sudėtngas, 5H), 1,25 (sudėtingas, 5H).

152 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Pagal standartinę metodiką N-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgštis paverčiama jos chloranhidridu. 0,30 g šio anhidrido veikiama 0,26 g prekybinio 2-chlor-4-morfolinanilino, esant DMAP, metileno chloride, ir apdorojus ir išgryninus pagal standartines chromatografijos metodikas gaunamas produktas. MSGMS (ES+): 422 (M+H); ^1H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H),

7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (sudėtingas, 1H), 1,70 (sudėtingas, 5H), 1,25 (sudėtingas, 5H).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis ciano-darinys paverčiamas amidino-dariniu per amidoksimą, kaip aprašyta anksčiau. Amidoksimas redukuojamas į benzamidiną, paverčiant atitinkamu acetatu, panaudojant acto rūgštį/acto rūgšties anhidridą ir katalitinę redukciją su 10 % paladžiu ant anglies, kas taip pat aprašyta anksčiau. Negrynas produktas gryninamas pagal standartinę HPLC metodiką, ir gaunama bis-TFA druska. MSGMS (ES+): 439 (M+H); DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota: 439,164927, nustatyta masė 439,163814; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,54 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 2,46 (m, 3H).

153 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etil-N-(3-cianofenil)glicino gavimas

Į 15,11 g (128 mmol) 3-aminobenzonitrilo tirpalą 200 ml DMF N_2 atmosferoje įdedama 23,50 g (141 mmol) etilbromacetato ir 14,95 g (141 mmol) bevandenio natrio karbonato. Mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 5 val., po to atvėsinamas iki kambario temperatūros. Įpilama vandens (500 ml) ir mišinys intensyviai maišomas tol, kol susidaro nuosėdos. Ši kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama 100 ml vandens, po to išdžiovinama vakuume ir gaunama 19,97 g (76 %) norimo junginio, kuris yra geltonai oranžinė kieta medžiaga; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,26 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,53 (pl.s, 1H), 4,03 (kv, 2H), 3,92 (d, 2H), 1,21 (t, 3H).

B dalis: N-(3-cianofenil)glicino gavimas

Į 17,00 g (83,2 mmol) etil-N-(3-cianofenil)glicino tirpalą 100 ml THF N_2 atmosferoje įdedama 3,67 g (87,4 mmol) ličio hidroksido monohidrato 20 ml vandens. Po 15 val. mišinys parūgštinamas koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi iki pH 3, ir susidaro nuosėdos. Ši kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama 100 ml vandens, po to išdžiovinama vakuume ir gaunama 14,15 g (97 %) norimo junginio, kuris yra gelsva kieta medžiaga; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,28 (dt, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,00 (s, 2H).

C dalis: N-(3-cianofenil)-N-nitrozoglicino gavimas

Į N-(3-cianofenil)glicino (14,15 g, 80,3 mmol) suspensiją 65 ml vandens N_2 atmosferoje pridedama natrio nitrito (5,54 g, 80,3 mmol) 15 ml vandens. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val. Tirpalas parūgštinamas koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi iki pH 3, ir susidaro nuosėdos. Ši kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama 50 ml vandens, po to išdžiovinama vakuume ir gaunama 16,06 g (98 %) norimo junginio, kuris yra pilka kieta medžiaga; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 13,22 (pl.s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 4,78 (s, 2H).

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-4-oksi-1,2,3-oksadiazolo gavimas

N-(3-cianofenil)-N-nitrozoglicinas (6,97 g, 34 mmol) ištirpinamas 32 ml acto rūgšties anhidrido ir šildomas 70 °C temperatūroje 5 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, po to supilamas į 200 ml ledinio vandens. Pamaišius 30 min., kad suskiltų acto rūgšties anhidrido perteklius, reakcijos mišinys nufiltruojamas ir gaunama 5,99 g (94 %) baltos kietos medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,7 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).

E dalis: 1-(3-Cianofenil)-4-oksi-5-metiltio-1,2,3-oksadiazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-4-oksi-1,2,3-oksadiazolas (1,48 g, 7,9 mmol) ištirpinamas 30 ml sauso DMSO ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Labai lėtai švirkštu žemiau skysčio paviršiaus N_2 atmosferoje suleidžiamas acetilo chloridas (1,25 g, 15,9 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario

temperatūroje 14 val. Mišinys praskiedžiamas 100 ml Et_2O ir plaunamas 2 kartus po 25 ml sotaus vandeninio $NaHCO_3$. Po to DMSO pašalinimui plaunama 3 kartus po 25 ml vandens. Organiniai ekstraktai džiovinami $MgSO_4$, ir sukoncentravus vakuume gaunama 1,5 g raudonos kietos medžiagos, kuri naudojama be papildomo gryninimo. MS (NH_3-Cl) m/z 234,0 (M+H).

F dalis: Metilo 1-(3-cianofenil)-3-metiltiopirazol-5-karboksilato gavimas

Negrynintas 1-(3-cianofenil)-4-oksi-5-metiltio-1,2,3-oksadiazolas (0,95 g, 3,90 mmol) ir metilpropiolatas (3,28 g, 39,1 mmol) ištirpinami 40 ml CH_2Cl_2 ir kvarcinis reakcijos indas prapučiamas N_2. Reakcijos mišinys apspinduliuojamas Rayonet RPR-100 fotocheminiame reaktoriuje 14 val. Negrynas produktas sukoncentruojamas vakuume, po to chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 20 % EtOAc/heksanuose, ir gaunama 0,34 g (32 %) geltonos kietos medžiagos. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

G dalis: 1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-(metiltio)pirazolo gavimas

4-Amino-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilas (65,7 mg, 0,216 mmol) suspenduojamas 2 ml CH_2Cl_2 ir lėtai švirkštu pridedama 0,51 ml 2M trimetilaliuminio tirpalo heptane. Reakcijos mišinys maišomas 30 min. kambario temperatūroje, po to pridedama metilo 1-(3-cianofenil)-3-metiltiopirazol-5-karboksilato (56,2 mg, 0,206 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 14 val. Aliuminio reagentas suskaldomas atsargiai pridedant 1N HCl iki pH 2. Po to reakcijos mišinys ekstrahuojamas tris kartus po 10 ml CH_2Cl_2. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinami $MgSO_4$ ir nugarinamas tirpiklis. Po chromatografijos per silikagelį, eliuuojamą 30 % EtOAc/heksane, gaunamas norimas produktas (83 mg, 74 %). ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,16 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (pl.s, 1H), 7,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70-

7,46 (m, 8H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

H dalis: 1-(3-Amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-(metiltio)pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-(tiometil)pirazolas (83 mg, 0,15 mmol) ištirpinamas 5 ml metanolio ir 10 ml chloroformo. Reakcijos mišinys atšaldomas ledo vonioje ir 30 min. per jį burbuliukais leidžiamos HCl dujos, kad tirpalas įsisotintų. Mišinys sandariai uždaromas ir maišomas kambario temperatūroje 14 val. Tirpikliai nugarinami vakuume, ir gauta kieta medžiaga naudojama tolimesnėje stadijoje.

Aukščiau gautas imidatas sudedamas į 0,15 g (1,6 mmol) amonio karbonato tirpalą 10 ml metanolio. Mišinys maišomas N_2 atmosferoje 14 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Negrynas benzamidinas gryninamas HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė), eliuuojant 0,5 % TFA tirpalu H_2O/CH_3CN ir gaunama 64 mg (84 %) norimos druskos. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,66 (s, 1H), 9,41 (pl.s, 2H), 8,97 (pl.s, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 7H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,55 (s, 3H). DSGMS 507,1268 (M+H).

154 ir 155 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfinil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska (154 pavyzdys) ir 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska (155 pavyzdys)

Į 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltiopirazolo trifluoracto rūgšties druskos (54 mg, 0,11 mmol) tirpalą 10 ml metanolio pridedama Oksono® (66 mg, 0,11 mol), ir reakcijos mišinys maišomas 14 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Negrynas

sulfoksidas gryninamas HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė), eliuuojant 0,5 % TFA tirpalu H_2O/CH_3CN, ir gaunama 22 mg (38 %) norimos druskos. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,84 (s, 1H), 9,43 (pl.s, 2H), 9,00 (pl.s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 3H), 2,99 (s, 3H); DSGMS: 523,1220 (M+H). Iš kolonėlės buvo išskirtas kitas produktas - sulfonas (28 mg, 47 %). ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,89 (s, 1H), 9,52 (pl.s, 2H), 9,09 (pl.s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 3,45 (s, 3H); DSGMS: 539,1175 (M+H).

156 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-metil]tetrazolas

Šis junginys pagminamas anksčiau aprašytu metodu. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 5,85 (s, 2H), 7,10-8,25 (m, 12H); MS (ESI) 424,14 $(M+H)^+$.

157 pavyzdys

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metil}tetrazolas

Šis junginys pagminamas anksčiau aprašytu metodu. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 5,85 (s, 2H), 7,15-8,25 (m, 12H); MS (ESI) 435,12 $(M+H)^+$.

158 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciklopentiloksifenil)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-Ciklopentiloksianilinas (gautas 4-fluornitrobenzeno mainų reakcijoje su ciklopentanolio anijonu, ir po katalitinės (10 % Pd/C) redukcijos metanolyje) kopuliuojamas pagal standartinę metodiką su chloranhidridu,

gautu iš N1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties, ir gaunamas amido pirmtakas, kuris yra gelsva alyva; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,79 (pl.s, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 6H), 1,60 (pl.m, 2H), 2,30 (m, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 378 (M+H, 100).

B dalis: Norimas junginys (bespalviai kristalai) gaunamas išgryninus (pagal standartines metodikas) produktą, gautą pagal standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,39 (s, 1H), 9,42 (pl.s, 2H), 9,05 (pl.s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,68 (sudėtingas, 3H), 7,71 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84-1,59 (sudėtingas, 8H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 404,2 (M+H, 100).

159 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Standartinis 3-((pirid-2-il)metilamino)anilino [gauto per dvi stadijas (kondensacijos ir redukcijos) iš 3-nitroanilino ir 2-piridilkarboksaldehido), gaunant norimą bis-anilino darinį; ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,58 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,69, 8, 06 Hz, 1H), 6,14 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 4,66 (pl.d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,56 (pl.d, 2H) m.d.; masių spektras (NH_3-Cl) 200 (M+H, 100)]

kopuliavimas su chloranhidridu, gautu iš 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties, duoda kopuliuotą benzonitrilo pirmtaką, kuris po to veikiamas pagal standartinę Pinner'io amidino reakcijų seką, ir gaunamas norimas benzamidinas, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,28 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,58 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 5,49, 6,59 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,31 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 426,1

(M+H, 100); DSGMS: $C_{24}H_{24}N_7O$ 426,204234 (išskaičiuota), 426,201998 (rasta).

160 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: N-(4-nitrofenil)imidazolo gavimas

4-Imidazolnitrobenzenas (5 g) hidrinamas (10 % Pd/C) 200 ml metanolio 20 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnelį, ir nugarinus tirpiklį gaunama 3,99 g negrynos medžiagos, kuri naudojama tiesiogiai tolimesnėje stadijoje. Masių spektras (H_2O-GC/MS): 160 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo gavimas

Po to A dalies produktas kopuliuojamas su 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgštimi, panaudojant aukščiau aprašytą chloranhidrido metodologiją, ir gaunamas norimas amidas, kuris po to gryninamas pagal standartinę atvirkštinių fazių HPLC metodiką, ir gaunama norima medžiaga. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H), 9,35 (pl.s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,60 (sudėtingas, 8H), 7,0 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 369 (M+H, 100); DSGMS: 369,146384 (išskaičiuota), 369,145884 (rasta).

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Po to su B dalies produktu atliekama standartinė Pinner'io amidino reakcijų seka, ir išgryninus HPLC metodu gaunamas norimas benzamidinas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,65 (s, 1H), 9,40 (pl.s, 2H), 9,00 (pl.s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,55 (sudėtingas, 8H), 7,06 (s, 1H), 2,30 (s,

3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 386 (M+H, 100); DSGMS (FAB): 386,172933 (išskaičiuota), 386,173388 (rasta).

161 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-chlorfenil)aminokarbonil]pirazolas

Prekybinio 2-chlor-4-morfolinanilino kopuliavimas su N-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgštimi, panaudojant chloranhidridą, standartinėmis sąlygomis duoda norimą kopuliuotą produktą. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (sudėtingas, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 476 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-trifluormetil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalies ciano-junginys paverčiamas amidino-dariniu per amidoksimą, kaip aprašyta aukščiau. Amidoksimas suredukuojamas į norimą junginį (acto rūgštis/acto rūgšties anhidridas ir katalitinė acetato redukcija 10 % paladžiu ant anglies vandenilio atmosferoje) kaip aprašyta aukščiau. Negrynas produktas gryninamas pagal standartines HPLC metodikas, ir gaunamas norimas junginys bis-TFA druskos pavidalu. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H), 9,41 (pl.s, 2H), 9,09 (pl.s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (sudėtingas, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,69 (sudėtingas, 4H), 2,89 (sudėtingas, 4H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 493 (M+H, 100); DSGMS (FAB+): 493,136662 (išskaičiuota), 493,136951 (rasta).

162 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 4'-Pirolidinokarbonil-3-chlornitrobenzeno gavimas

Į 4-nitro-3-chlorbenzenkarboksirūgšties (1,61 g) tirpalą dichlormetane pridedama N-metilmorfolino (1,93 ml) ir izobutilchlorformiato (1,04 ml), o po to pirolidino (0,67 ml), ir reakcijos mišinys laikomas kambario temperatūroje. Sukoncentravus reakcijos mišinį, apdorojus vandeniu ir išekstrahavus etilacetatu, gaunamas negrynas produktas, kuris naudojamas tiesiogiai tolimesnėje reakcijoje. MSGMS (NH_3-Cl): 255 (M+H).

B dalis: 4'-Pirolidinokarbonil-3-chloranilino gavimas

Negrynintas 4'-pirolidinokarbonil-3-chlornitrobenzenas veikiamas katalitiniu kiekiu 10 % paladžio ant anglies 20 ml metanolio ir patalpinamas į vandenilio atmosferą, esant 68,9 kPa slėgiui, 15 val. Mišinys perleidžiamas per 25,4 mm celito sluoksnelį ir sukoncentruojamas vakuume. Perkristalinus iš metileno chlorido/metanolio, gaunama 1,8 g kristalinio 4'-karboksamido-pirolidin-3-chloranilino. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 16,94 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 1,83 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 8,43, J = 7,69 Hz), 3,36 (t, 2H, J = 6,23, J = 6,95 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 6,22, J = 6,23 Hz), 1,78 (m, 4H) m.d.; masių spektras (NH_3-Cl): 225 (M+H, 100).

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolas

B dalies produkto standartinis kopuliavimas su chloranhidridu, gautu iš 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties, duoda norimą kopuliuotą produktą. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,71 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (m 1H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (m, 4H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 434 (M+Na, 100).

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)-3'-chlorfenil)aminokarbonil]pirazolas

Po to C dalies benzonitrilas paverčiamas norimu benzamidinu aukščiau aprašytomis standartinėmis sąlygomis. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas norimas junginys trifluoracto rūgšties druskos pavidalu. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,04 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 451 (M+H, 100); DSGMS (CI): 451,164788 (rasta), 451,164927 (išskaičiuota).

163 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinokarbonil)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: 4-(N-morfolinokarbonil)-3-chlornitrobenzeno gavimas

Į 4-nitrobenzoilchlorido (2,41 g) tirpalą dichlormetane 0 °C temperatūroje pridedama morfolino (3,40 ml) tirpalo 75 ml metileno chlorido. Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir laikomas 20 val., po to praskiedžiamas vandeniu (100 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu (50 ml), 1,0 M HCl (50 ml), džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukoncentruojamas vakuume. Negryna medžiaga naudojama tolimesnėje stadijoje be papildomo gryninimo. Masių spektras (NH_3-CI): 237 (M+H, 100). Po to aukščiau gautas produktas katalitiškai redukuojamas (10 % paladis ant anglies, 60 ml metanolio, laikoma esant 413,7 kPa vandenilio slėgiui 3 val.), nufiltruojama per celito sluoksnelį, ir nugarinus gaunamas norimas anilino darinys. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 7,09 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 3,54 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,29 (s, 2H) m.d; Masių spektras (NH_3-CI): 207 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfplinokarbonil)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

A dalies produkto standartinis kopuliavimas su chloranhidridu, gautu iš 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties, po įprasto apdorojimo ir

chromatografijos per silikagelio kolonėlę duoda norimą kopuliuotą produktą (alyva). ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,06, J = 8,06 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,42 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,69, J = 8,05 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,06 Hz), 6,98 (s, 1H), 3,28 (d, 8H, J = 6,96 Hz), 2,28 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 438 (M+Na), 416 (M+H, 100).

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfplinokarbonil)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartinė B dalies produkto konversija į benzamidiną ir gryninimas, panaudojant atvirkštinių fazių HPLC metodą, duoda norimą produktą. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 10,66 (s, 1H), 9,38 (pl.s, 2H), 9,04 (pl.s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 9,52 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73-7,62 (sudėtingas, 4H), 7,37 (d, 2H, J = 8,42 Hz), 7,00 (s, 1H), 3,55-3,46 (sudėtingas, 8H); ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 433 (M+H, 100); DSGMS: 433,199045 (rasta), 433,198814 (išskaičiuota).

164 pavyzdys

1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-pirazol-5-ilkarboksirūgštis (0,5 g, 1,8 mmol) kopuliuojama su 4-imidazolilanilinu (0,3 g, 1,8 mmol) standartinėmis sąlygomis, ir išgryninus HPLC metodu gaunama 0,67 g (71 %) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H) m.d.; DSGMS: 423,118119 (išskaičiuota), 423,116015 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{21}H_{13}F_3N_6O$(TFA) C:51,50, H:2,63, N:15,67, rasta C:51,52, H:2,71, N:15,49.

165 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-

3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-imidazol-1-ilfenil)aminokarbonil-3-trifluormetil-pirazolas veikiamas standartinėmis Pinner'io amidino reakcijų sekos sąlygomis, ir išgryninus standartinėmis sąlygomis gaunamas norimas amidinas (79 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97(t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) m.d.; DSGMS: 440,144668 (išskaičiuota), 440,144557 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{21}H_{16}F_3N_7O$ (TFA)2 (H_2O)1: C:43,81, H:2,94, N:14,30, rasta C:43,76, H:2,70, N:13,95.

166 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-metiltetrazolon-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-Nitrobenzenkarboksirūgštis paverčiama 4-nitrofeniltetrazolonu pagal Toselli, M and Zaneratio, P., *J.C.S. Perk. Trans.* **1992**, *1*, 1101 aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,46 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 9,16 Hz, 2H).

B dalis: Į 4-nitrofeniltetrazoloną (0,8 g, 3,9 mmol) DMF (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama jodmetano (0,38 ml) ir 60 % natrio hidrido (0,23 g). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 24 val. Po to reakcija stabdoma vandeniu, ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį ir perkristalinus iš metileno chlorido/heksanų gaunama 0,35 g (41 %) produkto; MS (DCI) m/z 192 $(M+H-NO)^+$, 209 $(M+NH_4-NO)^+$.

C dalis: B dalies nitrojunginys (0,215 g, 0,97 mmol) suhidrinamas, esant 1 atmosferai vandenilio ir katalitiniam kiekiui 10 % paladžio ant anglies, iki anilino. Masių spektras (DCI) m/z 192 $(M+H)^+$, 209 $(M+NH_4)^+$.

D dalis: Pagal standartinę metodiką 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-pirazol-5-ilkarboksirūgštis (0,38 g, 1,4 mmol) kopuliuojama su C dalies anilinu, ir 43 % išeiga gaunamas nitrilas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) m/z = 454,9 $(M+H)^+$, 477 $(M+Na)^+$.

E dalis: D dalies nitrilas veikiamas standartinėmis Pinner'io reakcijos sąlygomis ir 53 % išeiga gaunamas norimas amidinas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,63 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,12 (s, 1,5H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,84 (s, 4H), 7,81 (m, 2H), 3,61 (s, 3H) m.d.; DSGMS: 472,145731 (išskaičiuota), 472,145205 (rasta); analizė: išskaičiuota pagal $C_{20}H_{16}F_3N_9O_2$ (TFA) 1,2: C:44,23, H:2,85, N:20,73, rasta C:44,40, H:2,85, N:20,15.

167 pavyzdys

1-(3'-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]-3-metilpirazolas

Šis amidas išskiriamas iš Pinner'io reakcijos pagal HPLC išskyrimo metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,63 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 2,19, 7,32 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (m+d, J = 7,33 Hz, 3H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,21 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,33 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 497 (M+Na, 100), 433 (M+H).

168 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirolidinometil)fenil)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Standartinis 4-(pirolidinometil)anilino kopuliavimas su chloranhidridu, gautu iš 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-karboksirūgšties, duoda kopuliuotą benzonitrilo pirmtaką, su kuriuo po to atliekama Pinner'io amidino reakcijų seka, ir išgryninus gaunamas norimas produktas (bespalviai kristalai). ^{1}H BMR (DMSO) δ: 10,69 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m,

1H), 7,75-7,68 (m, 4H), 7,48 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 7,04 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,35 (pl., 2H), 3,05 (pl., 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (pl., 2H), 1,85 (pl., 2H) m.d; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 403 (M+H, 100) DSGMS: $C_{23}H_{27}N_6O$ 403,224635 (išskaičiuota), 403,222719 (rasta).

169 pavyzdys

1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

A dalis: Į prekybinį 3-nitrofenilhidrazino hidrochloridą (1,00 g, 5,27 mmol) 15 ml absoliutaus etanolio pridedama 1,1,1-trichlor-4-metoksi-3-penten-2-ono (1,15 g, 5,27 mmol), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 20 % etilacetatu heksanuose. Pirmojoje eliuavimo frakcijoje yra norimas etil-(3-nitrofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas. MS (ES+) 276,1 $(M+H)^+$ (100 %). Šis esteris (110 mg, 0,400 mmol) kopuliuojamas su (2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminu (122 mg, 0,400 mmol), naudojant Weinreb'o trimetilaliuminio metodiką. Po preparatyvinės TLC (eliuentas 50 % etilacetatas/heksanuose) išskiriama 178,2 mg (83 %) 1-(3-nitrofenil)-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1'1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. MS (ES+) 551,24 $(M+NH_4)^+$ (30 %); 556,18 $(M+Na)^+$ (100 %).

B dalis: 170,5 mg (0,320 mmol) B dalies produkto 5 ml trifluoracto rūgšties virinama su grįžtamu šaldytuvu 12 val. Po preparatinės TLC (eliuentas 10 % metanolis/chloroforme) gaunamas 1-(3-nitrofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1'1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. MS (ES+) 478,23 $(M+H)^+$ (30 %); 500,21 $(M+Na)^+$ (100 %). DSGMS (FAB+) $(M+H)^+$: išskaičiuota 478,118516, rasta 478,117673.

C dalis: 64,3 mg (0,135 mmol) B dalies produkto katalitiškai hidrinama (5 % Pd/C etanolyje, esant 1 atm. vandenilio slėgiui), ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,30 (m, 8H), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (m, 3H), 2,33 (s, 3H). MS (ESI+): 448,11 $(M+H)^+$ (35 %); 470,16 $(M+Na)^+$ (100 %). DSGMS (FAB+) $(M+H)^+$: išskaičiuota 448,144337, rasta 448,144965.

170 pavyzdys

1-(2'-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys buvo pagamintas panašiai kaip ir 169 pavyzdžio junginys. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,14-8,03 (m, 2H), 7,58-6,74 (m, 11H), 2,47 (s, 3H). MS (ESI+): 448,12 $(M+H)^+$ (60 %); 470,16 $(M+Na)^+$ (100 %).

171 pavyzdys

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys buvo pagamintas panašiai kaip ir 169 pavyzdžio junginys. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,07-7,23 (m, 8H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 8,43, 2,56 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H). MS (ESI+): 482,0 $(M+H)^+$ (80 %); 484,0 (30 %), 504,0 $(M+Na)^+$ (100 %), 506 (40 %).

172 pavyzdys

1-(3-amino-4'-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys buvo pagamintas panašiai kaip ir 169 pavyzdžio junginys. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,14-8,03 (m, 2H), 7,58-6,74 (m, 11H), 2,47 (s, 3H). MS (ES+): 466,0 $(M+H)^+$ (5 %); 488,0 $(M+Na)^+$ (100 %).

173 pavyzdys

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys buvo pagamintas panašiai kaip ir 169 pavyzdžio junginys. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63-7,31 (m, 7H), 6,89-6,72 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS (ES+): 478,1 $(M+H)^+$ (25 %); 500,0 $(M+Na)^+$ (100 %).

174 pavyzdys

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: <u>1-(3-Nitro-4-chlorfenil)-5-karboetoksitetrazolo gavimas</u>

4-Chlor-3-nitroanilinas (10,36 g, 60 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (100 ml). Pridedama trietilamino (10 ml, 70 mmol), o po to oksalilo chlorido (6,8 ml, 60 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Po to jis praskiedžiamas CH_2Cl_2, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. CH_2Cl_2 tirpalas džiovinamas $MgSO_4$ ir sukoncentruojamas iki gelsvos kietos medžiagos (15,53 g). Šis amidas (5,5 g, 20,2 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. su trifenilfosfino (7,87 g, 30 mmol) tirpalu 100 ml CCl_4. (Prieš pridedant amido, tirpalas pamaišomas 0 °C temperatūroje 15 min.). Reakcijos mišinys atšaldomas ir nufiltruojamos iškritusios nuosėdos. Filtratas sukoncentruojamas iki kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama 100 ml CH_3CN ir pridedama NaN_3 (1,31 g, 1 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama EtOAc, ir tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Džiovinama $MgSO_4$, sukoncentruojama ir po chromatografijos per silikagelį (CH_2Cl_2) gaunama 3,19 g norimo produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 1,35 (t, 3H), 4,42 (kv, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 8,10 (s, 1H). MS (DCI-NH_3) 315 $(M+NH_4)^+$.

B dalis: 1-(3-Nitro-4'-chlorfenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo gavimas

2'-*t*-Butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenilas (1,33 g, 4,37 mmol) ištirpinamas 40 ml bevandenio CH_2Cl_2 ir lėtai pridedama trimetilaliuminio (11 ml 2M tirpalo heptane). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Po to supilamas A dalies medžiagos (1,30 g, 4,37 mmol) tirpalas bevandeniame CH_2Cl_2 (40 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 18 val. Reakcijos mišinys atsargiai skaldomas 1N HCl. Jis praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Po to organinis tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, koncentruojamas, ir po chromatografijos per silikagelį (CH_2Cl_2) gaunama 1,5 g norimo produkto. MS (ESI) 554,1 $(M-H)^+$.

C dalis: 1-(3-Nitro-4-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo gavimas

B dalies medžiaga (1,5 g, 2,7 mmol) ir trifluoracto rūgštis (20 ml) maišoma kambario temperatūroje N_2 atmosferoje per naktį. Nugarinama trifluoracto rūgštis, ir po chromatografijos per silikagelį (10 % EtOAc/CH_2Cl_2) gaunama 0,72 g norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,25-8,20 (m, 11H), 8,69 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS (ESI) 497,9:499,9 (3:1) $(M-H)^+$.

D dalis: 1-(3-Amino-4-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

C dalies medžiaga (0,72 g, 1,44 mmol) ištirpinama EtOAc (30 ml). Pridedama $SnCl_2.2H_2O$ (2,59 g, 11,52 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., po to atvėsinamas iki kambario temparatūros. Į mišinį dedamas sotus $NaHCO_3$ tirpalas iki pH 8,0. Mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir $NaHCO_3$ sluoksnių. EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Jis džiovinamas $MgSO_4$ ir koncentruojamas. Kieta medžiaga ištirpinama CH_3CN/TFA ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu gaunama

300 mg norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,80-8,00 (m, 11H), 11,40 (s, 1H). MS (DCI-NH_3) 470 $(M+H)^+$.

175 pavyzdys

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-{[(2'-aminosulfonilfenil)piridi-2-il]-aminokarbonil}tetrazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 171 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,80-8,40 (m, 10H), 11,70 (s, 1H). MS (ESI) 471,20 $(M+H)^+$.

176 pavyzdys

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys pagaminamas pagal 171 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,80-8,05 (m, 11H), 11,15 (s, 1H). MS (ESI) 466,0 $(M+H)^+$.

177 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridi-2-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etil-1-(3-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas (2,7 g, 10,58 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml). Į šį tirpalą pridedama ledinės acto rūgšties (2 ml) ir 10 % paladžio ant anglies (kat.). Reakcijos mišinys hidrinamas (344,7 kPa) 12 val., nufiltruojamas per celitą, ir nugarinus gaunama negryna benzilamino druska. Šis negrynintas aminas paverčiamas karbobenziloksi-dariniu, veikiant CBzCl sočiame rūgščiojo natrio karbonato tirpale. Organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 100 ml), ekstraktas išdžiovinamas magnio sulfatu ir nugarinus gaunama negrynas produktas (2,15 g). Po to ši alyva hidrolizuojama LiOH (0,22 g, 5,5 mmol)

vandeniniame THF 16 val. Reakcijos mišinys skaldomas vandeniu (500 ml), ir nesureagavę produktai išekstrahuojami etilacetatu (2 x 100 ml). Vandeninis sluoksnis atsargiai parūgštinamas (1N HCl), po to ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 100 ml), ekstraktas džiovinamas (magnio sulfatu) ir nugarinus gaunama gryna rūgštis (1,23 g); ESI(-mas) 362 (M-H, 100).

B dalis: A dalies produkto standartinis kopuliavimas (TBTU, trietilaminas bevandeniame THF) su 2-amino-5-(2'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)piridinu duoda norimą amido-darinį, kuris hidrinamas (10 % Pd/C, metanolis, iš baliono) per naktį. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir nugarinamas iki gelsvos alyvos. Išgryninus pagal standartinę atvirkštinių fazių metodiką, gaunamas norimas produktas, kuris yra bespalviai kristalai; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,35 (d, 1H), 8,19 (pl.s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,77-7,37 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 463,3 (M+H, 100).

178 pavyzdys

1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(3-ciano-4-metilfenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas pagaminamas pagal aukščiau aprašytą standartinės kondensacijos metodiką (3-ciano-4-metilfenilhidrazinas ir etil-2-(N-(metoksi)imino-4-oksopentanoatas acto rūgštyje). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,24 (kv,2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (t, 3H) m.d.; ESI masių spektas 270 (M+H, 100).

B dalis: A dalies produktas kopuliuojamas su 1-amino-2'-*tret*-butilaminosulfonil-bifenilu pagal standartinę Weinreb'o kopuliavimo metodiką, ir gaunamas norimas kopuliuotas produktas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,30 (pl.s, 1H), 8,13 (pl.s, 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,60 (s,

3H), 2,40 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 550 (M+Na, 100).

C dalis: Po to B dalies produktas hidrinamas pagal aukščiau aprašytą metodiką, esant 344,7 kPa slėgiui, rūgščiame metanolyje, po to veikiamas TFA (gryna), ir išgryninus standartiniu atvirkštinių fazių chromatografijos metodu gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,6 (s, 1H), 8,14 (pl.s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (pl.d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 476 (M+H, 100).

179 pavyzdys

1-(3-aminometil-4'-fluorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis benzilaminas gaunamas iš 3-ciano-4-fluorfenilhidrazino pagal aukščiau aprašytas metodikas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,25 (pl.s, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (sudėtingas, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 480 (M+H, 100).

180 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: <u>1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo gavimas</u>

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-ilkarboksirūgštis (0,5 g, 1,8 mmol) kopuliuojama su 4-(N-pirolidinokarbonil)anilinu (0,3 g, 1,8 mmol) standartinėmis sąlygomis ir gaunama 0,4 g (56 %) baltos kietos medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,72 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,23 (s, 4H), 3,67 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 1,98 (kv, J =

6,23 Hz, 2H), 1,89 (kv, J = 6,23 Hz, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 476 (M+Na, 100), 454,1 (M+H).

B dalis: A dalies nitrilas (0,4 g, 0,88 mmol), 10 % paladis ant anglies (50 mg) ir etanolis (20 ml) patalpinami į Parr'o aparatą ir hidrinama 18 val. esant 275,8 kPa slėgiui. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo gaunama 0,38 g (76 %) norimo amino. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,91 (s, 1H), 8,23 (pl.s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 3,45 (kv, J = 7,32 Hz, 4H), 1,83 (pl.m, 4H) m.d.; analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ (TFA)1 (H_2O) 0,5: C:51,73, H:4,27, N:12,06, rasta C:51,45, H:3,95, N:11,73.

181 pavyzdys

1-(3-Etilkarboksiamidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolas

Į 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-amino-karbonil]-3-metilpirazolą (88 mg, 0,15 mmol) DMF (5 ml) pridedama etilchlorformiato (0,017 ml, 0,17 mmol) ir trietilamino (0,052 ml, 0,037 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 72 val. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas vandeniu, po to sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuavimui naudojant 3-10 % metanolį/metileno chloride, gaunama 27 mg (33 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,62 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,10 (kv, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,20 (t, 3H) m.d.; DSGMS 547,176365 (išskaičiuota), 547,178880 (rasta).

182 ir 183 pavyzdžiai

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metil)fenil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties

druska ir 1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Morfolino-amidino junginys pagaminamas iš jo pirmtako nitrilo, panaudojant standartinę Pinner'io reakcijos metodiką, nukleofilu imant bevandenį morfoliną. Išgryninus standartiniu HPLC metodu, gaunamas norimas morfolino-amidino junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,09 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,81 (pl., 2H), 3,74 (pl., 2H), 3,63 (pl., 2H) 3,37 (pl., 2H), 2,31 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 603,2 (M+H, 100).

B dalis: Po to atskeliama *t*-butilo grupė kaitinant A dalies produktą TFA, ir išgryninus pagal standartines HPLC metodikas gaunamas norimas morfolino-amidinas, kuris yra bespalviai kristalai; ^{1}H BMR (DMSO) δ: 11,38 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 5H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,81 (pl., 2H), 3,74 (pl., 2H), 3,62 (pl., 2H) 3,37 (pl., 2H), 2,31 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 547,0 (M+H, 100), DSGMS $C_{26}H_{27}N_8O_4S$ 547,187599 (išskaičiuota), 547,186294 (rasta).

184 pavyzdys

1-[3-[N-((5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metoksikarbonil)amidino]fenil]-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-3-metilpirazolas

A dalis: Į 4-hidroksimetil-5-metil-1,3-dioksol-2-oną (0,227 g, 1,75 mmol) (Alpegiani, M. et al. *Syn. Com.* **1992**, *22(9)*, 1277) chloroforme (5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama piridino (0,15 ml) ir 4-nitrofenilchlorformiato (0,387 g, 1,9 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Šis reakcijos mišinys plaunamas vandeniu, sočiu NaCl

tirpalu ir džiovinamas (Na_2SO_4). Negrynintas dioksolonas naudojamas tolimesnėje stadijoje.

B dalis: Į 1-(3-amidinofenil)-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-3-metilpirazolą (80 mg, 0,14 mmol) DMF (1 ml) pridedama A dalies dioksolono ir trietilamino (0,038 ml). Mišinys maišomas 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą 3-5 % metanoliu metileno chloride, gaunama 47 mg (55 %) norimo dioksolono. ^1H BMR (DMSO) δ: 10,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) m.d.; DSGMS 631,161109 (išskaičiuota), 631,160927 (rasta).

185 pavyzdys
1-(Pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal anksčiau aprašytą metodiką, naudojant 2-piridinhidrazino hidrochloridą. MSGMS $(M+H)^+$ m/z: 452.

186 pavyzdys
1-(6-Brompiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Panaudojant anksčiau aprašytą metodiką, gaunamas etilo 3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazolkarboksilatas. Po to šis junginys veikiamas N-bromsukcinimidu pagal tokią metodiką:

3-Metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazolkarboksirūgšties (7,0483 mmol, 1,63 g) ir N-bromsukcinimido (2,51 g, 2,0 ekv.) mišinys anglies tetrachloride (40 ml) maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą kietoms priemaišoms pašalinti ir plaunama anglies tetrachloridu (30 ml). Nugarinus filtratą ir liekaną išgryninus sparčiaja chromatografija per

silikagelio (200 g) kolonėlę, eliuuojant 3:1 heksanu:etilacetatu, gaunama 0,258 g grynos 3-metil-1-(6-brompiridin-2-il)-1H-pirazolkarboksirūgšties (12 %).

Po to pagal anksčiau aprašytas metodikas 3-metil-1-(6-brompiridin-2-il)-1H-pirazolkarboksirūgšties chloranhidridas kopuliuojamas su 3-fluor-4-((2-N-*t*-butilsulfonamid)fenil)anilinu, blokuojanti *t*-butilo grupė atskeliama virinant su grįžtamu šaldytuvu trifluoracto rūgštyje, ir gaunamas norimas junginys; MSGMS $(M+H)^+$ m/z: 530.

187 pavyzdys

1-(3-amino-4-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys pagaminamas pagal 174 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 10,90 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,89 (pl.s, 2H). Didelės skiriamosios gebos masių spektras: išskaičiuota 504,0412, rasta 504,0411.

188 pavyzdys

1-(3-Amino-4-chlorfenil)-5-[(4'-(1-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys pagaminamas pagal 174 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO) δ: 11,26 (pl.s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,4 ir 2,6 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85 (m, 4H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 430,0 $(M+H)^+$, 452,0 $(M+Na)^+$.

189 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[2'-(*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-amino-karbonil]tetrazolas, pagamintas pagal 24 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, (0,20 g, 0,40 mmol) ištirpinamas 10 ml EtOAc ir 10 ml EtOH. Pridedama TFA (1 ml) ir paladžio ant anglies (10 %). Mišinys hidrinamas, esant 206,8 kPa slėgiui, 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir plaunama EtOAc. Filtratas sukoncentruojamas iki rudos alyvos. Ji ištirpinama 5 ml TFA, ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 30 min. Tirpiklis nugarinamas vakuume, gauta medžiaga gryninama atvirkštinių fazių HPLC metodu ir gaunama 59,8 mg norimo junginio, kurio grynumas yra 98 %. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,56 (s, 1H), 8,25 (pl.s, 3H), 8,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,84 (pl.s, 1H), 7,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,18 (pl.s, 2H); ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 450,2 $(M+H)^+$.

190 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys pagaminamas pagal 189 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,28 (s, 1H), 8,23 (pl.s, 3H), 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (pl.s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 467,9 (M+H, 100)$^+$.

191 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 3-Aminobenzonitrilo (6,3 g, 53,4 mmol) tirpalas etilo alkoholyje (50 ml) veikiamas n-butilglioksilatu (7,0 g, 53,8 mmol). Pamaišius 18 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys sukoncentruojamas sumažintame

slėgyje. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (heksanas/etilacetatas, 1:1), ir gaunamas iminas (4,0 g, 33 %), kuris yra bespalvė alyva. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 232 (M+H, 100).

B dalis: Į A dalies imino (1,6 g, 6,9 mmol) tirpalą metilo alkoholyje (10 ml) pridedama kalio karbonato (1,9 g, 13,9 mmol) ir tozilmetilizocianato (2,3 g, 11,8 mmol). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Liekana veikiama sočiu natrio chlorido tirpalu, ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis ekstraktas sukoncentruojamas, ir liekana trinama su metilo alkoholiu. Nufiltravus ir išdžiovinus nuosėdas, gaunamas norimas metilo 1-(3-cianofenil)-imidazol-5-karboksilatas (1,5 g, 94 %). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 277 (M+H, 100).

C dalis: Į (2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (3,5 mmol) tirpalą metileno chloride (3 ml) sulašinamas $AlMe_3$ (2M heksane, 1,8 ml, 3,5 mmol). Gautas reakcijos mišinys maišomas 0,5 val. kambario temperatūroje, po to veikiamas B dalies produktu (0,16 g, 0,7 mmol) ir maišoma 18 val. Mišinys atsargiai skaldomas 10 % HCl, ekstrahuojamas metileno chloridu, džiovinamas magnio sulfatu ir koncentruojamas. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (metanolis/metileno chloridas, 1:9), gaunamas kopuliuotas amido darinys (0,22 g, 28 %). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 500 (M^+, 100). Suredukavus šį benzonitrilą iki benzilamino, o po to išgryninus aukščiau aprašytais standartiniais HPLC metodais, gaunamas grynas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^1H BMR (CD_3OD) δ: 8,61 (pl.s, 1H), 8,14 (pl.s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 12H), 7,40 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 448,2 (M+H, 100).

192 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo trifluoracto rūgšties druska

Šis junginys pagaminamas pagal 191 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 12H), 7,40 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 2,72 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 447 $(M+H, 100)^+$.

193 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-imidazolo trifluoracto rūgšties druska

191 pavyzdžio C dalyje gautas benzonitrilas veikiamas pagal Pinner'io amidino reakcijos metodiką, produktas gryninamas aukščiau aprašytais metodais ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 8,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 461,2 $(M+H, 100)^+$.

194 pavyzdys

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-metilpirazol-karboksilato gavimas

Į 1,52 g (5,14 mmol) etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-3-metilpirazol-karboksilato hidrochlorido tirpalą 10 ml THF N_2 atmosferoje pridedama 1,49 g (14,7 mmol) trietilamino ir 1,35 g (6,17 mmol) di-*t*-butildikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Pridedama vandens (25 ml), ir mišinys ekstrahuojamas tris kartus po 25 ml eterio. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami $MgSO_4$, ir nugarinus tirpiklį gaunamas norimas

produktas (1,85 g, 74 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,34 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,87 (pl.s, 1H), 4,37 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,22 (kv, J = 7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, 9H), 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H).

B dalis: Etilo 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metil-pirazolkarboksilato gavimas

Į 1,86 g (5,15 mmol) etilo 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonilaminometil)-fenil]-3-metilpirazolkarboksilato tirpalą 10 ml THF N_2 atmosferoje pridedama 0,15 g (5,88 mmol) 95 % natrio hidrido. Po 1 val. nustoja skirtis dujos, ir pridedama 0,83 g (5,88 mmol) metilo jodido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Įpilama vandens (25 ml), ir mišinys ekstrahuojamas tris kartus po 25 ml eterio. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami $MgSO_4$, tirpiklis nugarinamas, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 20 % EtOAc/heksanais, ir gaunamas norimas produktas (0,52 g, 27 %), kuris yra balta kieta medžiaga. Išskiriama dar ir 0,83 g nemetilintos pradinės medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,40 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,47 (pl.s, 2H), 4,22 (kv, J = 7 Hz, 2H), 2,83 (pl.m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (pl.s, 9H), 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H).

C dalis: 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metil-pirazolkarboksirūgšties gavimas

Į 0,52 g (1,39 mmol) etilo 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonil-N-metilamino-metil)fenil]-3-metil-pirazolkarboksilato tirpalą 5 ml THF pridedama 1,4 ml (1,4 mmol) 1M vandeninio ličio hidroksido. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val. Pridedama vandens (10 ml), ir mišinys ekstrahuojamas eteriu tris kartus po 25 ml. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas 1N HCl iki pH 4 ir ekstrahuojamas eteriu 3 kartus po 25 ml. Sumaišyti antrosios ekstrakcijos organiniai sluoksniai džiovinami $MgSO_4$, ir nugarinus tirpiklį gaunamas norimas produktas (0,35 g, 74 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,38 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (pl.s, 2H), 2,83 (pl.m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (pl.s, 9H).

D dalis: 1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazol-karboksirūgšties (0,176 g, 0,509 mmol) tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 pridedama 10 µl DMF ir oksalilo chlorido (97 mg, 0,763 mmol). Tirpalas maišomas 1,5 val. Ar atmosferoje, po to giliame vakuume nugarinamas tirpiklis. Gauta kieta medžiaga vėl ištirpinama 10 ml ir pridedama trietilamino (0,15 g, 1,53 mmol) ir 2'-(*t*-butilaminosulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifenilo (0,172 g, 0,534 mmol). Pamaišius 16 val Ar atmosferoje, reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Tirpiklis nugarinamas, ir mišinys ištirpinamas 5 ml TFA. Šis tirpalas šildomas 50 °C temperatūroje 4 val., atvėsinamas iki kambario temperatūros ir nugarinamas tirpiklis. Negrynas benzilaminas gryninamas HPLC metodu (C18 atvirkštinė fazė), eliuuojant 0,5 % TFA H_2O/CH_3CN, ir gaunama 60 mg (19 %) norimos druskos. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,75 (pl.s, 2H), 8,00 (m. 1H), 7,63-7,15 (m, 10 H), 6,94 (s, 1H), 4,15 (pl.t, J = 6 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 5Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 494,1 (M+H, 100).

195 pavyzdys

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 1-[3-(N-*t*-butoksikarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazol-karboksirūgšties (0,176 g, 0,509 mmol) tirpalą 10 ml CH_2Cl_2 pridedama 10 µl DMF ir oksalilo chlorido (97 mg, 0,763 mmol). Tirpalas maišomas 1,5 val. Ar atmosferoje po to giliame vakuume nugarinamas tirpiklis. Gauta kieta medžiaga vėl ištirpinama 10 ml ir pridedama trietilamino (0,15 g, 1,53 mmol) ir 2'-(metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifenilo (0,172 g, 0,534 mmol). Pamaišius 16 val Ar atmosferoje, reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Tirpiklis nugarinamas, ir mišinys ištirpinamas 5 ml TFA. Šis tirpalas šildomas 50 °C temperatūroje 4 val., atvėsinamas iki kambario

temperatūros ir nugarinamas tirpiklis. Negrynas benzilaminas gryninamas HPLC metodu (C18 atvirkštinė fazė), eliuuojant 0,5 % TFA H_2O/CH_3CN, ir gaunama 140 mg (45 %) norimos druskos. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,76 (pl.s, 2H), 8,06 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,77-7,61 (m, 4 H), 7,52-7,31 (m, 5H), 7,19 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,17 (pl.t, J = 6 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,54 (t, J = 5 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 492,2 (M+H, 100).

196 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-metoksi-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 1-(3-cianofenil)-4-metoksi-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgštį (0,69 g, 2,2 mmol) pridedama CH_2Cl_2 (15 ml), oksalilo chlorido (0,27 ml, 3,1 mmol) ir trys lašai DMF. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. Tirpikliai nugarinami, vėl pridedama CH_2Cl_2 (15 ml), 4-bromanilino (0,38 g, 2,2 mmol) ir DMAP (0,68 g, 5,5 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 18 val. Praskiedžiamas CH_2Cl_2, plaunama iš eilės 1N HCl, sočiu $NaHCO_3$, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir perkristalinus iš CH_2Cl_2/heksanų gaunama 0,5 g (48 %) gryno produkto, ir 0,43 g - iš filtrato. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,90 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,83, 9,96 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,46 (s, 4H), 4,15 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 482-484 (M+H, 100).

B dalis: Į A dalies bromo junginį (0,4 g, 0,86 mmol) pridedama 2-tiometilfenilboro rūgšties (0,18 g, 1,1 mmol), 2M Na_2CO_3 (1 ml), tolueno (15 ml) ir etanolio (15 ml). Mišinys degazuojamas, pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio(0) (40 mg), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, nufiltruojamas, sukoncentruojamas, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Mišinys gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (4:1) heksanais/etilacetatu, ir gaunama 0,195 g (46 %) geltonos kietos medžiagos.

^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,95 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H) m.d.

C dalis: Į atšaldytą iki 0 °C B dalies produkto (0,19 g, 0,37 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridedama *m*-chlorperoksibenzenkarboksirūgšties (0,33 g, 1,1 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir laikomas per naktį. Šis mišinys plaunamas vandeniu, rūgščiojo natrio sulfito tirpalu, $NaHCO_3$ ir džiovinamas ($MgSO_4$). Junginys gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (1:1) heksanais/etilacetatu, ir gaunama 0,192 g (95 %) geltonos kietos medžiagos. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,02 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 563 (M+Na, 100).

D dalis: C dalies produktas hidrinamas EtOH/TFA su 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunama 0,16 g (69,6 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,25 (pl.s, 2H), 8,10 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,77 (s+d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,69 (s+d, J = 7,32 Hz, 3H), 7,60 (s+m, 3H), 7,41 (m, 3H), 4,15 (pl.s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H) m.d.; DSGMS: 545,147037 (išskaičiuota), 545,146284 (rasta); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{26}H_{23}F_3N_4O_4S$ (TFA) (H_2O)1,3: C:49,31, H:3,93, N:8,22, rasta C:49,46, H:3,62, N:8,09.

197 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgšties (0,29 g, 1,0 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (40 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,135 ml, 1,6 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 2 val., po to

koncentruojamas. Į šį chloranhidridą vėl pridedama CH_2CH_2 (40 ml), 2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)anilino (0,22 g, 1 mmol) ir DMAP (0,32 g, 2,6 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 18 val. Mišinys plaunamas 1N HCl, po to $NaHCO_3$ ir džiovinamas ($MgSO_4$). Junginys gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą (1:1,5) heksanais/etilacetatu, ir gaunama 0,345 g (71 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,03 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,63 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,67 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,02 (kv, J = 6,22 Hz, 2H), 1,92 (kv, J = 6,22 Hz, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 472,1 $(M+H)^+$, 494 $(M+Na)^+$.

B dalis: A dalies produktas hidrinamas EtOH/TFA su 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunama 0,34 g (80 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,72 (m+d, J = 8,06 Hz, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,49 (dd, J =1,84, 11,36 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,06, 1,83 Hz, 1H), 4,15 (kv, J = 5,86 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H) m.d.; ESI masių spektras m/z: 476,2 $(M+H)^+$; elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{21}F_4N_5O_2$ (TFA) $(H_2O)0,5$: C:50,17, H:3,87, N:11,70, rasta C:50,05, H:3,87, N:11,43.

198 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgštis ir 3-fluor-4-(N-karbonilpirolidino)anilinas kopuliuojami per chloranhidridą kaip ir ankstesniame pavyzdyje; išeiga 81 %.^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,01 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,84, 10,99 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,83, 8,05 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,00 (kv, J = 6,59 Hz, 2H), 1,94 (kv, J = 6,59 Hz, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 472,1 $(M+H)^+$, 494 $(M+Na)^+$.

B dalis: A dalies produktas hidrinamas EtOH/TFA su 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunama 0,38 g (84 %) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 4,16 (d, J =5,49 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H) m.d.; DSGMS: 476,170963 (šskaičiuota), 476,171044 (rasta); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{21}F_4N_5O_2$ (TFA) $(H_2O)0,5$: C:50,17, H:3,87, N:11,70, rasta C:50,17, H:3,85, N:11,48.

199 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas (jo sintezė aprašyta anksčiau) hidrinamas EtOH/TFA su 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunamas norimas junginys. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 8,24 (pl.s, 2H), 8,10 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 4,14 (kv, J = 5,12 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H) m.d.; DSGMS: 515,136472 (šskaičiuota), 515,136472 (rasta).

200 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgštis ir 1-(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-3-fluorbifenilanilinas kopuliuojami per chloranhidridą kaip ir ankstesniame pavyzdyje; išeiga 76 %.^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,31 (t, J = 8,43 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,46

Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,83, 11,72 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,07 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 607,9 (M+Na, 100).

B dalis: A dalies produktas virinamas TFA 30 min., po to hidrinamas EtOH/TFA su 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val., ir po to su platinos(II) oksidu kaip katalizatoriumi 344,7 kPa slėgyje 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunama 0,16 g produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,71 (s, 1H), 8,24 (pl.s, 2H), 8,05 (dd, J = 1,47, 6,96 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (m, 6H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,16 (kv, J = 5,49 Hz, 2H) m.d.; ESMS 534,1 (M+H); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{19}F_4N_5O_3S$ (TFA)1,1: C:46,99, H:3,21, N:10,46, rasta C:47,06, H:2,86, N:10,37.

201 ir 202 pavyzdžiai

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,6-dihidro]pirimid-2-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska ir 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-(3-Cianofenil)-5-[(5-(2'-*tret*-butilaminosulfonilfenil)-4-il)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolas (0,3 g, 0,5 mmol) (jo sintezė aprašyta anksčiau) hidrinamas etanolyje/acto rūgštyje 24 val., esant 275,8 kPa slėgiui, iš pradžių su 10 % paladžiu ant anglies, po to pridedama platinos(II) oksido. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, koncentruojamas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 30 min. Po gryninimo atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavimo gaunama nedideli kiekiai dviejų produktų. Pirmasis gautas produktas yra dihidro-junginys (64,5 mg). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,76 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,22 (pl., 2H), 7,95 (dd, J = 1,10, 7,69 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 1,46, 7,32 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,10 (d, J

= 4,40 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (kv, J = 5,86 Hz, 2H) m.d.; DSGMS 520,137869 (išskaičiuota), 520,138256 (rasta); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{20}F_3N_7O_3S$ (TFA)2: C:41,77, H:2,97, N:13,12, rasta: C:41,98, H:3,02, N:12,97. Antrasis produktas yra pirimidilo analogas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,24 (pl., 2H), 8,08 (dd, J = 2,20, 6,95 Hz, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,60 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 4,16 (m, 2H) m.d.; DSGMS 518,122219 (išskaičiuota), 518,122803 (rasta); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{18}F_3N_7O_3S$ (TFA)1,3: C:43,79, H:3,03, N:14,53, rasta: C:43,92, H:2,99, N:14,37.

203 pavyzdys

1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 1-(3-cianofenil)-5-hidroksimetil-3-trifluormetilpirazolą (1,8 g, 6,7 mmol) DMF (12 ml) pridedama *tret*-butildimetilsililchlorido (1 g, 7,1 mmol) ir imidazolo (0,94 g, 13,8 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 3 val., po to paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Išekstrahavus etilacetatu, išdžiovinus ($MgSO_4$) ir išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant (4:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 1,88 g (73 %) produkto.

B dalis: Į A dalies produktą (0,4 g, 1,0 mmol) THF (15 ml) 0 °C temperatūroje pridedama metilmagnio chlorido (0,9 ml, 2,6 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Atšaldžius iki 0 °C, pridedama metanolio (25 ml), po to natrio borhidrido (0,2 g, 5 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. Reakcija stabdoma vandeniu, nufiltruojama ir sukoncenrtuojama. Liekana ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). Negryna alyva ištirpinama CH_2Cl_2, atšaldoma iki 0 °C ir pridedama di-*tret*-butilkarbamato (0,23 g, 1,1 mmol) ir trietilamino (0,15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to plaunamas sočiu amonio chloridu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Negryna medžiaga ištirpinama THF ir pridedama tetrabutilamonio fluorido THF (1,46 ml). Reakcijos mišinys

maišomas 3 val., po to koncentruojamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2, plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama ($MgSO_4$). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (2:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 0,187 g (47 %) produkto. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,92 (pl., 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 2,91 (pl., 1H), 1,49 (d, J = 6,96 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H) m.d.; MS ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 407,8 (M+Na, 100).

C dalis: Į B dalies produktą (0,17 g, 0,44 mmol) acetonitrile (5 ml) 0 °C temperatūroje pridedami keli kristalai rutenio(III) chlorido ir vandeninio natrio perjodato (0,2 g, 0,9 mmol) tirpalo. Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to nufiltruojamas ir sukoncentruojamas. Vandeninė liekana ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama ($MgSO_4$). ESI (-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 398 (M-H, 100).

D dalis: Į C dalies produktą (0,17 g, 0,4 mmol) ir 4-bromaniliną (0,073 g, 0,4 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimido hidrochlorido (0,11 g, 0,57 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Nufiltravus per silikagelio sluoksnį, plaunant (1:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 0,148 g baltos putų pavidalo medžiagos. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 575-577 $(M+Na)^+$.

E dalis: D dalies produktas (0,14 g, 0,26 mmol) kopuliuojamas su 2-*tret*-butilsulfonamidfenilboro rūgštimi pagal standartinę Suzuki metodiką. Šios reakcijos negrynas produktas virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 20 min. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo, gaunama 77 mg produkto (46 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,86 (s, 1H), 8,32 (pl., 2H), 8,04 (dd, J = 7,69, 1,42 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9, 1,32 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,56 (m,

530,148939 (rasta); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{22}F_3N_5O_3S$ (TFA)1,1: C:49,88, H:3,55, N:10,69, rasta: C:49,49, H:3,49, N:10,60.

204 pavyzdys

1-[3-(1-N-morfolino)imino)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 1-(3-cianofenil]-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo (0,23 g, 0,39 mmol) tirpalą (2:1) $CHCl_3$/MeOH (30 ml) 0 °C temperatūroje 15 min. burbuliukais leidžiamos HCl dujos. Kolba užkemšama ir padedama į šaldytuvą 18 val. Tirpiklis nugarinamas, ir pridedama morfolino (0,2 ml) ir šviežio metanolio. Reakcijos mišinys užkemšamas ir maišomas 48 val. Tirpiklis nugarinamas, ir liekana virinama su grįžtamu šaldytuvu TFA 15 min. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunama 0,146 g produkto (51 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,70 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,96, 2,20 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,52 Hz, 1H), 3,81 (pl., 2H), 3,74 (pl.s, 2H), 3,56 (pl.s, 2H), 3,32 (pl.s, 2H) m.d.; ESMS 616,9 (M+H). Elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{28}H_{24}F_4N_6O_4S$ (TFA)1,1 (H_2O) 1,2: C:47,50, H:3,63, N:11,01, rasta: C:47,39, H:3,28, N:10,69.

205 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[2-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-hidroksietil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgštį (1 g, 3,6 mmol) CH_2Cl_2 (40 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,4 ml, 4,9 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 3 val., po to vakuume nugarinamas tirpiklis. Atskiroje kolboje Zn (0,35 g, 5,3 mmol) THF (5 ml) aktyvuoti pridedama dibrometano (0,1 ml). Mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 min., po to atšaldomas iki 0 °C ir lėtai per 0,5 val. pridedama 4-

brombenzilbromido (1,1 g, 4,3 mmol) THF (5 ml). Reakcijos mišinys palaikomas 0 °C temperatūroje 3 val., po to suleidžiamas per vamzdelį į CuCN (0,38 g, 4,3 mmol), LiCl (0,36 g, 8,5 mmol) ir THF (10 ml) mišinį -78 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys sušildomas iki -20 °C ir palaikomas 5 min., po to vėl atšaldomas iki -78 °C. Kietas chloranhidridas suspenduojamas THF (20 ml) ir sudedamas į aukščiau minėtą atšaldytą mišinį. Reakcijos mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros, po to nufiltruojama ir koncentruojama. Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (2:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 0,55 g (37 %) baltos putų pavidalo medžiagos. MS (ESI) m/z = 433,9-432 $(M-H)^+$.

B dalis: A dalies produktas (0,53 g, 1,2 mmol) kopuliuojamas pagal standartines Suzuki metodikas su 2-*tret*-butilaminosulfonilfenilboro rūgštimi (0,39 g, 1,7 mmol). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (4:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 0,32 g (46 %) kopuliuoto ketonitrilo produkto. MS (ESI) m/z = 565 $(M-H)^+$.

C dalis: Į B dalies (0,05 g, 0,08 mmol) produktą įpilama CH_2Cl_2 (10 ml), pridedama tetra-N-butilamonio borhidrido (0,08 g, 0,31 mmol) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Tirpiklis nugarinamas, pakeičiamas 10 % HCl, ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, ekstrahuojamas dietilo eteriu, pašarminamas 50 % NaOH, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Dietilo eterio sluoksnyje yra *tret*-butil-blokuota tarpinė medžiaga. Eterinis sluoksnis sukoncentruojamas ir liekana kaitinama TFA 15 min. Visas produktas sumaišomas kartu, gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu, liofilizuojamas ir gaunama 0,01 g (18 %) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,23 (pl., 2H), 8,03 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,28 (s+d, J = 7,69 Hz, 3H), 7,18 (s, 2H), 7,11 (s+d, J = 6,96 Hz, 3H), 5,83 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,09 (d, J = 6,60 Hz, 2H) m.d.; DSGMS 517,152122 (išskaičiuota), 517,152222 (rasta).

206 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgštį (1 g, 3,6 mmol) CH_2Cl_2 (40 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,43 ml, 4,9 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to vakuume nugarinamas tirpiklis. Vėl pridedama CH_2Cl_2 (40 ml), o po to 4-brom-2-fluoranilino (0,68 g, 3,6 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (1,09 g, 8,9 mmol). Pamaišius 18 val., reakcijos mišinys plaunamas 1N HCl, sočiu $NaHCO_3$, džiovinamas (Na_2SO_4), nufiltruojamas ir sukoncentravus gaunama 1,55 g negryno bromido. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 450,8-452,8 (M-H, 100).

B dalis: A dalies bromidas (0,5 g, 1,1 mmol), 2-tiometilfenilboro rūgštis (0,26 g, 1,5 mmol) ir 2M Na_2CO_3 (2 ml) sudedami į (1:1) etanolį/toluenį (20 ml), ir tirpalas degazuojamas leidžiant per jį azoto dujas 30 min. Pridedama tetrakistrifenilfosfinpaladžio(0) (50 mg), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, koncentruojamas, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Kopuliuotas produktas gryninamas perleidžiant per silikagelio sluoksnį, eliuentu naudojant (1:1) heksaną/etilacetatą, ir naudojamas tolimesnėje stadijoje. Tiometilo-junginys ištirpinamas CH_2Cl_2 (50 ml), atšaldomas iki 0 °C ir pridedama MCPBA (0,67 g, 2,2 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 48 val., po to plaunamas vandeniniu rūgščiojo natrio sulfito tirpalu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas ($MgSO_4$). Sulfonas gryninamas perleidžiant per silikagelio sluoksnį, eliuentu naudojant (1:1) heksaną/etilacetatą, ir gaunama 0,34 g. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,25 (t, 1H), 7,90-7,15 (m, 12H), 2,39 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z 550,7 $(M+Na)^+$, 526,7 $(M+H)^+$.

C dalis: B dalies produktas (0,34 g, 0,6 mmol) hidrinamas (1:2) metanolyje/etanolyje (70 ml) ir TFA (1 ml) su 10 % paladžio ant anglies, kaip

katalizatoriaus, esant 344,7 kPa slėgiui, 24 val. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunama 0,21 g (50 %) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,75 (s, 1H), 8,23 (m, 3H), 8,11 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 6,96, 1,47 Hz, 1H), 7,81 (m, 8H), 7,26 (dd, J = 1,47, 8,06 Hz, 1H), 4,16 (kv, J = 5,49 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras m/z 532,9 (M+H, 100). Elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{20}F_4N_4O_3S$ (TFA)1,1: C:49,65, H:3,23, N:8,52, rasta: C:49,73, H:2,98, N:8,40.

207 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgštis (2,2 g, 7,8 mmol) virinama su grįžtamu šaldytuvu metanolyje, kuriame yra konc. sulfato rūgšties (1 ml), 48 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate, plaunama $NaHCO_3$ (sotus), sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama ($MgSO_4$). Esteris hidrinamas MeOH/TFA su 10 % paladžiu ant anglies kaip katalizatoriumi, esant 276 kPa slėgiui, 24 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir koncentruojamas. Liekana suspenduojama CH_2Cl_2, atšaldoma iki 0 °C ir pridedama 1N NaOH (35 ml) ir benzilchlorformiato (1,2 ml, 8,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val., po to atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama MeOH, atšaldoma iki 0 °C, ir pridedama LiOH (0,5 g, 11,8 mmol) tirpalo vanednyje. Reakcijos mišinys maišomas 18 val. Mišinys sukoncentruojamas, liekana parūgštinama, ekstrahuojama etilacetatu, džiovinama ($MgSO_4$) ir gaunama 1,83 g (57 %) baltos kietos medžiagos. ESI maių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 417,9 (M-H, 100).

B dalis: A dalies rūgštis (0,46 g, 1,1 mmol) kopuliuojama su 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidinu (0,31 g, 1,1 mmol) pagal standartinę chloranhidrido metodiką, ir gaunama 0,3 g (42 %) karbobenziloksi-blokuoto tarpinio junginio. Šis tarpinis junginys virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA

45 min., ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunama 0,16 g (23 % bendra išeiga) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,65 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,24 (pl., 2H), 8,15 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,58 (s+m, 3H), 7,54 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,16 (kv, J = 5,49 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H) m.d.; DSGMS 517,126970 (išskaičiuota), 517,125600 (rasta). Elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{19}F_3N_6O_3S$ (TFA)1,2: C:46,70, H:3,12, N:12,86, rasta: C:46,78, H:3,04, N:12,56.

208 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

206 pavyzdyje pagamintas nitrilas veikiamas standartinėmis Pinner'io reakcijos sąlygomis, ir išgryninus atvirkšinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo gaunama 0,067 g (27 %) norimo produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,74 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 8,11 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 546 (M+H, 100).

209 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

207 pavyzdyje pagamintas nitrilas veikiamas standartinėmis Pinner'io reakcijos sąlygomis, ir išgryninus atvirkšinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo gaunama 0,042 g (25 %) norimo produkto. DSGMS: 547,117549 (išskaičiuota), 547,117400 (rasta).

210 pavyzdys

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į N-karbobenziloksi-blokuotą karboksirūgštį (5 g, 11,9 mmol) (aprašyta 207 pavyzdyje) CH_2Cl_2 (100 ml) pridedama oksalilo chlorido (1,5 ml, 16,7 mmol) ir DMF (0,5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to tirpikliai nugarinami, ir gauta geltona kieta medžiaga paliekama tolimesniam panaudojimui. Į atskirą kolbą pridedama dibrometano (0,3 ml) Zn (1,87 g, 28 mmol) THF (30 ml) aktyvuoti. Mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 min., po to atšaldomas iki 0 °C ir lėtai per 0,5 val. pridedama 4-brombenzilbromido (5,96 g, 24,9 mmol) tirpalo THF (45 ml). Reakcijos mišinys palaikomas 0 °C temperatūroje 3 val., po to suleidžiamas per vamzdelį į -78 °C temperatūros CuCN (2,24 g, 25 mmol), LiCl (1,52 g, 36 mmol) ir THF (15 ml) mišinį. Reakcijos mišinys sušildomas iki -20 °C ir palaikomas 5 min., po to vėl atšaldomas iki -78 °C. Kietas chloranhidridas suspenduojamas THF (50 ml) ir supilamas į aukščiau minėtą atšaldytą mišinį. Šis reakcijos mišinys palaikomas -78 °C temperatūroje 1 val., 0 °C temperatūroje - 1 val., po to 20 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu NH_4Cl, nufiltruojamas ir ekstrahuojamas etilacetatu. Vandeninis sluoksnis atsargiai parūgštinamas, ekstrahuojamas etilacetatu ir sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą (1:1) heksanais/etilacetatu, ir perkristalinus (CH_2Cl_2/heksanai), gaunama 2,8 g gryno produkto ir 2,5 g nelabai gryno produkto iš filtrato. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (m, 8H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,11 (AB, J = 13,5, 46,9 Hz, 2H) m.d.; ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 569,7-571,6 $(M-H)^+$.

B dalis: A dalies produktas (0,5 g, 0,88 mmol) kopuliuojamas pagal standartines Suzuki metodikas su 2-*tret*-butilaminosulfonilfenilboro rūgštimi (0,3 g, 1,1 mmol). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant (2:1) heksanais/etilacetatu, gaunama 0,36 g kopuliuoto produkto. Deblokavus virinant TFA (20 min.), išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunama 0,2 g (64 %) produkto. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,16 (m, 3H), 8,13

(dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H) m.d.; ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 514,8 (M+H, 100); elementinė analizė: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{21}F_3N_4O_3S$ (TFA)1,3: C:50,02, H:3,39, N:8,45, rasta: C:50,10, H:3,35, N:8,39.

211 pavyzdys

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 10 pavyzdžio B dalyje gautas pirazolas (1 g, 3,92 mmol) ištirpinamas CCl_4, po to pridedama NBS (1,1 g, 6,27 mmol) ir benzoilo peroksido (0,038 g, 0,5 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Nugarinus tirpiklį, įpilama 50 ml vandens, ekstrahuojama EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nufiltravus ir vakuume sukoncentravus filtratą, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (2:3/ heksanas:metileno chloridas), gaunama 0,55 g norimo brommetil-produkto, kuris yra gelsva kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77-7,69 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,69, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32 (kv, J = 6,95 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 6,96 Hz, 3H) m.d.; amoniako CI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 334,0 (97) ir 336,0 (100).

B dalis: Į A dalies produktą (0,55 g, 1,65 mmol) DMF pridedama KSMe (0,16 g, 1,81 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpalas veikiamas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nufiltravus, 2 val. per filtratą burbuliukais leidžiamas oras, po to filtratas koncentruojamas vakuume ir gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (3:2/ heksanas:EtOAc); gaunama 0,14 g norimo metilsulfonilmetil-junginio, kuris yra bespalvė alyva. Amoniako CI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 334,1 (M+H, 100). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77-7,69 (m, 4H), 7,61 (t, J = 8,05,

1H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (kv, J = 6,95 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,96 Hz, 3H) m.d.

C dalis: B dalies produkto kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenilanilinu pagal standartines Weinreb'o kopuliavimo metodikas, po to įprasatas skaldymas rūgštimi ir sparčioji chromatografija per silikagelį duoda 0,13 g norimo kopuliuoto produkto. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 613,8 (75). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,35 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 8H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,02 (s, 9H) m.d.

D dalis: Į C dalies produktą (0,13 g, 0,22 mmol), ištirpintą etanolyje (50 ml), pridedama 10 % Pd/C (20 mg) ir 2 ml AcOH. Hidrinant šį tirpalą Parr'o aparate, esant 344,7 kPa slėgiui, 18 val., po to nufiltravus per celito sluoksnį ir sukoncentravus, gaunamas negrynas redukuotas produktas, kuris veikiamas TFA (6 ml) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 50 min. Nugarinus tirpiklį, išgryninus pagal standartines atvirkštinių fazių metodikas ir liofilizavus, gaunamas norimas produktas, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 540,1 (M+H, 100).

212 pavyzdys

1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į A dalies (211 pavyzdys) produktą (1,1 g, 3,29 mmol) DMF pridedama NaN_3 (0,24 g, 3,62 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys skaldomas vandeniu (200 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Mišinys nufiltruojamas ir sukoncentravus gaunama 0,93 g negryno azidometil-junginio. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 297,1 (M+H, 100). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77 (m, 3H),

7,59 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (kv, J = 7 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H) m.d.

B dalis: Į A dalies produktą (0,54 g, 1,82 mmol) THF pridedama PPh_3 (0,53 g, 2,01 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., ir nugarinamas tirpiklis. Pridedama HCl (1N, 50 ml), ir organinės medžiagos ekstrahuojamos EtOAc. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus vakuume gaunamas norimas aminometil-junginys (0,32 g), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 271,1 (M+H, 100). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,77 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,30 (kv, J = 7 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H) m.d.

C dalis: Į B dalies produktą (0,43 g, 1,59 mmol) CH_2Cl_2 pridedama trietilamino (1,5 ekv.). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir pridedama CH_3SO_2Cl (1 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas 1N HCl, $NaHCO_3$ (sotus tirpalas), sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas $MgSO_4$. Nugarinus vakuume, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (4:1/heksanas:EtOAc), gaunama 0,42 g norimo metilsulfonamidpirazolo pirmtako. Amoniako CI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 349,0 (M+H, 100). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,76 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 (d J = 6,3 Hz, 2H), 4,29 (kv, J = 7,3 Hz, 2H), 3,325 (s, 1H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H) m.d.

D dalis: B dalies produkto kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenilanilinu pagal standartines Weinreb'o kopuliavimo metodikas, po to įprastas skaldymas rūgštimi ir sparčioji chromatografija per silikagelį duoda norimą kopuliuotą produktą. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 605,1 (M-H, 100). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,56 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) m.d.

E dalis: Vykdant reakciją pagal standartinę Pinner'io amidino reakcijos metodiką, išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunamas norimas produktas, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,69 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 568,0 (100). DSGMS $C_{25}H_{26}N_7O_5S_2$: 568,143686 (išskaičiuota), 568,145471 (rasta).

213 pavyzdys

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: C dalies (203 pavyzdys) produkto kopuliavimas su 4-brom-2-fluoranilinu pagal standartinę Weinreb'o kopuliavimo metodiką duoda norimą amidą. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (pl., 1H), 7,79 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,44 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H) m.d.. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 489,8 (85) ir 491,8 (100).

B dalis: A dalies produkto kopuliavimas su 2-tiometilboro rūgštimi pagal standartinę Suzuki kopuliavimo metodiką duoda norimą tarpinį 2'-tiometil-bifenil-junginį. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,25 (pl., 1H), 8,00 (pl., 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,39 (s, 1H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 557,9 (M+Na, 100). ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 533,8 (M-H,100).

C dalis: Į B dalies produktą (0,54 g, 1,01 mmol) CH_2Cl_2 pridedama MCPBA (0,52 g, 3,03 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario

temperatūroje per naktį. Po to į mišinį pridedama CH_2Cl_2, plaunama $NaHCO_3$ (sotus tirpalas), rūgščiuoju natrio sulfitu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama $MgSO_4$. Nufiltravus, filtratą sukoncentravus vakuume ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (1:1/heksanas:EtOAc), gaunama 0,53 g sulfonilmetil-darinio, kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,53 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,8 (m, 6H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 565,8 (70).

D dalis: C dalies produktas hidrinamas pagal anksčiau aprašytą metodiką ir gaunamas norimas benzilamino analogas, kuris po gryninimo atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavimo yra bespalviai kristalai. ^1H (DMSO) δ: 10,53 (s, 1H), 8,16 (pl., 2H), 8,07 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,49 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 571,9 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{26}H_{27}N_5O_5FS_2$ 572,143766 (išskaičiuota), 572,145154 (rasta).

214 pavyzdys

1-(3-(N-karboksimetil)amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 92 pavyzdžio junginio (100 mg, 0,19 mmol) tirpalą DMF pridedama metilchlorformiato (36 mg, 0,38 mmol) ir Et_3N. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2,5 val. Praskiedžiama 100 ml vandens, ekstrahuojama EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$, nufiltruojama, sukoncentruojama vakuume, ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu gaunamas norimas karbamatas [ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 590,9 (100)], kuris po to veikiamas TFA ir silpnai virinama su grįžtamu šaldytuvu 0,5 val. Nugarinus TFA , išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunamas norimas junginys. ^1H (DMSO) δ: 11,34 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m,

1H), 7,64 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 535,0 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{24}H_{22}N_8O_3S$ 535,151213 (išskaičiuota), 535,151600 (rasta).

215 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 2'-Sulfonilmetilbifenilamino standartinis Weinreb'o kopuliavimas su 10 pavyzdžio B dalyje gautu pirazolo esteriu, po to standartinis apdirbimas ir išgryninimas chromatografuojant per silikagelį duoda norimą kopuliuotą amidinį pirmtaką. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 478,9 (M+Na, 100). ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 454,9 (M-H, 100).

B dalis: Į A dalies produktą (0,48 g, 1,05 mmol) EtOH pridedama 10 % Pd/C (80 mg) ir 1 ml TFA. Mišinys hidrinamas Parr'o aparate, esant 344,7 kPa slėgiui, 18 val. Nufiltravus per celito sluoksnį ir sukoncentravus filtratą vakuume, gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys. ^{1}H (DMSO) δ: 10,65 (s, 1H), 8,17 (pl., 2H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (m, 5H), 7,49 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 460,9 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{25}H_{25}N_4O_3S$ 461,164738 (išskaičiuota), 461,164405 (rasta).

216 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 2'-*tret*-butilaminosulfonil-2-metilbifenilamino standartinis Weinreb'o kopuliavimas su anksčiau gautu pirazolo esteriu duoda norimą kopuliuotą amidinį pirmtaką. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 604,1 (M+Na, 100). ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 580,3 (M-H, 100).

B dalis: Benzonitrilo redukcija iki benzilamido, *tret*-butilo grupės atskėlimas ir gryninimas pagal standartinį atvirkštinių fazių HPLC metodą duoda norimą junginį. ^{1}H (DMSO) δ: 10,33 (s, 1H), 8,23 (pl., 2H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (m, 6H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 4,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 530,2 (M+H, 100).

217 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo trifluoracto rūgšties druska

4-Brom-2-fluoranilino standartinis Weinreb'o kopuliavimas su anksčiau gauta 1,2,3-triazol-4-karboksirūgštimi, naudota 46 pavyzdžio junginiui pagaminti, po išgryninimo sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu duoda kopuliuotą amidotriazolo darinį. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,23 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,68 (m, 1H), 7,34 (m, 2H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 383,8 (100) ir 385,8 (80). Šio tarpinio junginio standartinis Suzuki kopuliavimas su 2-tiometilboro rūgštimi, po to oksidinimas MCPBA dichlormetane duoda norimą bifenilsulfonil-darinį. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,34 (m, 3H), 8,05 (pl., 1H), 7,93 (m, 3H), 7,74 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 2,74 (s, 3H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 459,9 (M-H, 100). Po to šis tarpinis junginys redukuojamas iki benzilamino ir gryninamas anksčiau aprašytomis standartinėmis sąlygomis. ^{1}H (DMSO) δ: 10,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (pl.,

2H), 8,05 m, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,89 (s, 3H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas): 465,9 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{21}N_5O_3FS$ 466,134915 (išskaičiuota), 466,136900 (rasta).

218 pavyzdys

1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Į šaltą (0 °C) rūgštinį (konc. HCl, 100 ml) 2-metil-4-aminobenzonitrilo (10 g, 78,12 mmol) tirpalą pridedama natrio nitrito (8,08 g, 117,19 mmol) ištirpinto vandenyje (20 ml). Natrio nitrito tirpalo pridėjimo metu palaikoma šalta temperatūra. Pamaišius dar 0,5 val., sulašinamas $SnCl_2$ tirpalas konc. HCl (50 ml). Tuoj pat atsiranda nuosėdos. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje dar 18 val., po to nufiltruojamas, plaunama šaltu vandeniu (1000 ml), po to petrolio eterio/eterio mišiniu (2:1, 500 ml). Liekana džiovinama vakuume per naktį ir gaunama iš viso 8,15 g negrynos hidrazino alavo druskos.

B dalis: A dalyje gauta alavo druska maišoma ledinėje acto rūgštyje (100 ml). Po to į šį tirpalą pridedama metoksioksimo, gauto iš etilo 2,4-dioksovalerato (4,59 g, 24,55 mmol). Reakcijos mišinys silpnai virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Acto rūgštis nugarinama, ir liekana skaldoma vandeniu (200 ml). Organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 100 ml), plaunama sočiu rūgščiuoju natrio karbonatu (2 x 50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml) ir džiovinama (magnio sulfatu). Po chromatografijos per kolonėlę (silikagelis, etilacetatas:heksanas 2:8) gaunamas norimas pirazolo karboksilatas (4 g), kuris yra gelsva alyva, išsikristalinanti stovint.

C dalis: Po to B dalies produktas kopuliuojamas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-ilaminu pagal anksčiau aprašytą standartinę Weinreb'o trimetilaliuminio kopuliavimo metodiką. Negryna medžiaga

chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (metileno chloridas:metanolis, 9:1), ir 90 % išeiga gaunama gryna medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,30 (pl., 1H), 8,13 (pl., 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 528 (M+H, 100).

D dalis: Po to C dalies produktas redukuojamas (Parr'o aparate), esant 344,7 kPa vandenilio slėgiui, rūgštinėje terpėje (metanolis, acto rūgštis) per naktį, naudojant 10 % paladį ant anglies. Tirpikliai nugarinami, ir negryna medžiaga maišoma TFA (virinimas su grįžtamu šaldytuvu) 0,5 val. Po to, nugarinus tirpiklius, gaunamas negrynas benzilamino produktas, kuris gryninamas preparatinės HPLC metodu (acetonitrilo:vandens su 0,5 % TFA, gradientas), ir gaunamas norimas benzilaminas, kuris yra panašūs į dribsnius bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,6 (s, 3H), 8,14 (pl.s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H(, 7,64-7,54 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (pl.d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 476,2 (M+H, 100).

219 pavyzdys

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Pirazolo junginys pagaminamas iš lengvai gaunamos 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo druskos (gautos iš atitinkamo anilino) ir oksimo, gauto iš etil-2,4-dioksovalerato, pagal anksčiau aprašytas metodikas. Šio pirazolo standartinis Weinreb'o kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-ilaminu duoda norimą kopuliuotą amido pirmtaką, kuris po to apdorojamas pagal standartinę metodiką (344,7 kPa vandenilio slėgis, metanolis:acto rūgštis), naudojant 10 % paladį ant anglies. Nugarinus tirpiklius ir po to paveikus TFA 0,5 val. bei išgryninus preparatinės HPLC metodu kaip aprašyta anksčiau, gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,25 (pl.s, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-

7,23 (sudėtingas, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 480,2 (M+H, 100).

220 pavyzdys

1-(3-aminometil-4-chlor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Pirazolo junginys pagaminamas iš lengvai gaunamos 4-chlor-3-cianofenilhidrazino alavo druskos (gautos iš atitinkamo anilino) ir oksimo, gauto iš etil-2,4-dioksovalerato, pagal anksčiau aprašytas metodikas. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,78 (d, 1H), 7,86-7,55 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,24 (kv, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (t, 2H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 290 (M+H, 100). Aukščiau gauto pirazolo standartinis Weinreb'o kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-ilaminu duoda norimą kopuliuotą amido pirmtaką, kuris po to veikiamas tetrabutilamonio borhidridu (1,5 ekv.) dichlormetane 24 val. Nugarinus tirpiklį ir išgryninus preparatinės HPLC metodu kaip aprašyta anksčiau, gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,25 (pl.s, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (sudėtingas, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 497,1 (M+H, 100).

221 pavyzdys

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

Benzonitrilo pirmtako, pagaminto pagal aukščiau aprašytą metodiką, redukcija (10 % paladis ant anglies, metanolis/acto rūgštis, 344,7 kPa vandenilio slėgis) duoda norimą junginį, kuris po išgryninimo perparatinės HPLC metodu ir liofilizavimo yra bespalviai kristalai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,68 (s, 1H), 8,27 (pl.s, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, 2H), 4,18 (pl.d, 2H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 551,9 (M+H, 100).

222 pavyzdys

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-karboksilato kopuliavimas su 2'-*tret*-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-ilaminu pagal anksčiau aprašytą Weinreb'o metodiką duoda norimą kopuliuotą amido junginį. Šiuo atveju kopuliavimo palengvinimui buvo naudota 1,5 ekvivalento bifenilo analogo. Išgryninus chromatografuojant per silikagelį (metileno chloridas/metanolis, 9/1), gaunamas grynas amidas (60 %), kuris yra šiek tiek gelsva alyva. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,35 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 553,9 (M+Na, 100). ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 529,9 (M-H, 100).

B dalis: Po to A dalyje gautas produktas paverčiamas atitinkamu benzilaminu panaudojant anksčiau aprašytą redukcijos metodiką (10 % Pd/C, MeOH/AcOH, 344,7 kPa vandenilio slėgis). Nugarinus tirpiklį, po to standartiniu būdu atskėlus *tret*-butilo grupę su TFA ir išgryninus preparatinės HPLC metodu, gaunamas grynas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai (60 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,42 (s, 1H), 8,20 (pl.s, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,55-7,29 (m, 6H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,11 (pl.d, 2H), 2,50 (s, 2H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 480 (M+H, 100).

223 pavyzdys

1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-karboksilato kopuliavimas su 2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-ilaminu (pagamintas anksčiau kopuliuojant 2-tiometilfenilboro rūgštį su 4-brom-2-fluoranilinu pagal Suzuki kopuliavimo metodiką) pagal anksčiau aprašytą Weinreb'o metodiką duoda norimą kopuliuotą amido junginį. Išgryninus chromatografuojant per silikagelį (metileno chloridas/metanolis, 9/1), gaunamas grynas amidas (80 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. Šis amidas taip pat buvo gautas pagal pirmąjį (Weinreb'o) 2-fluor-4-bromanilino kopuliavimą su aukščiau nurodytu pirazolo karboksilatu, po to kopuliuojant pagal Suzuki su 2-tiometilfenilboro rūgštimi ir suoksidinant iki sulfonil-darinio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,39 (t, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,96 (pl.d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,59 (m, 5H), 7,41-7,35 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 593 (M+Na, 100). ESI(-mas) masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 572 (M-H, 100).

B dalis: A dalies produkto redukcija pagal anksčiau aprašytas metodikas ir gryninimas HPLC metodu duoda norimą junginį, kuris yra bespalviai kristalai (70 %). ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,45 (s, 1H), 8,20 (pl.s, 3H), 8,08 (dd, 1H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,55-7,37 (m, 5H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 479 (M+H, 100).

224 pavyzdys

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo bis-trifluoracetatas

A dalis: <u>N-(3-fluor-4-nitrofenil)morfolino gavimas</u>

Į šaldomą (0 °C) morfolino (6,03 ml, 69,14 mmol), diizopropilamino (11,83 ml, 67,89 mmol) ir 35 ml etilacetato tirpalą per 1,5 val. sudedamas 3,4-difluornitrobenzenas (10,0 g, 62,86 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 48 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 25 ml metileno chlorido, 100 ml etilacetato ir 50 ml vandens.

Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 2 x 25 ml EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami magnio sulfatu, ir sukoncentravus sumažintame slėgyje gaunama geltona kieta medžiaga. Ši negryna medžiaga perkristalinama iš acetono ir vandens, ir gaunama 12,55 g geltonos kristalinės kietos medžiagos. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,99 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 8,79 Hz), 3,71 pl.t, 4H, J = 4,56 Hz), 3,23 (pl.t, 4H, J = 4,76 Hz). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 227 (M+H).

B dalis: N-(3-fluor-4-aminofenil)morfolino gavimas

Parr'o kolboje 100 ml metanolio suspenduojamas N-(3-fluor-4-nitrofenil)morfolinas (6,01 g, 26,59 mmol) ir katalitinis kiekis paladžio ant anglies (10 %). Reakcijos mišinys patalpinamas į Parr'o hidrogenizatorių, esant 413,7 kPa slėgiui, 2 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per celito sluoksnį, ir sumažintame slėgyje sukoncentravus filtratą, gaunama 4,50 g N-(3-fluor-4-aminofenil)morfolino, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,73 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,28 (m, 2H), 3,64 (pl.t, 4H, J = 4,58 Hz), 2,76 (pl.t, 4H, J = 4,58 Hz). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 197 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -124,455.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-((3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido (0,46 g, 1,88 mmol) ir N-(3-fluor-4-aminofenil)morfolino (0,37 g, 1,88 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido pridedama dimetilaminopiridino (0,28 g, 2,25 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val., po to koncentruojamas sumažintame slėgyje. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, ir gaunama 0,070 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (pl.t, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (pl.t, 4H, J =

4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 406 (M+H, 100), 833 (2M+Na). ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: -122,081.

D dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-metil-5-((3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-((3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)-pirazolas (0,070 g, 0,173 mmol) ištirpinamas 2 ml chloroformo ir 2 ml etanolio 0 °C temperatūroje. Į reakcijos mišinį 1 val. burbuliukais leidžiamas dujinis vandenilio chloridas. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 15 val., po to sukoncentruojama sumažintame slėgyje. Gauta kieta medžiaga palaikoma giliame vakuume 2 val. Po to šis negrynas imidatas ištirpinamas 2 ml etanolio, ir kambario temperatūroje į tirpalą pridedama amonio karbonato (0,25 g, 2,60 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. ir sukoncentruojamas sumažintame slėgyje. Išgryninus negryną produktą standartiniu HPLC metodu, gaunama 0,016 g gryno 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,53 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 1,71 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, J = 15 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,01 (m, 2H), 3,72 (pl.t, 4H, J = 4,52 Hz), 2,95 (pl.t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,29 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 423 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -73,790 ir -121,040. DSGMS išskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_6O_2F_1$: 423,194478, rasta 423,192755.

225 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo bis-trifluoracetatas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į N-(cianofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido (0,30 g, 1,22 mmol) ir anksčiau aprašyto N-(3-fluor-4-aminofenil)morfolino (0,24 g, 1,22 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido pridedama dimetilaminopiridino

(0,18 g, 1,47 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val., po to koncentruojamas sumažintame slėgyje. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu ir gaunama 0,070 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (pl.t, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (pl.t, 4H, J = 4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 406 (M+H, 100), 833 (2M+Na). ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: -122,078.

B dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-metil-5-((3'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

15 ml metanolio ir 1 ml trifluoracto rūgšties suspenduojamas 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluor-4'-(N-morfolino)fenilaminokarbonil)pirazolas (0,21 g, 0,519 mmol) ir katalitinis kiekis paladžio ant anglies (10 %). Reakcijos mišinys patalpinamas į Parr'o hidrogenizatorių, esant 413,7 kPa slėgiui, 20 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per celito sluoksnį, ir sumažintame slėgyje sukoncentruojamas filtratas. Išgryninus negryną medžiagą standartiniais HPLC metodais, gaunamas grynas 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((3'-fluor-4'-(N-morfolino)fenilaminokarbonil)pirazolas. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,53 (s, 1H), 8,18 (pl.s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J_1 = 15,0 Hz, J_2 = 2,2 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 6,98 (dd, 1H, J_1 = 9,3 Hz, J_2 = 9,2 Hz), 6,86 (s, 1H), 4,07 (pl.t, 2H, J_1 = 2,9 Hz, J_2 = 2,6 Hz), 3,69 (pl.t, 4H, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 4,8 Hz), 2,91 (pl.t, J_1 = 4,9 Hz, J_2 = 4,8 Hz), 2,47 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 410 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -122,105. DSGMS išskaičiuota pagal $C_{22}H_{25}N_5O_2F$: 410,199224, rasta 410,197598.

226 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetatas

A dalis: 3-Fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)nitrobenzeno gavimas

Į 3,4-difluornitrobenzeno tirpalą 100 ml DMF pridedama 2-metilimidazolo (1,0 g, 12,18 mmol). Į reakcijos mišinį pridedama kalio karbonato (2,02 g, 14,61 mmol) ir intensyviai maišoma 24 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas sumažintame slėgyje, ir liekana ištirpinama 100 ml etilacetato. Organinės medžiagos plaunamos 6 x 50 ml vandens ir 3 x 50 ml sotaus NaCl tirpalo. Išdžiovinus tirpalą magnio sulfatu ir sukoncentravus gautas organines medžiagas sumažintame slėgyje, gaunama 1,66 g negryno 3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)nitrobenzeno. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 8,42 (dd, 1H, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 10 Hz), 8,21 (m, 1H), 7,86 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,34 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,21 (s, 1H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas): 221,9 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -118,512.

B dalis: 3-Fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)anilino gavimas

Į paladžio ant anglies (10 %) suspensiją 30 ml metanolio pridedama 3-fluor-4-N-(2-metilimidazol-1-il)nitrobenzeno (1,66 g, 7,51 mmol). Reakcijos mišinys patalpinamas į Parr'o hidrogenizatorių, esant 413,7 kPa slėgiui, 20 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, ir sukoncentravus filtratą sumažintame slėgyje gaunama 1,40 g negryno 3-fluor-4-N-(2-metilimidazol-1-il)anilino. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,70 (pl.s, 1H), 2,07 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -124,344.

C dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-fluor-4'-(2-metilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į N-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido (0,39 g, 1,30 mmol) ir 3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)anilino (0,25 g, 1,30 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama dimetilaminopiridino (0,19 g, 1,56 mmol). Reakcijos mišinys maišomas

kambario temperatūroje 5 val., po to koncentruojamas sumažintame slėgyje. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, ir gaunama 0,16 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-fluor-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminokarbonil)pirazolo. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 455,2 (M+H, 100).

D dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3'-fluor-4'-(2-metil-imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetato gavimas

Standartinis C dalyje gauto benzonitrilo (0,16 g, 0,344 mmol) transformavimas į benzilaminą, panaudojant katalitinį hidrinimą, po išgryninimo HPLC metodu duoda 0,050 g 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3'-fluor-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetato. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 11,25 (s, 1H), 7,91-7,52 (m, 10H), 4,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 459,1 (M+H, 100). DSGMS (NH_3-CI): išskaičiuota pagal $C_{22}H_{19}N_6OF_4$: 459,155647, rasta 459,154688.

227 pavyzdys

1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo gavimas

Į anksčiau aprašyto 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolo (0,46 g, 1,73 mmol), 4-hidroksi-[1,1']-bifenilo (0,44 g, 2,59 mmol) ir trifenilfosfino (0,68 g, 2,59 mmol) tirpalą 15 ml THF per 1 val. pridedama dietilazodikarboksilato (0,41 ml,2,59 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 48 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišius organinius ekstraktus, išdžiovinus juos magnio sulfatu ir negryną medžiagą išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunama 0,040 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,01 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,88

(s, 1H), 5,05 (s, 2H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 420 (M+H, 100), 437 ($M+NH_4$, 63).

228 ir 229 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolas (228 pavyzdys) ir 1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolas (229 pavyzdys)

A dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)-oksimetil)-pirazolo ir 1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)-oksimetil)-pirazolo standartinė Pinner'io amidino transformacija pagal anksčiau aprašytą metodiką, išgryninus HPLC metodu, duoda 0,22 g 1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)-oksimetil)pirazolo trifluoracetato; ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,42 (pl.s, 2H), 9,16 (pl.s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 5,26 (s, 2H); ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 437 (M+H, 100); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota pagal $C_{24}H_{20}N_4OF_3$: 437,158921, rasta 437,157809; ir 0,002 g 1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo; ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,68-7,52 (m, 5H), 7,39 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,27 (dd, 2H, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 7,0 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,21 (s, 2H); ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 479 (M+H+MeCN); DSGMS (NH_3-Cl): išskaičiuota pagal $C_{24}H_{20}N_4OF_3$: 437,15892, rasta 437,157809.

230 ir 231 pavyzdžiai

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetatas ir 1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolas

A dalis: 2-Fluor-4-(N-morfolin)anilino gavimas

Į 4-brom-2-fluoranilino (1,03 g, 5,42 mmol), vario(I) bromido (0,039 g, 0,27 mmol) ir kalio karbonato (1,50 g, 10,84 mmol) mišinį pridedama morfolino (10,0 ml, 115 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 130 °C temperatūroje 48 val., koncentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,11 g gryno 2-fluor-4-(N-morfolino)anilino. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 6,73 (dd, 1H, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 9,9 Hz), 6,64 (dd, 1H, J_1 = 2,6 Hz, J_2 = 13,2 Hz), 6,57 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,02 (m, 4H). ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 197 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: -133.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į maišomą N-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido (0,17 g, 0,56 mmol) ir dimetilaminopiridino (0,082 g, 0,67 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido supilamas 2-fluor-(N-morfolino)anilino (0,11 g, 0,56 mmol) tirpalas 5 ml metileno chlorido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Sukoncentravus reakcijos mišinį sumažintame slėgyje ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunama 0,19 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,61 (dd, 2H, J_1 = 7,7 Hz, J_2 = 8,1 Hz), 7,12 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetato ir 1-(3-karboksamido-fenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)amino-karbonil)pirazolo standartinė Pinner'io amidino transformacija, išgryninus HPLC metodu, duoda 0,10 g 1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)-pirazolo bis-trifluoracetato; ^{1}H BMR (DMSO-

d_6, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 9,40 (pl.s, 2H), 9,11 (pl.s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (t, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,84-6,71 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H); ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 476,5 (M+H, 100); DSGMS (CI): išskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}N_6O_2F_4$ 477,166212, rasta 477,166415; ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: -61,354, -74,722; ir 0,002 g 1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-((2'-fluor-4'-(N-morfolino)fenil)amino-karbonil)pirazolo; ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H); ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 477,5 (M+H, 100); ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ: -61,274, -74,363; DSGMS (CI): išskaičiuota pagal $C_{22}H_{20}N_5O_3F_4$ 478,150228, rasta 478,147507.

232 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3-trifluormetil-4-(N-morfolino)-fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetatas

A dalis: 3-Trifluormetil-4-N-morfolinanilino gavimas

Į paladžio ant anglies (10 %) suspensiją 25 ml metanolio pridedama 3-trifluormetil-4-N-morfolinonitrobenzeno (1,0 g, 3,62 mmol). Reakcijos mišinys patalpinamas į 1 atmosferos slėgio H_2 kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per celito sluoksnį, ir sukoncentravus filtratą sumažintame slėgyje gaunamas norimas anilinas kiekybine išeiga. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,20 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,81 (dd, 1H, J_1 = 2,9 Hz, J_2 = 8,4 Hz), 3,80 (m, 4H), 3,74 (pl.s, 2H), 2,83 (pl.t, 4H, J = 4,4 Hz), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 247 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-trifluormetil-4'-(N-morfolino)-fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 3-trifluormetil-4-N-morfolinanilino (0,41 g, 1,67 mmol) ir N-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgšties chloranhidrido (0,50 g, 1,67

mmol) suspensiją 20 ml metileno chlorido pridedama dimetilaminopiridino (0,25 g, 2,01 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., koncentruojamas sumažintame slėgyje ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,38 g gryno 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-trifluormetil-4'-(N-morfolino)-fenil)aminokarbonil)pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 7,79 (m, 5H), 7,62 (dd, 1H, J_1 = 7,7 Hz, J_2 = 8,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (s, 1H), 3,83 (pl.t, 4H, J = 4,4 Hz), 2,91 (pl.t, 4H, J = 4,4 Hz). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 510 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6) δ:-61,033 ir -62,854.

C dalis: 1-(3-Amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((3-trifluormetil-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetato gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-trifluormetil-4'-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolas (0,38 g, 0,75 mmol) transformuojamas į atitinkamą benzilaminą panaudojant anksčiau aprašytą standartinę katalitinę redukciją ir, išgryninus HPLC metodu, gaunama 0,19 g 1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((3'-trifluormetil-4'-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo bis-trifluoracetato.

^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 4H), 4,11 (pl.s, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 2,78 (pl.t, 4H J = 4,4 Hz). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 514 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 Mhz) δ: -59,557, -61,305 ir -74,290. DSGMS (CI): išskaičiuota pagal $C_{23}H_{22}N_5O_2F_6$: 514,167770, rasta 514,166332.

233 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

A dalis: Etil-2,4-dioksoheksanoato gavimas

Metalinis natris (16,50 g, 717,39 mmol) ištirpinamas 200 ml etanolio. Kai tirpalas atšąla, į jį pridedama 2-butanono (64,26 ml, 717,39 mmol). Po

0,10 val. į reakcijos mišinį pridedama dietiloksalato (97,43 ml, 717,39 mmol). Reakcijos mišinys pakaitinamas 65 °C temperatūroje 4 val., koncentruojamas sumažintame slėgyje ir veikiamas 200 ml 1,0 M vandenilio chlorido rūgšties tirpalo. Ekstrahuojama 200 ml EtOAc, ir organinis sluoksnis plaunamas 2 x 150 ml vandens ir 2 x 150 ml sotaus natrio chlorido tirpalo. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, koncentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus gautą liekaną sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 21,13 g gryno etil-2,4-dioksoheksanoato. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 14,40 (pl.s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,54 (kv, 2H, J = 7,7 Hz), 1,41-1,36 (m, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

B dalis: Etil(2-metilimino)-4-oksoheksanoato gavimas

Į 3Å molekulinių tinklelių (30 g) suspensiją 500 ml bevandenio etanolio pridedama etil-2,4-dioksoheksanoato (21,26 g, 0,12 mmol) ir metoksilamino hidrochlorido (10,26 g, 0,12 mmol). Reakcijos mišinys mechaniškai maišomas 24 val. Po to suspensija nufiltruojama per celito sluoksnį, ir sukoncentravus gautą filtratą, gaunamas negrynas produktas. Po šio negryno produkto sparčiosios chromatografijos gaunama 6,07 g gryno etil(2-metilimino)-4-oksoheksanoato. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 4,33 (kv, 2H, J = 7,2 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (kv, 2H, J = 7,2 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 201 (M+H, 60), 219 (M+NH_4, 100).

C dalis: Etil(N-(3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-karboksilato gavimas

Į etil(2-metoksiimino)-4-oksoheksanoato (1,0 g, 4,98 mmol) tirpalą 50 ml ledinės acto rūgšties pridedama 3-cianofenilhidrazino hidrochlorido (0,84 g, 4,98 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val., sukoncentruojamas sumažintame slėgyje ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,98 g etil(N-(3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-karboksilato. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 7,77-7,76 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 2,73 (kv, 2H, J = 8,0 Hz),

1,33-1,27 (m, 6H). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 270 (M+H, 100).

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-etil-5-((4-brom-2-fluorfenil)aminokarbonil)-pirazolo gavimas

Į 4-brom-2-fluoranilino (2,06 g, 10,82 mmol) ir etil-(3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-karboksilato (0,97 g, 3,61 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido per 0,3 val. sulašinamas trimetilaliuminis (2,0 M heksanuose, 5,41 ml, 10,82 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val., atsargiai skaldomas 1,0 M vandenilio chlorido rūgšties tirpalu, plaunamas 4 x 50 ml 1,0 M vandenilio chlorido rūgšties tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir sukoncentruojamas sumažintame slėgyje. Gauta liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu ir gaunama 0,23 g 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(4-brom-2-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,7 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 415 (M+H, 100).

E dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į dujiniu azotu išvalytą 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(4-brom-2-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo (0,23 g, 0,56 mmol), 2-*tret*-butilaminosulfonil-fenilboro rūgšties (0,17 g, 0,67 mmol) ir natrio karbonato (0,12 g, 1,12 mmol) tirpalą 10 ml etanolio ir 20 ml tolueno pridedamas katalitinis kiekis tetrakis-trifenilfosfinpaladžio. Reakcijos mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 15 val., koncentruojamas sumažintame slėgyje ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,13 g 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,16 (m, 1H), 7,97 (pl.d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 11,7 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,79 (kv, 2H, J = 8,0 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 8,0 Hz), 1,06 (s, 9H).

Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 546 (M+H, 100). ^{19}F BMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: -130,963.

F dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Standartine E dalyje gauto benzonitrilo transformacija į benzilaminą, panaudojant katalitinę redukciją, ir po to apdorojant virinant su trifluoracto rūgštimi 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas paverčiamas į 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatą. Negrynas produktas gryninamas pagal standartinę HPLC metodiką. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,66 (kv, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 493,9 (M+H, 100). DSGMS (CI): išskaičiuota pagal $C_{25}H_{24}N_5O_3FS$ 493,158390, rasta 493,156279.

234 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

A dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-etilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido gavimas

Į šaldomą (0 °C) etilo 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-karboksilato (7,13 g, 26,51 mmol) tirpalą 100 ml vandens ir 150 ml tetrahidrofurano pridedama ličio hidroksido (1,33 g, 31,81 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma per naktį, po to koncentruojama sumažintame slėgyje. Gautas vandeninis tirpalas plaunamas 3 x 100 ml dietilo eterio, ir parūgštinus koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties tirpalu gaunamos baltos nuosėdos, kurios atskiriamos filtruojant vakuume. Ši balta kieta medžiaga palaikoma giliame vakuume 24 val. ir jos dalis (0,31 g, 1,27 mmol) veikiama oksalilo chloridu (0,17 ml, 1,90 mmol) ir dimetilformamidu

(0,1 ml) 10 ml metileno chlorido. Palaikius 24 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys koncentruojamas, ir palaikius gautą kietą medžiagą giliame vakuume, gaunamas negrynas 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidridas. Šis chloranhidridas naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas.

B dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 2-fluor-2'-metilsulfonilfenilanilino hidrochloridą (0,38 g, 1,27 mmol) ir negrynintą 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidridą (1,27 mmol) 10 ml dichlormetano pridedama dimetilaminopiridino (0,34 g, 2,79 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., koncentruojamas sumažintame slėgyje, ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,23 g 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,42 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 6H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 7,08 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (kv, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 489 (M+H, 100).

C dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo (0,103 g, 0,211 mmol) ir kobalto chlorido (0,003 g, 0,021 mmol) suspensiją 10 ml metanolio pridedama natrio borhidrido (0,016 g, 0,422 mmol). Po 1 val. dár pridedama natrio borhidrido (0,016 g, 0,422 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. Po to reakcijos mišinys sukoncentruojamas sumažintame slėgyje, gauta liekana tirpinama 1,0 M vandenilio chlorido rūgšties tirpale, ir gaunamos baltos nuosėdos. Atskyrus nuosėdas vakuuminio filtravimo būdu ir kietą medžiagą išgryninus HPLC metodu, gaunama 0,030 g gryno 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracetato. ^{1}H BMR

(DMSO-d_6) δ: 10,45 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 7,77-7,61 (m, 5H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (kv, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 493 (M+H, 100). DSGMS (CI): išskaičiuota pagal $C_{26}H_{26}N_4O_3FS$ 493,170966, rasta 493,172100.

235 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluor-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)-fenil)]aminokarbonil)pirazolo trifluoracetatas

A dalis: 4-(2'-Metiltioimidazol-1-il)nitrobenzeno gavimas

Į maišomą kalio karbonato (40,07 g, 22,60 mmol) suspensiją 175 ml acetono pridedama 1-(4-nitrofenil)imidazolin-2-tiono (5,0 g, 22,60 mmol). Į reakcijos mišinį pridedama jodmetano (1,44 ml, 23,05 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 20 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas sumažintame slėgyje, ir gauta kieta medžiaga tirpinama 200 ml vandens. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu. Sumaišyti ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, ir sukoncentravus vakuume gaunama 5,29 g negryno 4-(2'-metiltioimidazol-1-il)nitrobenzeno. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,45 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,61(d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 2,52 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 236 (M+H, 100).

B dalis: 4-(2'-Metilsulfonilimidazol-1-il)nitrobenzeno gavimas

Į šaldomą (0 °C) 4-(2'-metiltioimidazol-1-il)nitrobenzeno (1,05 g, 4,47 mmol) tirpalą 40 ml dichlormetano pridedama *meta*-chlorperoksi-benzenkarboksirūgšties (1,54 g, 8,94 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir laikoma 20 val. Reakcijos mišinys plaunamas 3 x 75 ml 1,0 M natrio hidroksido tirpalo. Išdžiovinus gautas organines medžiagas magnio sulfatu ir sukoncentravus vakuume, gaunama 0,98 g negryno 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)nitrobenzeno. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H),

3,43 (s, 3H). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 268 (M+H, 100).

C dalis: 4-(2'-Metilsulfonilimidazol-1-il)anilino gavimas

Standartinė katalitinė 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)nitrobenzeno (0,98 g, 3,67 mmol) redukcija su paladžiu ant anglies (10 %) metanolyje duoda 0,80 g 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)anilino. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (dd, 2H, J_1 = 18,3 Hz, J_2 = 18,6 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,30 (s, 3H). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 238 (M+H, 100).

D dalis: 1-(3-Cianofenil)-3-etil-5-((2'-fluor-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)anilino (0,37 g, 1,58 mmol) ir 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-karboksirūgšties chloranhidrido (1,58 mmol) tirpalą 15 ml dichlormetano pridedama dimetilaminopiridino (0,42 g, 3,48 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 val., sukoncentruojamas sumažintame slėgyje ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu gaunama 0,37 g 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((2'-fluor-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 460,9 (M+H, 100), 482,9 (M+Na).

E dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-etil-5-[(2'-fluor-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)-fenil)]aminokarbonil)pirazolo gavimas

1-(3-Cianofenil)-3-etil-5-[(2'-fluor-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)-fenil)]-aminokarbonil)pirazolo standartinė katalitinė redukcija su paladžiu ant anglies (10 %) metanolyje, išgryninus HPLC metodu, duoda 0,10 g 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2'-fluor-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]amino-karbonil)pirazolo trifluoracetato. ^{1}H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 10,78 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,8 Hz) 7,63 (d, 2H, J = 4,1 Hz), 7,49-7,35 (m, 5H), 7,26 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,98 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,67 (kv, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H), J = 7,7 Hz). ESI masių spektras m/z (santykinis

intensyvumas) 464,9 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{25}N_6O_3S$ 465,170886, rasta 465,172332.

236 pavyzdys

1-[(6-aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-(pirid-2-il)-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Į 2-hidrazinpiridino (0,68 g, 6,24 mmol) tirpalą 15 ml ledinės acto rūgšties pridedama etilo 2-metoksiimino-4-oksopentanoato (0,90 g, 4,80 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu, plaunama sočiu vandeniniu natrio karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir sukoncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 3:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 0,4 g (36 %) norimo junginio. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,45 (dd, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,25 (kv, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (t, 3H). Amoniako CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 232 (M+H, 100).

B dalis: Etilo 1-(6-cianopirid-2-il)-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(pirid-2-il)-3-metilpirazol-5-karboksilato (1,4 g, 6,05 mmol) tirpalą 10 ml ledinės acto rūgšties pridedama 6 ml (didelis perteklius) 30 % H_2O_2. Reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 3 val., po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros ir supilamas į sotų vandeninį natrio karbonatą. Gautas mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir sukoncentruojami vakuume. Gautas negrynas N-oksidas ištirpinamas 20 ml tetrahidrofurano, pridedama trimetilsililcianido (2,4 ml, 18,2 mmol), po to dimetilkarbamoilchlorido (11,7 ml, 18,2 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 65 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti, praskiedžiama etilacetatu, plaunama sočiu vandeniniu rūgščiuoju natrio

karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 3:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 0,66 g (43 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,98 (m, 2H), 7,61 (td, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 (kv, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). Amoniako Cl masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 257 (M+H, 100).

C dalis: 1-[(6-Cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į (2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (0,24 g, 0,78 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido 25 °C temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (1,2 ml 2,0 M tirpalo toluene, 2,34 mmol). Gautas tirpalas maišomas tol, kol nustoja skirtis dujos (≈ 15 min). Į šį tirpalą pridedama etilo 1-(6-cianopirid-2-il)-3-metilpirazol-5-karboksilato (0,20 g, 0,78 mmol) tirpalo metileno chloride. Gautas tirpalas maišomas 40 °C temperatūroje 3 val., po to atšaldomas iki 25 °C ir skaldomas, pridedant sotaus vandeninio NH_4Cl. Praskiedus etilacetatu, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 0,15 g (38 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,63 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,64 (d, 2H),7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 515,1 (M+H, 100).

D dalis: 1-[(6-Aminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo (0,14 g, 0,27 mmol) tirpalą 15 ml absoliutaus etanolio pridedama 12 N HCl (0,023 ml, 0,27 mmol) ir 10 % Pd/C katalizatoriaus (30 mg). Gautas mišinys maišomas esant 1 atm. H_2 slėgiui 18 val. Po to mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukoncentruojamas

vakuume. Liekana ištirpinama 3 ml trifluoracto rūgšties ir maišoma 80 °C temperatūroje 20 min. Šis tirpalas atšaldomas ir koncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 70 mg (45 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,56 (s, 1H), 8,18 (pl.s, 3H), 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,02 (pl.kv, 2H), 2,30 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 462,9 (M+H, 100).

237 pavyzdys

1-[(6-(*N*-hidroksiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

1-[(6-(*N*-hidroksiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,11 g, 0,21 mmol) tirpalą 5 ml absoliutaus etanolio pridedama hidroksilamino hidrochlorido (0,054 g, 0,77 mmol) ir natrio karbonato (0,039 g, 0,36 mmol). Šis mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 1 val. po to paliekamas atvėsti. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Kieta liekana trinama su eteriu ir gaunama 80 mg (68 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 10,79 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,68 (s,1H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (pl.s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 548,1 (M+H, 100).

238 pavyzdys

1-[(6-(amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

1-[(6-(Amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*tret*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,28 g, 0,54 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridedama trietilamino (0,38 ml g, 2,7 mmol). Per šį tirpalą burbuliukais lėtai leidžiamos vandenilio sulfido dujos (H_2S perteklius sulaikomas leidžiant per Chlorox baliklį) 20 min. Kolba sandariai užkemšama ir paliekama stovėti kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas sukoncentruojamas vakuume. Negryno tioamido liekana ištirpinama 10 ml acetono ir po to pridedama 2 ml (didelis perteklius) metilo jodido. Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to atvėsinamas ir sukoncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metanolyje ir pridedama amonio acetato (1,8 ml 1,5 M tirpalo metanolyje, 2,7 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to atvėsinamas ir sukoncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama trifluoracto rūgštyje, maišoma 80 °C temperatūroje 20 min., po to atvėsinama ir sukoncentruojama vakuume. Ši liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus gaunama 78 mg (24 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,70 (s, 1H), 9,36 (pl.s, 2H), 9,04 (pl.s, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (pl.s, 2H), 6,87 (s, 1H), 2,33 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 476,2 (M+H, 100). DSGMS: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{22}N_7O_3S$: 476,150485, rasta: 476,152830.

239 pavyzdys

1-[(6-(amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-[(6-tiokarbonilamino)pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-karboksilato tirpalą 100 ml absoliutaus etanolio pridedama trietilamino (2,7 ml, 19,4 mmol). Per šį tirpalą burbuliukais lėtai leidžiamos vandenilio sulfido dujos (H_2S perteklius sulaikomas leidžiant per Chlorox baliklį) 20 min. Kolba sandariai užkemšama ir paliekama stovėti kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas sukoncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama 10 % vandenine HCl ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir sukoncentravus vakuume gaunama 1,1 g (97 %) norimo junginio, kuris yra pakankamai grynas ir jį galima naudoti be papildomo gryninimo. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,01 (pl.s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (pl.s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,22 (kv, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). ESI (-mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 288,9 (M-H, 100).

B dalis: 1-[(6-Tiokarbonilamino)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-brom-3-fluorfenil-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 4-brom-2-fluoranilino (2,17 g, 11,4 mmol) tirpalą 150 ml metileno chlorido sulašinamas trimetilaliuminis (11,4 ml 2M tirpalo toluene, 22,8 mmol). Šis tirpalas maišomas tol, kol nustoja skirtis dujos (15-20 min), po to pridedama etilo 1-[(6-tiokarbonilamino)pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-karboksilato (1,1 g, 3,8 mmol) metileno chloride. Gautas tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val., po to atvėsinamas ir skaldomas lašinant sotų vandeninį amonio chloridą. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentruojamas vakuume. Kieta liekana gryninama trinant su eteriu, ir likusi kieta medžiaga išdžiovinama vakuume; gaunama 1,26 g (76 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,62 (pl.s, 1H), 10,20 (pl.s, 1H), 8,84 (pl.s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) m.d.

C dalis: 1-[(6-(N-*tret*-butiloksikarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-brom-3-fluorfenil-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

į 1-[(6-tiokarbonilamino)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-brom-3-fluorfenil-4-il)-aminokarbonil]pirazolo (1,09 g, 2,51 mmol) tirpalą 100 ml acetono pridedama 12 ml (didelis perteklius) metilo jodido. Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to atvėsinamas ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metanolyje ir pridedama amonio acetato (8,3 ml 1,5 M tirpalo metanolyje, 12,5 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to atvėsinamas ir sukoncentravus vakuume gaunama 1,0 g negryno amidino. į 0,5 g (1,2 mmol) šios liekanos 10 ml piridino pridedama di-*tret*-butildikarbonato (0,52 g, 2,4 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (0,29 g, 2,4 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to sukoncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama vandeniu, 10 % vandeniniu HCl ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 heksanais/etilacetatu) ir gaunama 0,15 g norimo junginio. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 9,08 (pl.s, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) m.d. ESI masių spektras m/z 516,9/518,9 $(M+H)^+$.

D dalis: 1-[(6-(N-*tret*-butiloksikarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-tiometoksi-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

į 1-[(6-(N-*tret*-butiloksikarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-brom-3-fluorfenil-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,15 g, 0,29 mmol) tirpalą 15 ml benzeno pridedama 2-tiometoksifenilboro rūgšties (0,07 g, 0,42 mmol), tetrabutilamonio bromido (0,01 g, 0,03 mmol), natrio karbonato (0,09 g, 0,85 mmol) ir 0,80 ml vandens. Mišinys degazuojamas azoto srove, po to pridedama tetrakis-trifenifosfinpaladžio (0,06 g, 0,05 mmol). Mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 24 val. Reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti, po to jis praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu vandeniniu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$), nufiltruojamas per celitą, ir sukoncentravus vakuume gaunama 0,157 g (95 %) norimo junginio. Ši medžiaga yra pakankamai gryna, ir ją galima naudoti

be papildomo gryninimo. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,40 (t, 1H), 8,02 (pl.s, 2H), 7,60-7,20 (m, 10H), 6,56 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 560,9 (M+H, 100).

E dalis: 1-[(6-(Amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į 1-[(6-(N-*tret*-butiloksikarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-tiometoksi-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,157 g, 0,28 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido pridedama 3-chlorperoksi-benzenkarboksirūgšties (0,17 g, 0,99 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu vandeniniu rūgščiojo natrio metasulfito tirpalu, sočiu vandeniniu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties ir maišoma 80 °C temperatūroje 20 min. Reakcijos mišinys atvėsinamas ir sukoncentruojamas vakuume. Ši liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus gaunama 80 mg (47 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,52 (s, 1H), 9,42 (pl.s, 2H), 9,08 (pl.s, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 493,9 (M+H, 100).

240 pavyzdys
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetatas

A dalis: 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metilpirazol-5-karboksi-rūgšties (183 mg, 0,5 mmol) tirpalą DMF (10 ml) pridedama PyBrop (brom-tris-pirolidino-fosfonio heksafluorfosfato, 280 mg, 0,6 mmol), ir gautas tirpalas

maišomas kambario temperatūroje 10 min. Pridedama N,N-diizopropiletilamino (1 ml) ir maišoma dar 10 min. Po to į šį tirpalą pridedama 2-metoksi-4-N-morfolinanilino (125 mg, 0,6 mmol), ir gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 3 val. Kai mišinys atvėsta iki kambario temperatūros, į jį pridedama DOWEX (50WX8-100 jonitinė derva, 0,5 g) ir maišoma dar 0,5 val. Mišinys nufiltruojamas, ir liekana plaunama EtOAc (50 ml). Filtratas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (5 x 10 ml), džiovinamas $MgSO_4$, ir išgryninus chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą EtOAc, gaunamas produktas (261 mg, 95 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,42-7,31 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,42 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,41 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 556 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo trifluoracetato gavimas

Į 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)aminokarbonil)pirazolą (100 mg, 0,18 mmol) pridedama trifluoracto rūgšties (5 ml), ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Sukoncentravus tirpalą ir išgryninus plonasluoksnės chromatografijos metodu (etilacetatas), gaunamas klampus skystis (60 mg, 80 %).^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 7,58 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 422 (M+H, 100).

241 pavyzdys

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-okso-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo trifluoracetatas

A dalis: 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((4'-(3''-metil-5''-okso-pirazolin-2''-il)fenil)aminokarbonil)pirazolo gavimas

Į 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metilpirazol-5-karboksirūgšties (150 mg, 0,41 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama PyBrop (brom-tris-pirolidino-fosfonio heksafluorfosfato, 233 mg, 0,5 mmol), ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 10 min. Į šį tirpalą pridedama N,N-dimetilpiridino (70 mg, 0,57 mmol) ir maišoma dar 10 min. Po to pridedama 2-(4-aminofenil)-3-metil-3-pirazoli-5-ono (125 mg, 0,6 mmol), ir gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 24 val. Mišinys praskiedžiamas EtOAc (100 ml), plaunamas 1N HCl (10 ml), sočiu NaCl tirpalu (5 x 10 ml), džiovinamas $MgSO_4$, ir išgryninus chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą EtOAc, gaunamas produktas (260 mg). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 537,2 (M+1, 100).

B dalis: 1-(3-Aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-okso-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminokarbonil)pirazolo trifluoracetato gavimas

Į 1-(3-N-(benziloksikarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((4'-(3''-metil-5''-okso-pirazolin-2''-il)fenil)aminokarbonil)pirazolą (260 mg) pridedama trifluoracto rūgšties (5 ml), ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Sukoncentravus tirpalą ir išgryninus plonasluoksnės chromatografijos metodu (etilacetatas), gaunamas klampus skystis (120 mg, 74,6 % per dvi stadijas). ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (pl.s, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 403,1 (M+H, 100).

242 pavyzdys

1-[3-aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1,1-Di(metiltio)etileno gavimas

2 l talpos kolboje su mechaniniu maišikliu ir grįžtamu šaldytuvu, argono atmosferoje metilmagnio bromidas (3,0 M Et_2O, 84 ml, 252 mmol) praskiedžiamas iki 1,0M THF (168 ml), palaikant vonios temperatūrą žemiau

40 °C. Per 30 min. pridedama anglies disulfido (22,6 ml, 376 mmol) tirpalo THF (23 ml), ir reakcijos mišinys laikomas 40 °C temperatūroje 135 min. Šildymas nutraukiamas, ir reakcijos mišinys atšaldomas iki -72 °C. Per 35 min., laikant vidinę temperatūrą žemiau -60 °C, pridedama ličio diizopropilamido (2,0 M heptane, THF ir etilbenzene, 126 ml, 252 mmol). Gauta tiršta, tamsiai raudonai oranžinė masė laikoma maždaug -60 °C temperatūroje 160 min. Per 45 min. pridedama dimetilsulfato (48 ml, 504 mmol), ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 70 min. Mechaninis maišiklis išjungiamas, ir reakcijos mišinys laikomas kambario temperatūroje 17 val. Gautas mišinys praskiedžiamas Et_2O (300 ml) ir supilamas į vandeninį rūgščiojo natrio karbonato tirpalą (20 %, 500 ml). Visos operacijos atliekamos argono atmosferoje. Atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis ekstrahuojamas vandeniniu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu (25 %, 200 ml), džiovinamas $MgSO_4$, nufiltruojamas ir sukoncentruojamas iki maždaug 100 ml. Gauta alyva distiliuojama vakuume (garų temperatūra 70 °C, 10 mm Hg), ir gaunama 25,37 g produkto, užteršto etilbenzenu (nustatyta gryno produkto išeiga yra 15,59 g, 52 %). ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 5,24 (s, 2H), 2,36 (s, 6H) m.d.

B dalis: <u>Metilo 4,4-di(metiltio)-2-okso-but-3-enoato gavimas</u>

1,1'-Di(metiltio)etileno (19,73 g, turinčio 9,95 g gryno junginio, 83 mmol) tirpalas Et_2O (125 ml) atšaldomas iki -60 °C argono atmosferoje. Per 3 min. pridedama oksalilo chlorido (5,6 ml, 64 mmol), leidžiant vidinei temperatūrai pasiekti -55 °C. Per 20 min. reakcijos mišinys sušildomas iki -15 °C, ir per 2 min. pridedama sauso metanolio (20 ml, 494 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama toliau šilti ir maišoma kambario temperatūroje 2 val. Gautas mišinys praskiedžiamas Et_2O, ir nufiltravus argono atmosferoje gaunama geltona kieta medžiaga (8,28 g, 63 %).^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 6,84 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H) m.d.

C dalis: <u>Metilo 1-(3-cianofenil)-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato gavimas</u>

Sausame metanolyje (20 ml) sumaišomas metilo 4,4-di(metiltio)-2-okso-but-3-enoatas (2,0 g, 9,7 mmol), trietilaminas (1,5 ml, 10,7 mmol) ir *m*-cianofenilhidrazino hidrochloridas (1,81 g, 10,7 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 47 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, chromatografuojamas per silikagelį (CH_2Cl_2, po to 40 % EtOAc/heksanuose); gaunama dalinai išgryninto tarpinio junginio (1,91 g), kuris vėl ištirpinamas acetonitrile (85 ml) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 23 val. Negrynas reakcijos mišinys chromatografuojamas per silikagelį (CH_2Cl_2), ir gaunamas norimas pirazolas (780 mg, 29 %).^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) m.d.

D dalis: Metilo 1-[3-aminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato gavimas

Į metilo 1-(3-cianofenil)-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato (777 mg, 2,8 mmol) tirpalą sausame DMF (50 ml) pridedama $CoCl_2$ (39 mg, 0,30 mmol) ir $NaBH_4$ (158 mg, 4,2 mmol). Pradinis tirpalas yra smaragdo žalumo spavos, po to pasidaro juodas. Pamaišius 2 val., dar pridedama $NaBH_4$ (145 mg, 3,8 mmol). Dar po 3 val. vėl pridedama $CoCl_2$ (330 mg, 2,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 17 val. Reakcijai sustabdyti pridedama metanolio (10 ml) ir maišoma 40 min. Šis reakcijos mišinys sukoncentruojamas iki 30 ml, chromatografuojamas per silikagelį (0%-100% EtOAc/heksanuose, po to 10-30 % MeOH/$CHCl_3$), ir gaunamas norimas produktas (198 mg, 25 %).^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,90 (s, 1H), 4,02 (pl.s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) m.d.

E dalis: Metilo 1-[3-(*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato gavimas

Į metilo 1-[3-aminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato (195 mg, 0,70 mmol) suspensiją sausame THF (8 ml) pridedama di-*t*-butildikarbonato (184 mg, 0,84 mmol). Pamaišius 3 val., tirpimui palengvinti dar pridedama THF (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas dar 16 val., ir dar

pridedama di-*t*-butildikarbonato (54 mg, 0,25 mmol). Po dar 5 val. pridedama trietilamino (100 µl, 0,72 mmol) ir maišoma 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir ekstrahuojamas du kartus H_2O. Vandeniniai sluoksniai sumaišomi ir ekstrahuojami EtOAc. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojama, nugarinama ir chromatografuojama per silikagelį (30 % EtOAc); gaunamas norimas produktas (228 mg, 86 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,37 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,87 (pl.s, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) m.d.

F dalis: 1-[3-(*t*-Butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksirūgšties gavimas

Į metilo 1-[3-(*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksilato (50 mg, 0,13 mmol) tirpalą THF (2 ml) pridedama vandeninio LiOH (1,0 M, 160 µl, 0,16 mmol). Gautas tirpalas maišomas 19 val. Dar pridedama LiOH (30 µl, 0,03 mmol) ir maišoma 3 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp H_2O ir Et_2O/EtOAc. Vandeniniai ekstraktai neutralizuojami HCl (0,1 M, 1,0 ml), pridedant ledo. Šis vandeninis tirpalas ekstrahuojamas vieną kartą Et_2O/EtOAc. Dar pridedama HCl (0,1 M, 0,5 ml) ir vėl ekstrahuojama Et_2O/EtOAc. Galutinis pH 3,5 pasiekiamas dar pridėjus HCl (0,1 M, 0,4 ml). Šis tirpalas vėl ekstrahuojamas EtOAc. Organiniai ekstraktai, gauti po parūgštinimo, sumaišomi, džiovinami $MgSO_4$, nufiltruojami, ir nugarinus gaunamas norimas produktas (54 mg, 100 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,33 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,35 (pl.d, 2H, J = 4,4 Hz), 4,27 (pl.s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) m.d.

G dalis: 1-[3-(*t*-Butoksikarbonilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo gavimas

Į 1-[3-(*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksirūgšties (94 mg, 0,26 mmol) ir oksalilo chlorido (35 µl, 0,40 mmol) mišinį sausame CH_2Cl_2 (3 ml) pridedama DMF (3 arba 4 lašai). Gautas tirpalas maišomas 55 min. ir nugarinamas. Palaikius kelias minutes giliame vakuume,

junginys vėl ištirpinamas CH_2Cl_2 (3 ml), pridedama 4-amino-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilo hidrochlorido (85 mg, 0,30 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (85 mg, 0,70 mmol) ir maišoma 20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas H_2O ir ekstrahuojamas du kartus EtOAc. Sumaišytos organinės fazės ekstrahuojamos vandeniniu $NaHCO_3$, po to vandenine HCl (0,1 M, atšaldyta ledu). Sluoksnių atsiskyrimui pagerinti pridedama kieto NaCl. Organinis sluoksnis pašalinamas, o vandeninis tirpalas ekstrahuojamas dar du kartus EtOAc. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (50 % EtOAc/heksanuose), ir gaunamas norimas produktas (65 mg, 43 %). ESI masių spektras m.z = 615 $(M+Na)^+$.

H dalis: 1-[3-Aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]-3-(metiltio)pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

1-[3-(*t*-Butoksikarbonilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolas (65 mg, 0,11 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (3 ml) ir TFA (1 ml) ir maišoma 17 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, ir išgryninus preparatinės HPLC metodu (10-90 % MeCN/H_2O/0,5 % TFA), gaunamas norimas produktas (37 mg, 55 %).^{1}H BMR (DMSO) δ: 10,78 (s, 1H), 8,21 (pl.s, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (m, 5H), 7,45 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 4,13 (pl.d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z = 493 (M+H, 100).

243 pavyzdys

1-(3-aminometil-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolo gavimas

Į 3-ciano-4-fluorfenilhidrazino švino chlorido (10 g, 26,6 mmol) mišinį acto rūgštyje (150 ml) pridedama 1,1,1-trifluor-2,4-pentandiono (4,09 g, 26,6 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Acto rūgštis nugarinama rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana

paskirstoma tarp etilacetato (200 ml) ir vandens (150 ml). Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu (3 x 100 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, koncentruojama, ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (etilacetats:heksanas, 1:10) gaunamas 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolas (4,0 g). CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 270 (M+H, 100).

B dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-brommetilpirazolo gavimas

Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolo (4,0 g, 14,87 mmol) tirpalą anglies tetrachloride (50 ml) pridedama NBS (2,65 g, 14,87 mmol) ir benzoilo peroksido (0,36 g, 1,48 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (80 ml) ir rūgščiojo natrio karbonato (sotus, 80 ml). Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu (60 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, koncentruojama, ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (etilacetatas:heksanas, 1:10) gaunamas 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-brommetilpirazolas (2,5 g). CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 348 (M+H, 100).

C dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolo gavimas

Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-brommetilpirazolo (2,5 g, 7,18 mmol) tirpalą DMSO (40 ml) pridedama vario(I) oksido (2,16 g, 15,08 mmol) ir vandens (12 ml). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to atvėsinamas iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Kitą dieną mišinys nufiltruojamas per celitą, filtravimo sluoksnis plaunamas etilacetatu (20 ml), filtratas paskirstomas tarp etilacetato (50 ml) ir vandens (50 ml), organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu (3 x 30 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, koncentruojama ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (etilacetatas:heksanas, 1:6) gaunamas 1-(3-ciano-

4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolas (1,7 g). CI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 286 (M+H, 100).

D dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilmetil-pirazolo gavimas

Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolo (1,5 g, 5,26 mmol) tirpalą acetonitrile 0 °C temperatūroje (30 ml) pridedama $NaIO_4$ (2,65 g, 11,05 mmol), katalitinis kiekis $RuCl_3$ ir vandens (30 ml). Reakcijos mišinys maišomas nuo 0 °C iki kambario temperatūros per naktį. Acetonitrilas nugarinamas rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (60 ml) ir HCl (10 %, 25 ml). Organinė fazė atskiriama, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukoncentravus gaunamas 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilmetilpirazolas (1,4 g). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 298 (M+H, 100).

E dalis: 1-(3-Ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilmetilpirazolo (0,20 g, 0,67 mmol) tirpalą metileno chloride (20 ml) pridedama ClCOCOCl (0,84 g, 6,7 mmol) ir lašas DMF. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Metileno chloridas ir ClCOCOCl perteklius nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana vėl ištirpinama metileno chloride (20 ml) ir į tirpalą pridedama 2'-metilsulfonil-[1,1']-3-fluor-4-aminobifenilo (0,20 g, 0,67 mmol) ir DMAP (0,25 g, 2,01 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną metileno chloridas nugarinamas rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana paskirstoma tarp etilacetato (30 ml) ir HCl (10 %, 20 ml). Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu (2 x 20 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukoncentravus gaunamas 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas (0,32 g). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 569 (M+Na, 100).

F dalis: 1-(3-Aminometil-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metil-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]pirazolo (50 mg) tirpalą etanolyje (20 ml) pridedama paladžio (10 % ant aktyvuotos anglies, 40 mg). Mišinys hidrinamas, esant 310 kPa slėgiui, per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, filtratas sukoncentruojamas, liekana gryninama HPLC metodu (atvirkštinės fazės gradientas) ir gaunamas 1-(3-aminometil-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metil-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (40 mg) trifluoracto rūgšties druskos pavidalu. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 551 (M+H, 100).

244 pavyzdys

Etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 4-(2-furil)-2,4-dioksobutanoato gavimas

Į natrio etoksidą (75 ml 21 % tirpalo etanolyje, 0,20 mol) 300 ml etanolio per 30 min. supilamas 2-acetilfurano (20,0 g, 0,18 mol) ir dietiloksalato (26,5 g, 0,18 mol) mišinys 200 ml tetrahidrofurano. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, ir kietos medžiagos perplaunamos eteriu. Kietos medžiagos ištirpinamos vandenyje ir tirpalas parūgštinamas 10 % HCl. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu, etilacetato sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$), koncentruojamas vakuume ir gaunama 21,9 g (57 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,39 (kv, 2H), 1,40 (t, 3H) m.d.

B dalis: Etilo 1-[(3-ciano)fenil]-5-(2-fur-2-il)-pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 4-(2-furil)-2,4-dioksobutanoato (3,00 g, 14,3 mmol) tirpalą 50 ml absoliutaus etanolio pridedama 3-hidrazinbenzonitrilo (2,09 g, 15,7 mmol) ir *p*-toluensulfonrūgšties (2,45 g, 14,3 mmol). Šis mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, liekana tirpinama etilacetate, nufiltruojama per silikagelio sluoksnį ir koncentruojama vakuume. Perkristalinus liekaną iš heksanų, gaunama 3,1 g (70 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,80-7,70 (m, 4H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,45 (kv, 2H), 1,42 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z 308,1 $(M+H)^+$.

C dalis: Etilo 1-[(3-ciano)fenil]-5-(karboksi)pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(3-ciano)fenil]-5-(2-fur-2-il)-pirazol-3-karboksilato (1,00 g, 3,25 mmol) tirpalą 50 ml acetonitrilo/vandens/anglies tetrachlorido (2:3:2) mišinio pridedama natrio perjodato (3,13 g, 14,64 mmol) ir rutenio trichlorido hidrato (0,015 g, 0,071 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama vakuume. Liekana trinama su eteriu ir gaunama 0,9 g (96 %) norimo junginio. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 8,15 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,30 (kv, 2H), 1,27 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras: (AP+) m/z 286,1 $(M+H)^+$.

D dalis: Etilo 1-(3-cianofenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(3-ciano)fenil]-5-(karboksi)pirazol-3-karboksilato (0,49 g, 1,72 mmol) tirpalą 10 ml benzeno pridedama oksalilo chlorido (0,22 ml, 2,58 mmol) ir apie 3 lašus dimetilformamido. Šis tirpalas maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metileno chloride ir pridedama (3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (0,52 g, 1,72 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (0,63 g, 5,17 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu rūgščiojo

natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 2:1 heksanais:etilacetatu) ir gaunama 0,70 g (76 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,32 (t, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,07 (pl.d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,49 (kv, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z 533,2 $(M+H)^+$.

E dalis: Etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į etilo 1-(3-cianofenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,20 g, 0,38 mmol) tirpalą 100 ml absoliutaus etanolio pridedama 2 ml trifluoracto rūgšties ir 50 mg 10 % paladžio ant anglies katalizatoriaus. Šis mišinys maišomas, esant 344,7 kPa vandenilio slėgiui, Parr'o aparate 24 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 130 mg (53 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,76 (s, 1H), 8,64 (pl.s, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,21 (kv, 2H), 3,88 (pl.s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,19 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z 537,2 $(M+H)^+$.

245 pavyzdys

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

Į etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato trifluoracto rūgšties druskos (0,03 g, 0,05 mmol) tirpalą 5 ml 1:1 etanolio/vandens pridedama kalio hidroksido (0,013 g, 0,23 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val.,

po to parūgštinamas pridedant kelis lašus trifluoracto rūgšties. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas vakuume ir išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 15 mg (52 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,60 (s, 1H), 8,19 (pl.s, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,11 (pl.s, 2H), 2,90 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z 509,2 $(M+H)^+$.

246 pavyzdys

1-[3-(aminometil)fenil]-3-[aminokarbonil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: Etilo 1-[3-(N-(*tret*-butiloksikarbonil)aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į 244 pavyzdyje gauto etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,26 g, 0,40 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama di-*tret*-butildikarbonato (0,09 g, 0,40 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (0,15 g, 1,20 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 2:1 heksanais/etilacetatu) ir gaunama 0,24 g (80 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,28 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89 (pl.s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 4,86 (pl.s, 1H), 4,40 (kv, 2H), 4,33 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,37 (s, 9H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 635,2 (M-H, 100).

B dalis: 1-[3-(Aminometil)fenil]-3-[aminokarbonil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druskos gavimas

į etilo 1-[3-(N-(*tret*-butiloksikarbonil)aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,24 g, 0,38 mmol) tirpalą 20 ml 1:1 tetrahidrofurano/vandens pridedama kalio hidroksido (0,08 g, 1,5 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 1 val., po to atšaldomas ir koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama vandeniu ir ekstrahuojama 1:1 heksanu/etilacetatu. Organinis ekstraktas atskiriamas. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas vandeniniu HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir sukoncentruojami vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml acetonitrilo, atšaldoma iki 0 °C ir pridedama trietilamino (0,10 ml, 0,71 mmol) ir *izo*-butilchlorformiato (0,067 ml, 0,52 mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama amoniako (0,95 ml 2M tirpalo metanolyje, 1,88 mmol) ir reakcijos mišinys, leidžiant jam sušilti iki kambario temperatūros, maišomas 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties, maišoma kambario temperatūroje 2 val. ir koncentruojama vakuume. Išgryninus šią liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 115 mg (40 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ: 9,53 (s, 1H), 8,78 (pl.s, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,15 (pl.s, 1H), 3,99 (pl.s, 2H), 2,60 (s, 3H) m.d. ESI(+mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) (ESI) m/z 508,2 (M+H, 100).

247 pavyzdys

Etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-3-trifluormetil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato trifluoracto rūgšties druska

A dalis: <u>N-(3-cianofenil)trifluoracetohidrazonoilbromido gavimas</u>

Į 3-hidrazinbenzonitrilo HCl druskos (1,3 g, 7,66 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridedama trfluoracetaldehido etil-hemiacetalio (1,33 g, 9,19 mmol). Gautas mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml dimetilformamido ir pridedama N-bromsukcinimido (1,36 g, 7,66 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu, sočiu vandeniniu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$), ir sukoncentravus vakuume gaunama 2,1 g (95 %) norimo junginio, kuris yra pakankamai grynas ir jį galima naudoti negrynintą. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,16 (pl.s, 1H), 7,47-7,30 (m, 4H) m.d.

B dalis: Etilo 3-(2-furil)-3-oksopropanoato gavimas

Į heksanu perplauto natrio hidrido (3,5 g 60 % dispersijos mineralinėje alyvoje, 90,8 mmol) suspensiją 200 ml tetrahidrofurano pridedama dietilkarbonato (10,7 g, 90,8 mmol) ir 2-acetilfurano (5,0 g, 45,4 mmol). Gautas mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinamas iki kambario temperatūros ir skaldomas lėtai pilant 10 % vandeninę HCl. Tetrahidrofuranas nugarinamas vakuume, ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir sukoncentravus vakuume gaunama 6,9 g (83 %) norimo junginio, kuris yra pakankamai grynas ir jį galima naudoti negrynintą. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,61 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,20 (kv, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,25 (t, 3H) m.d.

C dalis: Etilo 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[furil-2-il]pirazol-4 karboksilato gavimas

Į etilo 3-(2-furil)-3-oksopropanoato (1,87 g, 10,26 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridedama natrio etoksido (2,6 ml 21 % tirpalo etanolyje, 6,84 mmol). Po to pridedama N-(3-cianofenil)trifluoracetohidrazonoilbromido (1,0 g, 3,42 mmol) tirpalo absoliučiame etanolyje. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val., po to praskiedžiamas eteriu. Atskiriami

sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu natrio karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 4:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 0,80 g (63 %) norimo junginio. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,33 (kv, 2H), 1,32 (t, 3H) m.d.

D dalis: Etilo 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[karboksi]pirazol-4 karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[furil-2-il]pirazol-4 karboksilato (0,75 g, 2,0 mmol) tirpalą 30 ml acetonitrilo/vandens/anglies tetrachlorido (2:3:2) mišinio pridedama natrio perjodato (1,92 g, 9,0 mmol) ir rutenio trichlorido hidrato (0,008 g, 0,04 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ($MgSO_4$) ir koncentruojama vakuume. Ši liekana ištirpinama 1:1 heksanuose/etilacetate ir ekstrahuojama sočiu vandeniniu natrio karbonatu. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas HCl, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$), ir sukoncentravus vakuume gaunama 0,40 g (56 %) norimo junginio, kuris yra pakankamai grynas ir gali būti naudojamas negrynintas. ^1H BMR ($CDCl_3$) δ: 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 4,55 (kv, 2H), 1,47 (t, 3H) m.d. ESI(-mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 352,1 (M-H, 100).

E dalis: Etilo 1-[3-(ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato gavimas

Į etilo 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[karboksi]pirazol-4 karboksilato (0,33 g, 0,93 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,12 ml, 1,4 mmol) ir apie 3 lašus dimetilformamido. Šis tirpalas maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama metileno chloride ir pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,34 g, 2,79 mmol) ir (2-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino

hidrochlorido (0,28 g, 0,93 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu rūgščiojo natrio karbonato tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ($MgSO_4$) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuojama 2:1 heksanais:etilacetatu) ir gaunama 0,25 g (45 %) norimo junginio. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 11,27 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67-7,52 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (kv, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) m.d. ESI(+mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 623,1 (M+Na, 100).

F dalis: Etilo 1-[3-(aminometil)fenil]-3-trifluormetil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato trifluoracto rūgšties druskos gavimas

Į etilo 1-[3-(ciano)fenil]-3-trifluormetil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato (0,13 g, 0,22 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridedama konc. HCl (0,018 ml, 0,22 mmol) ir 20 mg 10 % paladžio ant anglies katalizatoriaus. Šis mišinys maišomas, esant 1 atm. vandenilio slėgiui, 18 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukoncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H_2O/CH_3CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 35 mg (21 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. ^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 11,22 (s, 1H), 8,21 (pl.s, 3H), 8,06 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80-7,40 (m, 6H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 4,26 (kv, 2H), 4,13 (pl.kv, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,14 (t, 3H) m.d. ESI(+mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) (AP+) m/z 605,2 (M+H, 100).

248 pavyzdys

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 1-[3-(*t*-Butoksikarbonilaminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo gavimas

Į 1-[3-(*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-karboksirūgšties (553 mg, 1,5 mmol ir oksalilo chlorido (260 µl, 3,0 mmol) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (30 ml) pridedama DMF (3 lašai). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 val. ir nugarinamas. Gauta kieta medžiaga vėl ištirpinama sausame CH_2Cl_2 (30 ml) ir pridedama 4-dimetilaminopiridino (585 mg, 4,8 mmol). Pamaišius 4 min., dalimis per 5 min. pridedama 4-amino-3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenilo hidrochlorido (530 mg, 1,8 mmol) ir maišoma 22 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas vieną kartą sočiu $NaHCO_3$, po to vieną kartą atšaldytu 0,1 M HCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas $MgSO_4$, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (40-50 % EtOAc/heksanai), ir gaunamas norimas produktas (378 mg, 41 %). ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 8,38 (pl.t, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1 Hz), 7,81 (pl.s, 1H), 7,65 (td, 1H, J = 7,4, J' = 1,4 Hz), 7,58 (td, J = 7,7, J' = 1,5 Hz), 7,43 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,84 (s, 1H), 4,90 (pl.s, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) m.d.

B dalis: 1-[3-(Aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo gavimas

1-[3-(*t*-Butoksikarbonilaminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolas (287 mg, 0,47 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (5 ml) ir TFA (5 ml), ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. Nugarinus reakcijos mišinį ir liekaną išgryninus preparatinės HPLC metodu (10-70 % MeCN/H_2O/0,05 % TFA), gaunamas norimas produktas (271 mg, 92 %).^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,60 (s, 1H), 8,25 (pl.s, 2H), 8,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,82 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5 Hz), 7,74 (m, 3H), 7,48 (m, 5H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,23 (s, 1H), 4,16 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H) m.d. APcI masių spektras m/z = 511 (M+H, 100).

249 pavyzdys

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 1-[3-(*t*-butoksikarbonilaminometil)fenil]-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolą (89 mg, 0,15 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama MCPBA (110 mg, 57-86 %) ir maišoma kambario tenperatūroje 6 val. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas vieną kartą sočiu Na_2SO_3, po to vieną kartą sočiu $NaHCO_3$. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas vėl ištirpinamas CH_2Cl_2 (1,5 ml) ir TFA (1,5 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 5 val. Nugarinus gautą tirpalą ir liekaną išgryninus preparatinės HPLC metodu (10-70 % MeCN/H_2O/0,05 % TFA), gaunamas norimas produktas.^{1}H BMR (DMSO-d_6) δ: 10,75 (s, 1H), 8,20 (pl.s, 2H), 8,06 (dd, 1H, J = 8,0, J' = 1,5 Hz), 7,70 (m, 5H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,7 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,36 (s, 3H), 2,91 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 543 (M+H, 100).

250 pavyzdys

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-(metoksiaminokarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-Aminonitrobenzeno (5,3 g, 38,4 mmol) tirpalas etilo alkoholyje (50 ml) veikiamas n-butilglioksilatu (10,0 g, 76,9 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu maišant 18 val., reakcijos mišinys koncentruojamas sumažintame slėgyje. Negryninta liekana naudojama tolimesnėje stadijoje. Į imino (10,0 g, 40,0 mmol) tirpalą metilo alkoholyje (50 ml) pridedama kalio karbonato (11,0 g, 80,0 mmol) ir tozilmetilizocianato (11,7 g, 60,0 mmol). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Liekana veikiama sočiu natrio chlorido tirpalu, ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis ekstraktas sukoncentruojamas, ir liekana trinama su metilo alkoholiu. Nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunamas imidazolas (5,9 g, 59 % per 2 stadijas). Redukcija iki anilino

vykdoma MeOH, pridėjus 10 % Pd/C, esant 344,7 kPa slėgiui, 18 val. MS (ESI) m/z (santykinis intensyvumas) 216 (M+H, 100).

B dalis: Po to A dalies produktas kopuliuojamas su 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgštimi pagal anksčiau aprašytą chloranhidridų metodologiją. Išgryninus produktą chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas, 4:3), gaunamas grynas kopuliuotas produktas. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 481 (M+H, 100).

C dalis: B dalies produktas (200 mg, 0,4 mmol) THF (3 ml) veikiamas 1N NaOH (0,8 ml, 0,8 mmol). Gautas reakcijos mišinys maišomas 18 val. kambario temperatūroje, po to 1N HCl parūgštinamas iki pH 7, ekstrahuojamas etilacetatu, džiovinamas magnio sulfatu ir koncentruojamas. Gauta rūgštis (100 mg, 0,2 mmol) ištirpinama THF (5 ml), veikiama DIEA (0,001 ml, 0,6 mmol), metoksilamino hidrochloridu (0,030 g, 0,36 mmol) ir TBTU (83 mg, 0,2 mmol), ir maišoma 18 val. kambario temperatūroje. Liekana veikiama vandeniu, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, ekstraktas džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Išgrynintus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (metanolis/metileno chloridas, 1:9), gaunamas tarpinis metoksihidroksamatas (60 mg, 56 %). ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 496 (M+H, 100). Po to nitrilo redukcija į benzilaminą atliekama standartinėmis sąlygomis. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 3,74 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,80 (m, 3H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 442 (M+H, 100).

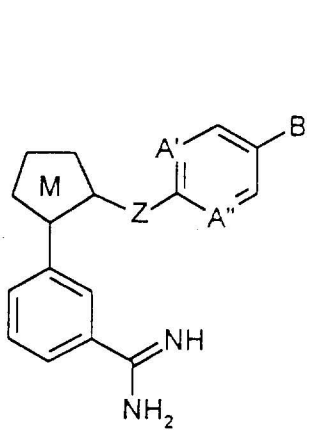
251 pavyzdys

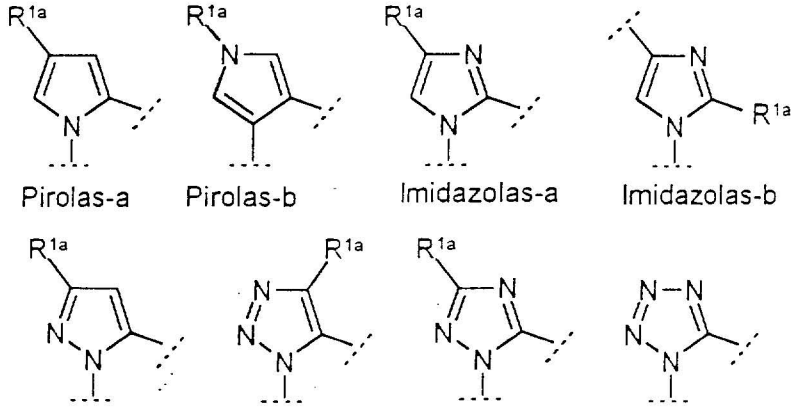
1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-(metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo trifluoracto rūgšties druska

A dalis: 4-*tret*-Butil-[1-(4-nitrofenil)]-5-metil-1,2,3-triazol-1-ilkarboksilato (Maybridge Chemical Company, 0,5 g, 1,6 mmol) tirpalas TFA (10 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys sukoncentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana suredukuojama iki anilino standartinėmis sąlygomis ir negryninama. ^{1}H BMR ($CDCl_3$) δ: 2,36 (s, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 175 (M+H, 100).

B dalis: Po to šis tarpinis junginys kopuliuojamas su 1-(3-cianofenil)-3-trifluormetilpirazolkarboksirūgštimi pagal anksčiau aprašytą chloranhidridų metodologiją, gautas nitrilas redukuojamas iki benzilamino, ir išgryninus produktą atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalvė kieta medžiaga. ^{1}H BMR (CD_3OD) δ: 2,35 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H) m.d. ESI masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 500 (M+H, 100).

1a lentelė



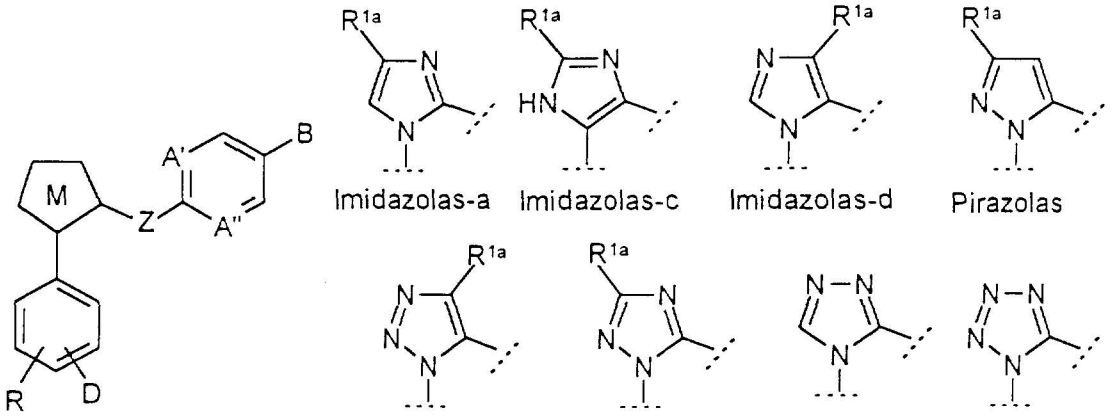


Pvz.	Žiedas M	Z	R^{1a}	A'	A''	B	MS
1	pirolas-a	CONH	H	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	460,3
2	pirolas-a	CONH	H	CH	CH	2-t-Bu-$HNSO_2$-C_6H_4	516,4
3	pirolas-a	CONH	Br	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	538,2
4	pirolas-a	CONH	H	N	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	461,3

5	pirolas-b	CONH	ben-zilas	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	550,3
6	pirolas-b	CONH	ben-zilas	CH	CH	2-t-Bu-$HNSO_2$-C_6H_4	606,5
7	imidazolas-b	CONH	H	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	461,1
8	imidazolas-b	CONH	H	CH	CH	2-t-Bu-$HNSO_2$-C_6H_4	517,2
9	imidazolas-a	CONH	H	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	461,3
10	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	475,2
11	pirazolas	NHCO	CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	475,2
12	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-(5'-CF_3-tetrazol-1'-ilas)-C_6H_4	532,4
13	4-Cl-pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-t-Bu-$NHSO_2$-C_6H_4	509,1
14	pirazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	529,0
15	4-CH_3O-pirazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	559,4
16	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	1-imidazolilas	386,2
17	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	-O-2'-CH_3SO_2-C_6H_4	490,3
18	pirazolas	$COCH_2$	CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	474,2
19	1,2,3-triazolas	CONH	H	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	463,1
20	tetrazolas	CONH	-	CH	CH	2-CF_3-C_6H_4	452,2
21	tetrazolas	SCH_2	-	C-Cl	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	500,2
22	tetrazolas	$SOCH_2$	-	C-Cl	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	516,2
23	tetrazolas	SO_2CH_2	-	C-Cl	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	532,2
24	tetrazolas	CONH	-	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	463,3
25	pirazolas	CONH	CH_3	N	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	476,3
26	pirazolas	CONH	CH_3	N	N	2-H_2NSO_2-C_6H_4	477,2
27	pirazolas	CONH	CH_3	C-Cl	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	509,3
28	pirazolas	CONH	CH_3	C-F	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	493,2
29	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-4-F-C_6H_3	493,3
30	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-CF_3-C_6H_4	464,3
31	pirazolas	CONH	CH_3	C-Cl	CH	2-CF_3-C_6H_4	498,3
32	pirazolas	CONH	CH_3	C-F	CH	2-CF_3-C_6H_4	482,2
33	pirazolas	CONH	CH_3	N	CH	2-CF_3-C_6H_4	465,3
34	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-F-C_6H_4	414,3
35	pirazolas	CONH	CH_3	C-Cl	CH	2-F-C_6H_4	448,0
36	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	2-CH_3SO_2-C_6H_4	474,3
37	pirazolas	$CONCH_3$	CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	489,3
38	pirazolas	CONH	C_4H_9	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	517,4
39	pirazolas	CONH	C_4H_9	N	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	518,2

40	pirazolas	CONH	C_4H_9	N	CH	2-CF_3-C_6H_4	506,3
41	pirazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-CH_3SO_2-C_6H_4	528,2
42	pirazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-CF_3-C_6H_4	518,2
43	4-CH_3O-pirazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-CF_3-C_6H_4	548,3
44	pirazolas	CONH	CH_3	CH	CH	CF_3	388,2
45	imidazolas-a	CONH	4-CH_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	475,3
46	1,2,3-triazolas	CONH	H	N	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	463,3
47	1,2,3-triazolas	CONH	H	CH	CH	2-CF_3-C_6H_4	451,3
48	1,2,4-triazolas	CONH	CF_3	CH	CH	2-H_2NSO_2-C_6H_4	530,3

1b lentelė



Jeigu nenurodyta kitaip, D yra meta-padėtyje ir yra amidinogrupė (AM), o R nėra.

Pvz.	M	Z	R^{1a}	A-B	MS
49	pirazolas	CONH	metilas	4-(4'-chlorfenil)-tiazol-2-ilas	437,1
50	pirazolas	CONH	metilas	2'-CF_3S-bifenilas	496,1
51	pirazolas	CONH	metilas	2'-$CF_3S(O)$-bifenilas	512
52	pirazolas	CONH	metilas	2'-$CF_3S(O)_2$-bifenilas	528,1
53	pirazolas	CONH	metilas	4-carboksimetilas-C_6H_4	378,2
54	pirazolas	CONH	metilas	4-N,N-$(CH_3)_2NC(O)$-C_6H_4	391
55	pirazolas	CONH	metilas	4-N,N-$(CH_3)_2NS(O)_2$-C_6H_4	426
56	pirazolas	CONH	metilas	4-t-Bu-$HNSO_2$-C_6H_4	455
57	pirazolas	CONH	metilas	4-H_2NSO_2-C_6H_4	381,3
58	pirazolas	CONH	metilas	4-CF_3-C_6H_4	388,1

59	pirazolas	CONH	metilas	4-benzilsulfonil-piperidilas	481,2
60	pirazolas	$CONCH_3$	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	489,2
61	pirazolas	CONH	metilas	4'-F-bifenilas	493,1
62	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	476,1
63	pirazolas (D= -CN)	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	459,1
64	pirazolas	CONH	metilas	2'-CF_3-bifenilas	464,2
65	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	476,1
66	pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-3-chlorbifenilas	509,1
67	pirazolas	CONH	metilas	2'-CF_3-3-chlorbifenilas	498,1
68	pirazolas	CONH	C_4H_9	2'-H_2NSO_2-bifenilas	517,2
69	pirazolas	CONH	C_4H_9	2'-CF_3-bifenilas	507,2
70	pirazolas	CONH	C_4H_9	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	518,2
71	4-CH_3O-pirazolas	CONH	CF_3	2'-CF_3-bifenilas	548,2
72	pirazolas	CONH	CF_3	2'-CF_3-bifenilas	518,1
73	pirazolas	CONH	CF_3	2'-SO_2CH_3-bifenilas	528,1
74	pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-3-Br-bifenilas	553,1
75	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-3-Br-bifenilas	554,1
76	pirazolas	$COCH_2$	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	474,2
77	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	477,1
78	pirazolas	CONH	CF_3	5-(2'-t-Bu-$HNSO_2$-C_6H_4)-pirimidin-2-ilas	587,2
79	pirazolas	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-pirimidin-2-ilas	531,1
80	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-pirimidin-2-ilas	532,1
81	pirazolas (D= -CN)	CONH	CF_3	4'-imidazol-1-ilas-C_6H_4	440,1
82	pirazolas	CONH	CF_3	4'-morfolin-1-ilas-C_6H_4	459,2
83	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	CF_3	4'-morfolin-1-ilas-C_6H_4	460,1
84	pirazolas	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	530,1
85	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas	531,1

86	pirazolas	CONH	CF_3	4'-(3-metiltetrazol-1-ilas)C_6H_4	456,2
87	pirazolas	$NHSO_2$	metilas	2'-naftilas	406,1
88	pirazolas	$NHSO_2$	metilas	2'-(4-brom-C_6H_4)	434,0
89	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	462,2
90	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	516,1
91	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-CF_3-C_6H_4)-pirid-2-ilas	465,2
92	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-pirimidin-2-ilas	477,2
93	pirazolas	CONH	metilas	2'-F-bifenilas	414,2
94	pirazolas	CONH	metilas	3-Cl-2'-F-bifenilas	448,1
95	pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-F-bifenilas	482,2
96	pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	493,1
97	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-F-C_6H_4)-pirid-2-ilas	415,2
98	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-t-Bu-$NHSO_2$-fenil)pirimidin-2-ilas	533,2
99	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-([1,6]-dihidropirimid-2-ilas)	579,2
100	pirazolas	CONH	metilas	4-pirid-3'-ilas-C_6H_4	379,2
101	pirazolas	CONH	metilas	2-(2'-piridil)etilas	349,2
102	pirazolas	CONH	metilas	3-(C_6H_4)propilas	362,2
103	pirazolas	CONH	metilas	4-(pirid-2'-ilas)C_6H_4	397,2
104	pirazolas	CONH	metilas	4-(i-propoksilas)C_6H_4	378,2
105	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-CF_3-fenil)pirimidin-2-ilas)	466,2
106	pirazolas	CONH	metilas	4-(piperidinas-SO_2)C_6H_4)	467,2
107	pirazolas	CONH	metilas	4-(piperidinas-CO)C_6H_4)	431,1
108	pirazolas (R=F)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	493
109	pirazolas (D=$CONH_2$) (R=F)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	494,1
110	3-pirazolas	CONH	1-metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	475,3
111	pirazolas	CONH	metilas	4-(pirazol-4'-ilas)C_6H_4	386,3
112	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-SO_2CH_3-C_6H_4)pirid-2-ilas	475,2
113	pirazolas	CONH	metilas	5-(2'-SO_2CH_3-	476,2

				C_6H_4)pirimid-2-ilas	
114	pirazolas (D= -CN)	CONH	metilas	5-(2'-SO_2CH_3-C_6H_4)pirimid-2-ilas	459,0
115	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	5-(2'-SO_2CH_3-C_6H_4)pirimid-2-ilas	477,1
116	pirazolas (D=N-NH_2-AM)	CONH	metilas	2'-t-Bu-$NHSO_2$-bifenilas	490,2
117	pirazolas (D=N-NH_2-AM)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	546,2
118	pirazolas (D=N-Me-N-HO-AM)	CONH	metilas	2'-t-Bu-$NHSO_2$-bifenilas	561,2
119	pirazolas (D=N-Me-AM)	CONH	metilas	2'-t-Bu-$NHSO_2$-bifenilas	545,2
120	pirazolas (D=N-Me-AM)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	489,2
121	tetrazolas	CONH	-	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas)	464,2
122	tetrazolas (D=$CONH_2$)	CONH	-	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)-piridin-2-ilas)	465,1
123	tetrazolas	CONH	-	5-(2'-CF_3-C_6H_4)-piridin-2-ilas)	453,2
124	tetrazolas	CONH	-	4-Br-C_6H_4	386,0
125	tetrazolas (D=$CONH_2$)	CONH	-	5-(2'-CF_3-C_6H_4)-piridin-2-ilas)	454,1
126	tetrazolas	CH_2	-	2'-CF_3-bifenilas	423,2
127	1-(3-AM-fenil)-metil-pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	489
128	1-(4-AM-fenil)-metil-pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	489
129	imidazolas-a	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	461
130	imidazolas-a	CONH	4-metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	475,2
131	imidazolas-a	CONH	5-Cl,4-Me	2'-H_2NSO_2-bifenilas	509,1
132	imidazolas-c	CONH	2-metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	475,1
133	pirazolas	CONH	metilas	4'-(N-benzimidazol-1-ilas)C_6H_4	436,2
134	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	4'-(N-benzimidazol-1-ilas)C_6H_4	437,2
135	pirazolas	CONH	metilas	4-(2'-metilimidazol-1-ilas)C_6H_4	400,2
136	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	4-(2'-metilimidazol-1-ilas)C_6H_4	401,2

137	pirazolas	CONH	metilas	4'-(1,2,4-triazol-2-ilas)C_6H_4	387,2
138	pirazolas	CONH	metilas	4'-cikloheksilas-C_6H_4	402,2
139	pirazolas	CONH	metilas	bifenilas	396,2
140	pirazolas	CONH	metilas	4'-morfolinas-C_6H_4	405,2
141	pirazolas	CONH	metilas	4'-(2-CF_3-tetrazol-1-ilas)C_6H_4	456,2
142	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	metilas	4'-(2-CF_3-tetrazol-1-ilas)C_6H_4	443,2
143	pirazolas	pirazolas	metilas	4-$(CH_3)_2NC(O)NH$-C_6H_4	406,2
144	pirazolas	CONH	metilas	4-$(CH_3)_2N$-C_6H_4	391,2
145	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	4-$(CH_3)_2N$-C_6H_4	392,2
146	pirazolas	CONH	metilas	4-tetrazol-1-ilas-C_6H_4	388,2
147	pirazolas (D=$CONH_2$)	CONH	metilas	4-tetrazol-1-ilas-C_6H_4	389,2
148	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-acetilpiperazin-1-ilas)C_6H_4	446,2
149	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-t-butoksi-karbonilpiperazin-1-ilas)C_6H_4	504,3
150	pirazolas	CONH	metilas	4-(piperazin-1-ilas)C_6H_4	404,2
151	pirazolas	CONH	CF_3	4-cikloheksilfenilas	456,2
152	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-morfolino)-3-chloras-C_6H_4	439,2
153	pirazolas	CONH	CH_3S	2'-H_2NSO_2-bifenilas	507,1
154	pirazolas	CONH	CH_3SO	2'-H_2NSO_2-bifenilas	523,1
155	pirazolas	CONH	CH_3SO_2	2'-H_2NSO_2-bifenilas	539,1
156	tetrazolas (D=$CONH_2$)	CH_2	-	2'-CF_3-bifenilas)	424,1
157	tetrazolas (D=$CONH_2$)	CH_2	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	435,1
158	pirazolas	CONH	metilas	4-ciklopentiloksifenilas	404,2
159	pirazolas	CONH	metilas	3-(pirid-2-ilas-$NHCH_2$)C_6H_4	426,2
160	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-imidazolil)fenilas	386,2
161	pirazolas	CONH	CF_3	4-(N-morfolinas)-3-Cl-C_6H_4	493,1
162	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-pirolidino-karbinilas)-3-Cl-C_6H_4	451,2
163	pirazolas	CONH	metilas	4-(N-morfolino-karbinilas)-3-Cl-C_6H_4	433,2

164	pirazolas D= -CN	CONH	CF_3	4-(N-imidazolil)fenilas	423,2
165	pirazolas	CONH	CF_3	4-(N-imidazolil)fenilas	440,2
166	pirazolas	CONH	CF_3	4-(N-metiltetrazolon-1-il)fenilas	472,1
167	pirazolas (D=$CONH_2$)	$COCH_2$	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	433,2
168	pirazolas	CONH	metilas	4-N-pirolidino-metilfenilas	403,2
169	pirazolas (D=NH_2)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	448,1
170	pirazolas (D=2-NH_2)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	448,1
171	pirazolas (D=NH_2) (R=4-Cl)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	482,0
172	pirazolas (D=NH_2) (R=4-F)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	466,0
173	pirazolas (D=NH_2) (R=4-OMe)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	478,1
174	tetrazolas (D=NH_2) (R=4-Cl)	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	470,0
175	tetrazolas (D=NH_2) (R=4-Cl)	CONH	-	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)piridin-2-ilas	471,2
176	tetrazolas (D=NH_2) (R=4-OMe)	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	466,0
177	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)piridin-2-ilas	463,3
178	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-CH_3)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	476
179	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-F)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	480
180	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	4-(N-pirolidino-karbonilas)C_6H_4	458,2
181	pirazolas (D=*)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	547,2
182	pirazolas (D=**)	CONH	metilas	2'-t-Bu-$NHSO_2$-bifenilas	603,2

183	pirazolas (D=**)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	547,2
184	pirazolas (D=***)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	631,2
185	1-(pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	452
186	1-(6-Br-pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	530
187	tetrazolas (D=3-NH_2) (R=4-Cl)	CONH	-	3-Cl-2'-H_2NSO_2-bifenilas	504,0
188	tetrazolas (D=3-NH_2) (R=4-Cl)	CONH	-	4-(N-pirolidino-karbonilas)C_6H_4	430
189	tetrazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	450,2
190	1,3,4-triazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	H	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	467,9
191	imidazolas-d (D=CH_2NH_2)	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	448,2
192	imidazolas-d (D=CH_2NH_2)	CONH	-	2'-H_3CSO_2-bifenilas	447
193	imidazolas-d	CONH	-	2'-H_2NSO_2-bifenilas	461,2
194	pirazolas(D=CH_2NHCH_3)	CONH	metilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	494,1
195	pirazolas(D=CH_2NHCH_3)	CONH	metilas	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	492,2
196	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	3-CF_3 4-OCH_3	2'-H_3CSO_2-bifenilas	545,1
197	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	2-F-4-(N-pirolidino-karbonilas)C_6H_4	476,2
198	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	3-F-4-(N-pirolidino-karbonilas)C_6H_4	476,2
199	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	2'-H_3CSO_2-bifenilas	515,1
200	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	534,1
201	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)[1,6-dihiro]pirimidin-2-ilas	520,1
202	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)pirimidin-2-ilas	518,1
203	pirazolas (D=$CH(CH_3)$-NH_2)	CONH	CF_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	530,1

204	pirazolo (D=C(=NH)-N-morfolinas	CONH	CF_3	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	616,9
205	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CH(OH) CH_2	CF_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	517,2
206	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	532,9
207	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	5-(2'-H_3CSO_2-C_6H_4)pirimidin-2-ilas	517,1
208	pirazolas	CONH	CF_3	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	546
209	pirazolas	CONH	CF_3	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	547,1
210	pirazolas (D=CH_2NH_2)	$COCH_2$	CF_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	514,8
211	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CH_2SO_2-CH_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	540,1
212	pirazolas	CONH	CH_2NH-SO_2CH_3	2'-H_2NSO_2-bifenilas	568,1
213	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CH_2NH-SO_2CH_3	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	572,1
214	pirazolas (D=CH(=NH) $NHCO_2CH_3$)	CONH	metilas	5-(2'-H_2NSO_2-C_6H_4)pirimidin-2-ilas	535,1
215	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	metilas	2'-H_3CSO_2-bifenilas	461,2
216	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	3-CH_3-2'-H_3CSO_2-bifenilas	530,2
217	1,2,3-triazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	-	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	466,1
218	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-CH_3)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	476,2
219	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-F)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	480,2
220	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-Cl)	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	479,1
221	pirazolas (D=CH_2NH_2) (R=4-F)	CONH	CF_3	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	551,9
222	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	metilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	480
223	pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-H_3CSO_2-	479

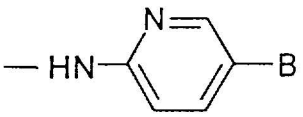
	($D=CH_2NH_2$)			bifenilas	
224	pirazolas	CONH	metilas	3-F-4-(N-morfolino)fenilas	423,2
225	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	metilas	3-F-4-(N-morfolino)fenilas	410,2
226	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	CF_3	3-F-4-(2'-CH_3-imidazol-1-il)fenilas	459,2
227	pirazolas (D=CN)	CH_2O	metilas	bifenilas	420
228	pirazolas	CH_2O	metilas	bifenilas	437,2
229	pirazolas ($D=CONH_2$)	CH_2O	metilas	bifenilas	438,2
230	pirazolas	CONH	CF_3	2-F-4-(N-morfolino)fenilas	477,2
231	pirazolas ($D=CONH_2$)	CONH	CF_3	2-F-4-(N-morfolino)fenilas	478,1
232	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	CF_3	3-CF_3-4-(N-morfolino)fenilas	514
233	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	etilas	3-F-2'-H_2NSO_2-bifenilas	493,9
234	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	etilas	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	493
235	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	etilas	2-F-4-(2'-H_3CSO_2-imidazolil)fenilas	465,2
236	1-(6-NH_2CH_2-pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	462,9
237	1-(6-C(=NH_2)NOH-pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	2'-t-BuHNSO_2-bifenilas	548,1
238	1-(6-AM-pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	2'-H_2NSO_2-bifenilas	476,2
239	1-(6-AM-pirid-2-il)-pirazolas	CONH	metilas	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	493,9
240	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	metilas	2-CH_3O-4-(N-morfolino)fenilas	422,2
241	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	metilas	4-(3'-CH_3-5'-okso-3'-pirazolin-2'-il)fenilas	403,1
242	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	SCH_3	2'-H_3CSO_2-bifenilas	493
243	pirazolas ($D=CH_2NH_2$) (R=4-F)	CONH	CF_3	2'-H_3CSO_2-bifenilas	551
244	pirazolas ($D=CH_2NH_2$)	CONH	CO_2Et	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	537,2

245	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	COOH	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	509,2
246	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	$CONH_2$	2-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	537,2
247	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	3-CF_3 4-CO_2Et	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	605,2
248	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	SCH_3	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	511
249	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	SO_2CH_3	3-F-2'-H_3CSO_2-bifenilas	543
250	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	4-((5-$CH_3ONHC(O)$)imidazol-1-il)fenilas	442
251	pirazolas (D=CH_2NH_2)	CONH	CF_3	4-(5-CH_3-1,2,3-triazol-1-il)fenilas	500

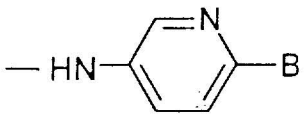
*D = Etilkarboksiamidino grupė
**D = 1"-imino-1"-(N-morfolino)metilas
***D = N-((5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metoksikarbonil)amidino grupė.

Tolimesnėse lentelėse duoti būdingi šio išradimo junginių pavyzdžiai. Laikoma, kad kiekvienoje lentelės grafoje nurodytas pavyzdys apima visus lentelės pradžioje nurodytų formulių junginius. Pavyzdžiui, 2 lentelės 1 pavyzdys apima visus a-nn formulių junginius, o 3 lentelės 1 pavyzdys apima visus a-nn formulių junginius.

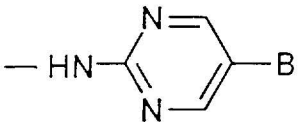
A grupės tolimesnėse lentelėse yra tokios:



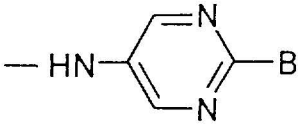
2-piridilas



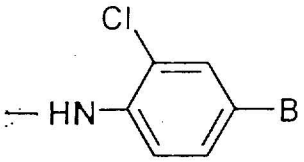
3-piridilas



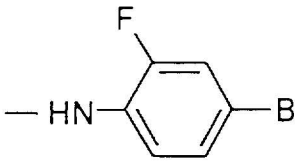
2-pirimidilas



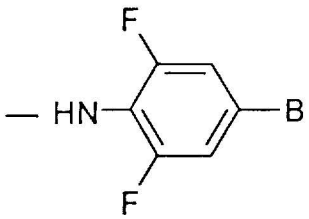
5-pirimidilas



2-Cl-fenilas

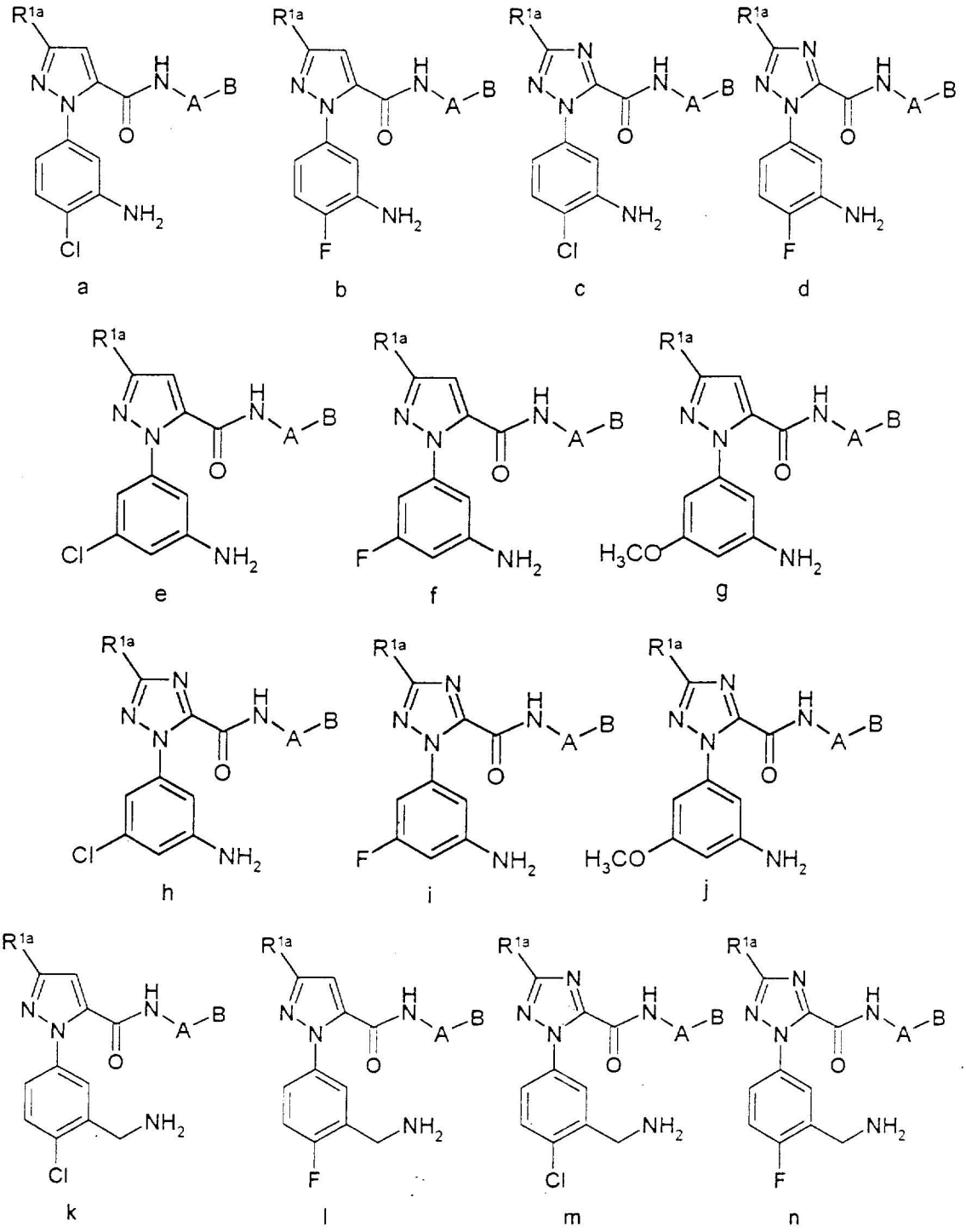


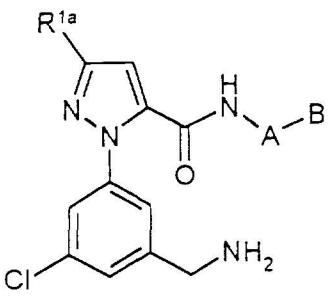
2-F-fenilas



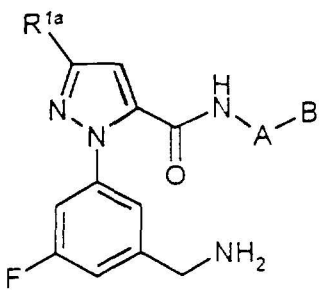
2,6-diF-fenilas

2 lentelė

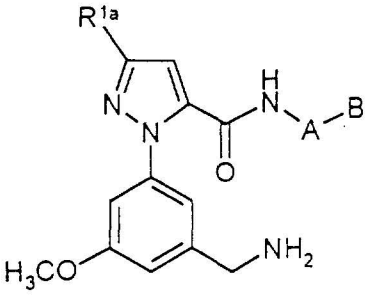




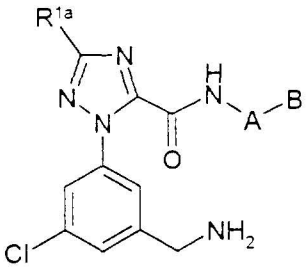
o



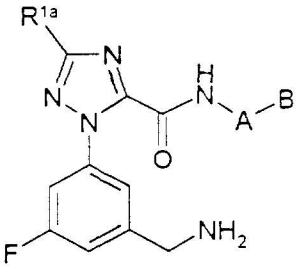
p



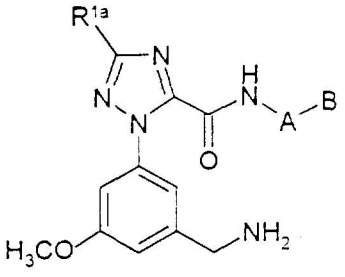
q



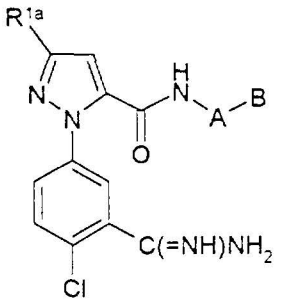
r



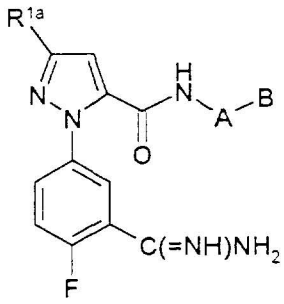
s



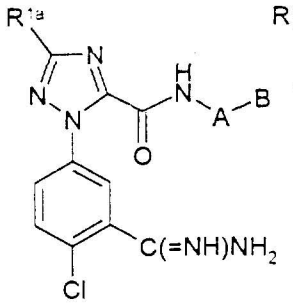
t



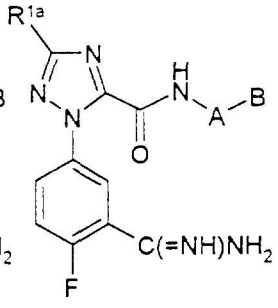
u



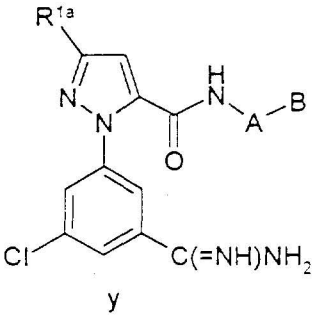
v



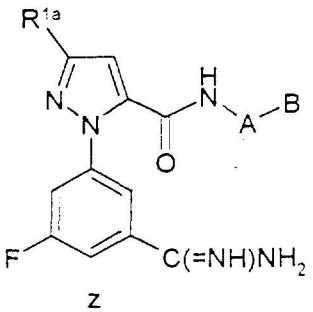
w



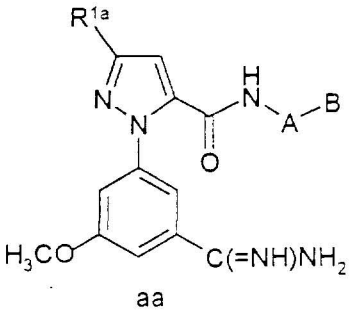
x



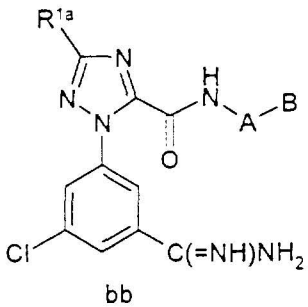
y



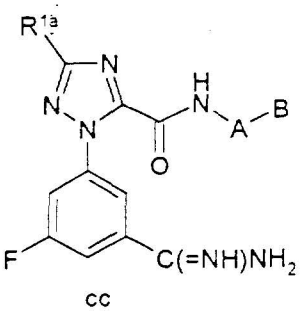
z



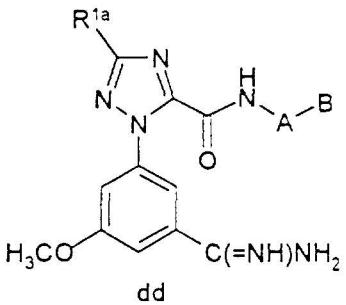
aa



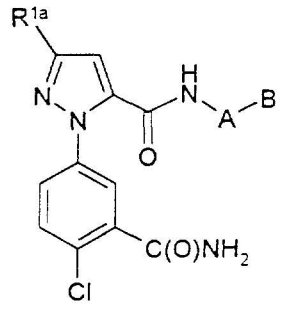
bb



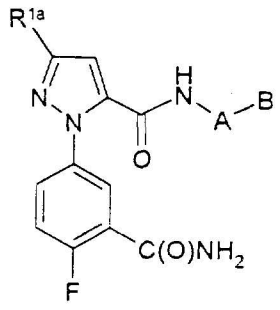
cc



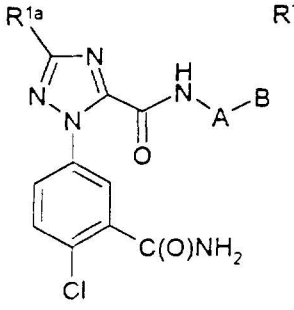
dd



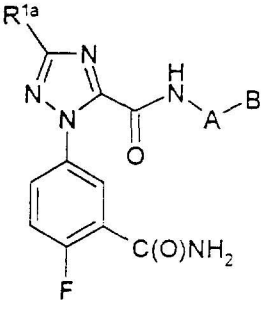
ee



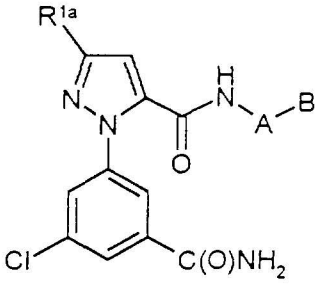
ff



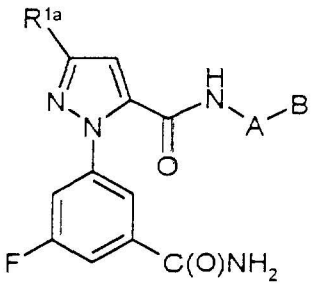
gg



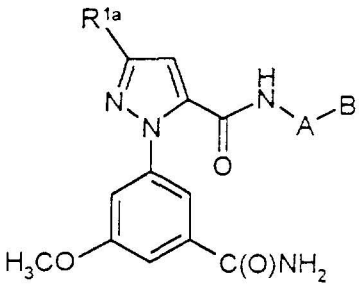
hh



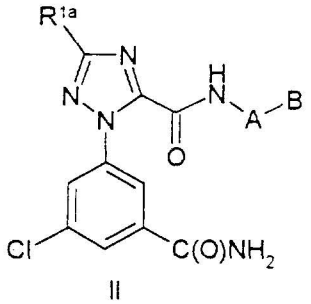
ii



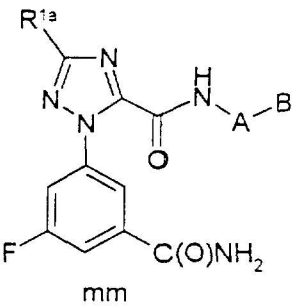
jj



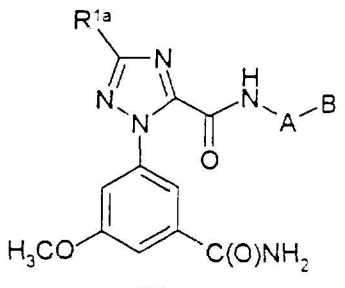
kk



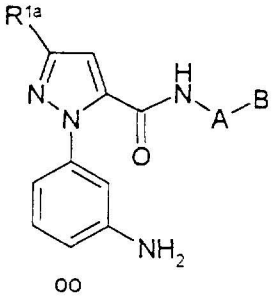
ll



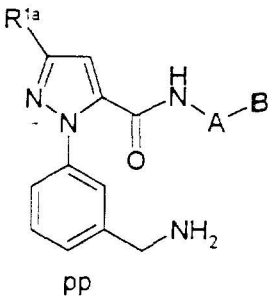
mm



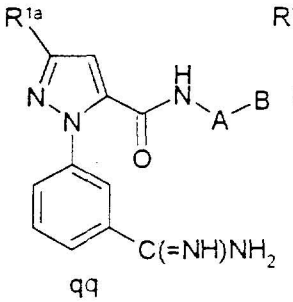
nn



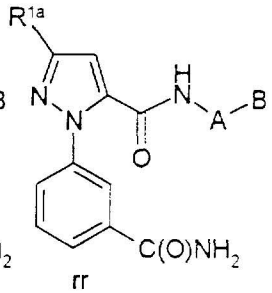
oo



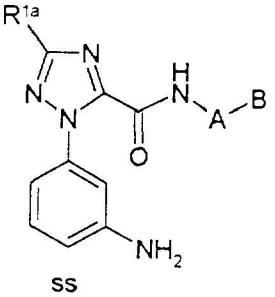
pp



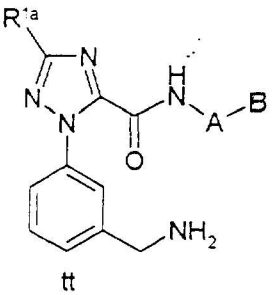
qq



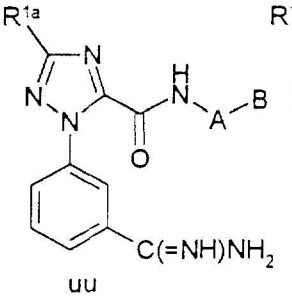
rr



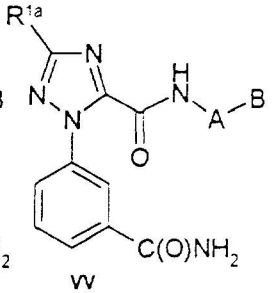
ss



tt



uu



vv

Pvz.	R^{1a}	A	B
1	CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas

3	CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	CH_3	fenilas	4-morfolinas
6	CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
12	CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
14	CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
16	CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
17	CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
26	CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
42	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
49	CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

51	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
60	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
62	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
65	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
81	CH_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
82	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
83	CH_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
84	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
85	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
86	CH_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
87	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
88	CH_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
89	CH_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
90	CH_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
91	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
92	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
93	CH_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
94	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
95	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
96	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
97	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
98	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas

99	CH_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
100	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
101	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
102	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
103	CH_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
104	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
105	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
106	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
107	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
108	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
109	CH_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
110	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
111	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
112	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
113	CH_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
114	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
115	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
116	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
117	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
118	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
119	CH_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
120	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
121	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
122	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
123	CH_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
124	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
125	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
126	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
127	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
128	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
129	CH_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
130	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
131	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
132	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
133	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
134	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
135	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
136	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
137	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
138	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
139	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
140	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
141	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
142	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
143	CH_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
144	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
145	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
146	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas

147	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
148	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
149	CH_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
150	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
151	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
152	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
153	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
154	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
155	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
156	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
157	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
158	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
159	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
160	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
161	CF_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
162	CF_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
163	CF_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
164	CF_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
165	CF_3	fenilas	4-morfolinas
166	CF_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
167	CF_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
168	CF_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
169	CF_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
170	CF_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
171	CF_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
172	CF_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
173	CF_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
174	CF_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
175	CF_3	2-piridilas	4-morfolinas
176	CF_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
177	CF_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
178	CF_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
179	CF_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
180	CF_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
181	CF_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
182	CF_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
183	CF_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
184	CF_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
185	CF_3	3-piridilas	4-morfolinas
186	CF_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
187	CF_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
188	CF_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
189	CF_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
190	CF_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
191	CF_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
192	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
193	CF_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
194	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas

195	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
196	CF_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
197	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
198	CF_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
199	CF_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
200	CF_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
201	CF_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
202	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
203	CF_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
204	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
205	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
206	CF_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
207	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
208	CF_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
209	CF_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
210	CF_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
211	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
212	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
213	CF_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
214	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
215	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
216	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
217	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
218	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
219	CF_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
220	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
221	CF_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
222	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
223	CF_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
224	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
225	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
226	CF_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
227	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
228	CF_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
229	CF_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
230	CF_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
231	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
232	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
233	CF_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
234	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
235	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
236	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
237	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
238	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
239	CF_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
240	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
241	SCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
242	SCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas

243	SCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
244	SCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
245	SCH_3	fenilas	4-morfolinas
246	SCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
247	SCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
248	SCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
249	SCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
250	SCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
251	SCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
252	SCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
253	SCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
254	SCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
255	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
256	SCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
257	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
258	SCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
259	SCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
260	SCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
261	SCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
262	SCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
263	SCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
264	SCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
265	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
266	SCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
267	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
268	SCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
269	SCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
270	SCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
271	SCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
272	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
273	SCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
274	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
275	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
276	SCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
277	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
278	SCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
279	SCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
280	SCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
281	SCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
282	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
283	SCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
284	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
285	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
286	SCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
287	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
288	SCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
289	SCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
290	SCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

291	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
292	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
293	SCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
294	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
295	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
296	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
297	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
298	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
299	SCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
300	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
301	SCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
302	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
303	SCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
304	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
305	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
306	SCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
307	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
308	SCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
309	SCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
310	SCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
311	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
312	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
313	SCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
314	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
315	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
316	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
317	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
318	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
319	SCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
320	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
321	$SOCH_3$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
322	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
323	$SOCH_3$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
324	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
325	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinas
326	$SOCH_3$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
327	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
328	$SOCH_3$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
329	$SOCH_3$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
330	$SOCH_3$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
331	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
332	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
333	$SOCH_3$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
334	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
335	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinas
336	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
337	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
338	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas

339	$SOCH_3$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
340	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
341	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
342	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
343	$SOCH_3$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
344	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
345	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinas
346	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
347	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
348	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
349	$SOCH_3$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
350	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
351	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
352	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
353	$SOCH_3$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
354	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
355	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinas
356	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
357	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
358	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
359	$SOCH_3$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
360	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
361	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
362	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
363	$SOCH_3$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
364	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
365	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinas
366	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
367	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
368	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
369	$SOCH_3$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
370	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
371	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
372	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
373	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
374	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
375	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
376	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
377	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
378	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
379	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
380	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
381	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
382	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
383	$SOCH_3$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
384	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
385	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinas
386	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas

387	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
388	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
389	$SOCH_3$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
390	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
391	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
392	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
393	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
394	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
395	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
396	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
397	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
398	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
399	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
400	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
401	SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
402	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
403	SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
404	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
405	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
406	SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
407	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
408	SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
409	SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
410	SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
411	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
412	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
413	SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
414	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
415	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
416	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
417	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
418	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
419	SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
420	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
421	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
422	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
423	SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
424	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
425	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
426	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
427	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
428	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
429	SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
430	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
431	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
432	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
433	SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
434	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas

435	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
436	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
437	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
438	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
439	SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
440	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
441	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
442	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
443	SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
444	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
445	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
446	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
447	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
448	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
449	SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
450	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
451	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
452	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
453	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
454	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
455	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
456	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
457	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
458	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
459	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
460	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
461	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
462	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
463	SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
464	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
465	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
466	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
467	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
468	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
469	SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
470	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
471	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
472	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
473	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
474	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
475	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
476	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
477	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
478	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
479	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
480	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
481	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
482	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas

483	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
484	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
485	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
486	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
487	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
488	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
489	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
490	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
491	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
492	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
493	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
494	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
495	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
496	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
497	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
498	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
499	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
500	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
501	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
502	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
503	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
504	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
505	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
506	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
507	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
508	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
509	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
510	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
511	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
512	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
513	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
514	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
515	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
516	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
517	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
518	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
519	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
520	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
521	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
522	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
523	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
524	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
525	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
526	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
527	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
528	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
529	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
530	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

531	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
532	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
533	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
534	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
535	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
536	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
537	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
538	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
539	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
540	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
541	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
542	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
543	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
544	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
545	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
546	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
547	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
548	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
549	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
550	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
551	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
552	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
553	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
554	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
555	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
556	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
557	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
558	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
559	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
560	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
561	Cl	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
562	Cl	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
563	Cl	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
564	Cl	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
565	Cl	fenilas	4-morfolinas
566	Cl	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
567	Cl	fenilas	4-morfolinokarbonilas
568	Cl	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
569	Cl	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
570	Cl	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
571	Cl	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
572	Cl	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
573	Cl	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
574	Cl	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
575	Cl	2-piridilas	4-morfolinas
576	Cl	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
577	Cl	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
578	Cl	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas

579	Cl	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
580	Cl	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
581	Cl	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
582	Cl	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
583	Cl	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
584	Cl	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
585	Cl	3-piridilas	4-morfolinas
586	Cl	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
587	Cl	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
588	Cl	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
589	Cl	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
590	Cl	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
591	Cl	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
592	Cl	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
593	Cl	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
594	Cl	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
595	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinas
596	Cl	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
597	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
598	Cl	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
599	Cl	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
600	Cl	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
601	Cl	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
602	Cl	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
603	Cl	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
604	Cl	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
605	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinas
606	Cl	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
607	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
608	Cl	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
609	Cl	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
610	Cl	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
611	Cl	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
612	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
613	Cl	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
614	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
615	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
616	Cl	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
617	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
618	Cl	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
619	Cl	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
620	Cl	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
621	Cl	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
622	Cl	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
623	Cl	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
624	Cl	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
625	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinas
626	Cl	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas

627	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
628	Cl	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
629	Cl	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
630	Cl	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
631	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
632	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
633	Cl	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
634	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
635	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
636	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
637	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
638	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
639	Cl	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
640	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
641	F	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
642	F	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
643	F	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
644	F	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
645	F	fenilas	4-morfolinas
646	F	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
647	F	fenilas	4-morfolinokarbonilas
648	F	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
649	F	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
650	F	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
651	F	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
652	F	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
653	F	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
654	F	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
655	F	2-piridilas	4-morfolinas
656	F	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
657	F	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
658	F	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
659	F	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
660	F	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
661	F	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
662	F	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
663	F	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
664	F	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
665	F	3-piridilas	4-morfolinas
666	F	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
667	F	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
668	F	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
669	F	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
670	F	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
671	F	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
672	F	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
673	F	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
674	F	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas

675	F	2-pirimidilas	4-morfolinas
676	F	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
677	F	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
678	F	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
679	F	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
680	F	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
681	F	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
682	F	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
683	F	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
684	F	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
685	F	5-pirimidilas	4-morfolinas
686	F	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
687	F	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
688	F	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
689	F	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
690	F	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
691	F	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
692	F	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
693	F	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
694	F	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
695	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
696	F	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
697	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
698	F	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
699	F	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
700	F	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
701	F	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
702	F	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
703	F	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
704	F	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
705	F	2-F-fenilas	4-morfolinas
706	F	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
707	F	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
708	F	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
709	F	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
710	F	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
711	F	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
712	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
713	F	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
714	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
715	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
716	F	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
717	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
718	F	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
719	F	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
720	F	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
721	CO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
722	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas

723	CO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
724	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
725	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
726	CO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
727	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
728	CO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
729	CO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
730	CO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
731	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
732	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
733	CO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
734	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
735	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
736	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
737	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
738	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
739	CO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
740	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
741	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
742	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
743	CO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
744	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
745	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
746	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
747	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
748	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
749	CO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
750	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
751	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
752	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
753	CO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
754	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
755	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
756	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
757	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
758	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
759	CO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
760	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
761	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
762	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
763	CO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
764	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
765	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
766	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
767	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
768	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
769	CO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
770	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

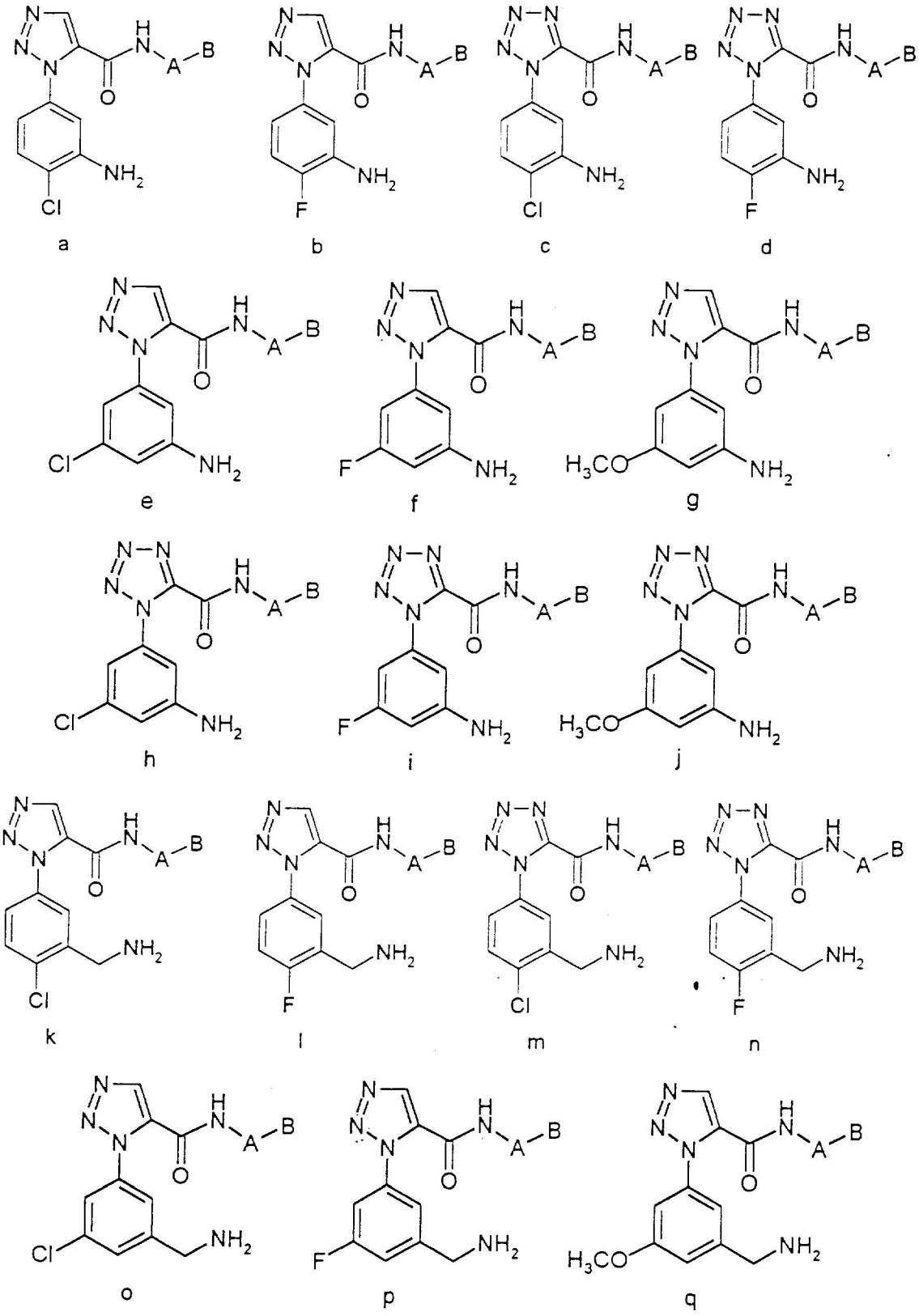
771	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
772	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
773	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
774	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
775	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
776	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
777	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
778	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
779	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
780	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
781	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
782	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
783	CO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
784	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
785	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
786	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
787	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
788	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
789	CO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
790	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
791	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
792	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
793	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
794	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
795	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
796	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
797	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
798	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
799	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
800	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
801	CH_2OCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
802	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
803	CH_2OCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
804	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
805	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinas
806	CH_2OCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
807	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
808	CH_2OCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
809	CH_2OCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
810	CH_2OCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
811	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
812	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
813	CH_2OCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
814	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
815	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
816	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
817	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
818	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas

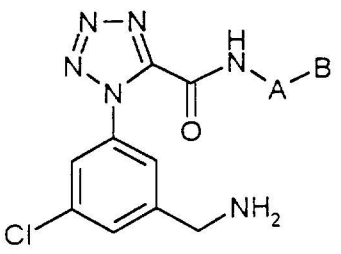
819	CH_2OCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
820	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
821	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
822	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
823	CH_2OCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
824	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
825	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
826	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
827	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
828	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
829	CH_2OCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
830	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
831	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
832	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
833	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
834	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
835	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
836	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
837	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
838	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
839	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
840	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
841	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
842	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
843	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
844	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
845	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
846	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
847	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
848	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
849	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
850	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
851	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
852	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
853	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
854	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
855	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
856	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
857	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
858	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
859	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
860	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
861	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
862	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
863	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
864	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
865	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
866	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas

867	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
868	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
869	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
870	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
871	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
872	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
873	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
874	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
875	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
876	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
877	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
878	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
879	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
880	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
881	$CONH_2$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
882	$CONH_2$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
883	$CONH_2$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
884	$CONH_2$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
885	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinas
886	$CONH_2$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
887	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
888	$CONH_2$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
889	$CONH_2$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
890	$CONH_2$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
891	$CONH_2$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
892	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
893	$CONH_2$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
894	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
895	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinas
896	$CONH_2$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
897	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
898	$CONH_2$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
899	$CONH_2$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
900	$CONH_2$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
901	$CONH_2$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
902	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
903	$CONH_2$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
904	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
905	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinas
906	$CONH_2$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
907	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
908	$CONH_2$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
909	$CONH_2$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
910	$CONH_2$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
911	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
912	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
913	$CONH_2$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
914	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas

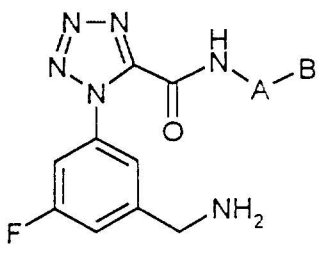
915	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinas
916	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
917	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
918	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
919	$CONH_2$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
920	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
921	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
922	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
923	$CONH_2$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
924	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
925	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinas
926	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
927	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
928	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
929	$CONH_2$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
930	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
931	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
932	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
933	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
934	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
935	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
936	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
937	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
938	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
939	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
940	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
941	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
942	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
943	$CONH_2$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
944	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
945	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinas
946	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
947	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
948	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
949	$CONH_2$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
950	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
951	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
952	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
953	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
954	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
955	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
956	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
957	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
958	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
959	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
960	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

3 lentelė

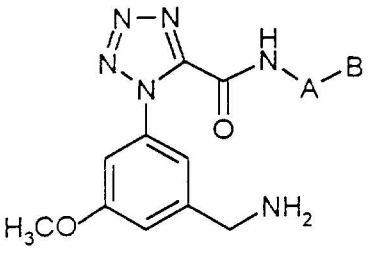




r



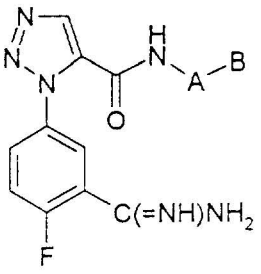
s



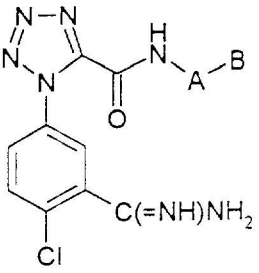
t



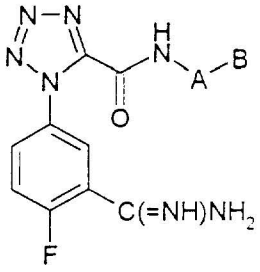
u



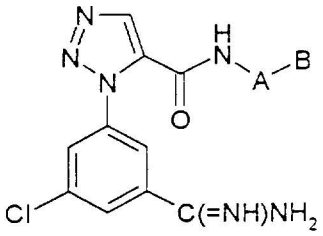
v



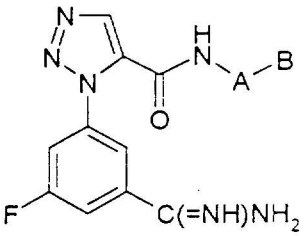
w



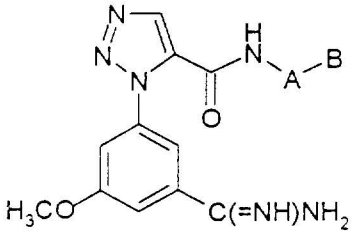
x



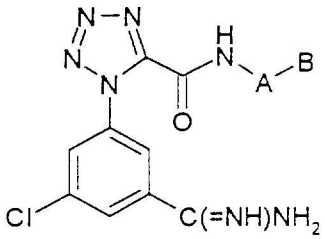
y



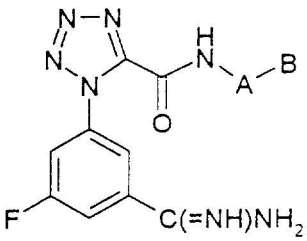
z



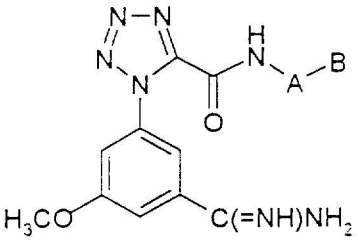
aa



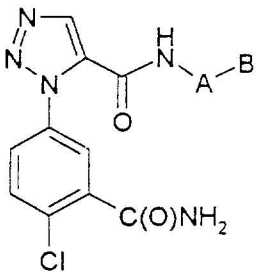
bb



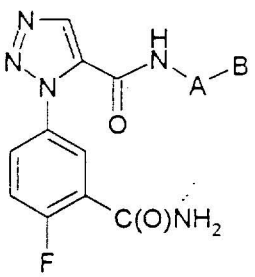
cc



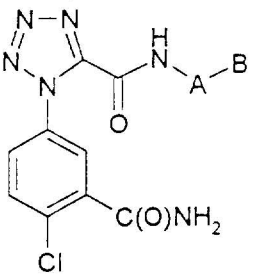
dd



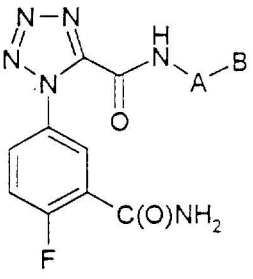
ee



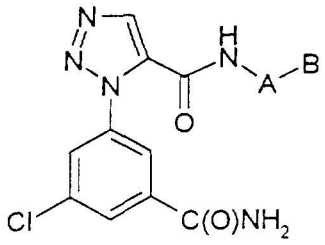
ff



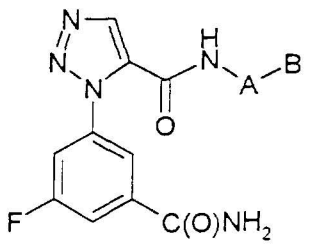
gg



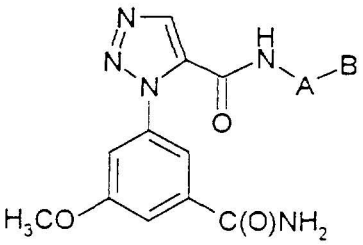
hh



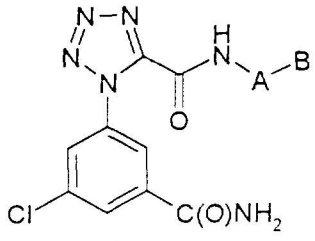
ii



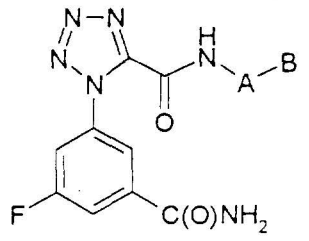
jj



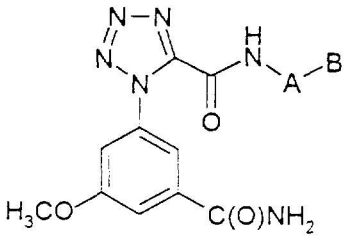
kk



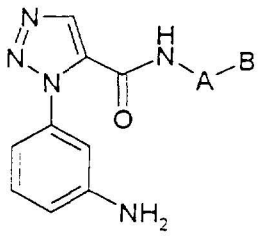
ll



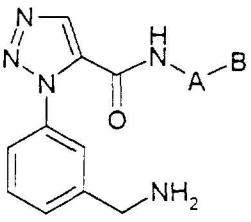
mm



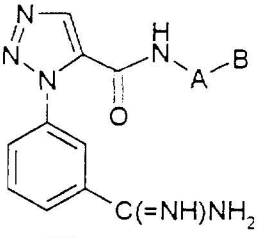
nn



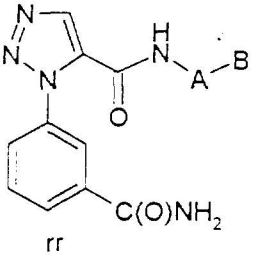
oo



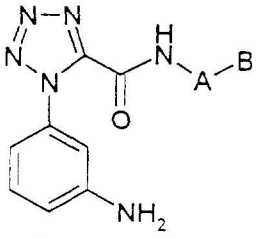
pp



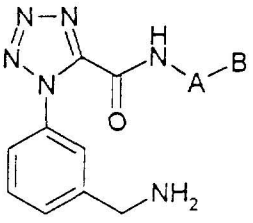
qq



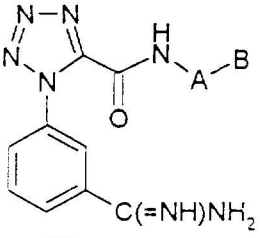
rr



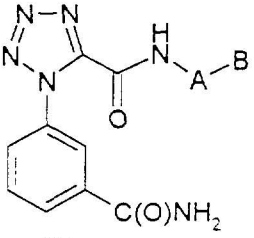
ss



tt



uu



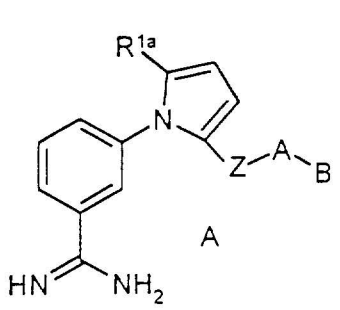
vv

Pvz.	A	B
1	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	fenilas	4-morfolinas
6	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
12	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
14	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	2-piridilas	4-morfolinas
16	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas

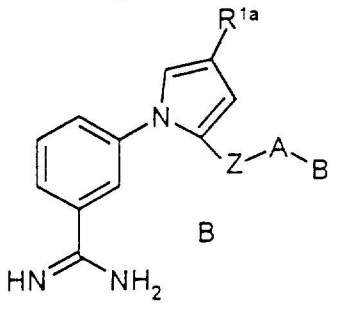
17	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	3-piridilas	4-morfolinas
26	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
42	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
49	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
51	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
60	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
62	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas

65	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

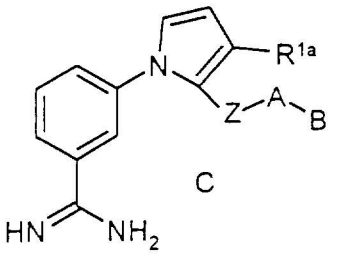
4 lentelė



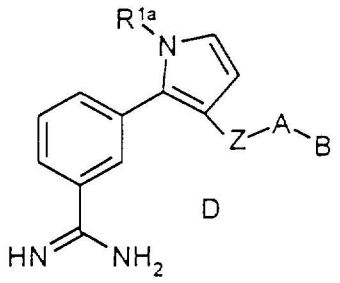
A



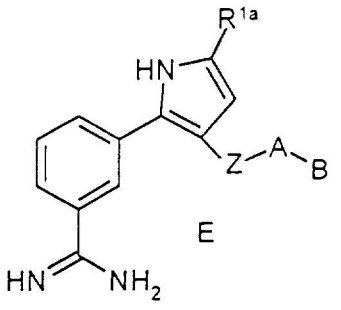
B



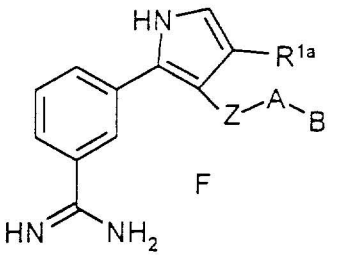
C



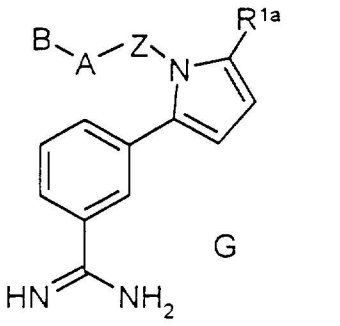
D



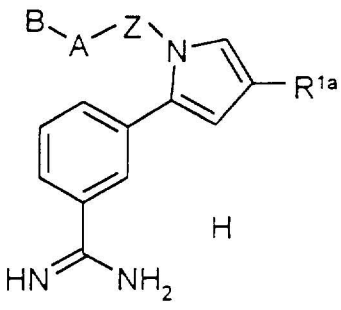
E



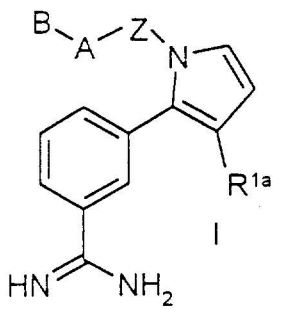
F



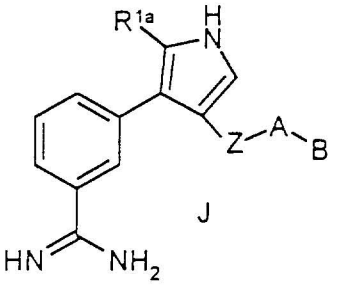
G



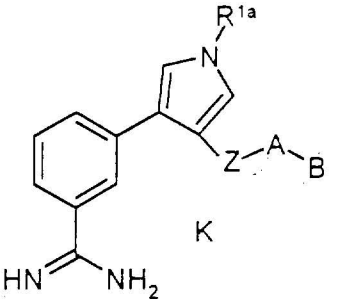
H



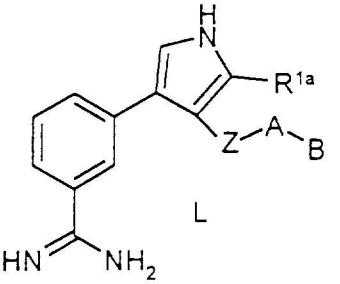
I



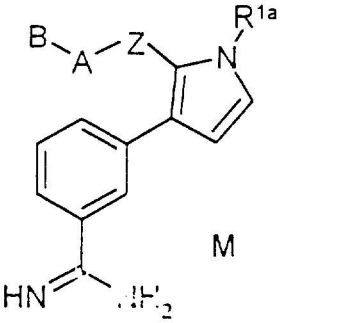
J



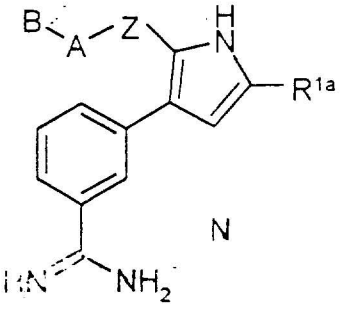
K



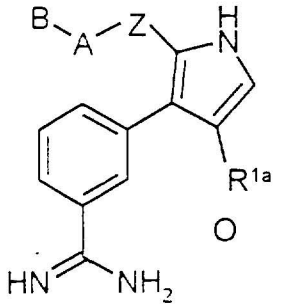
L



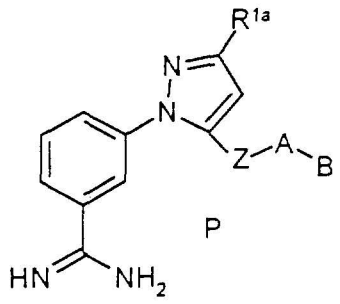
M



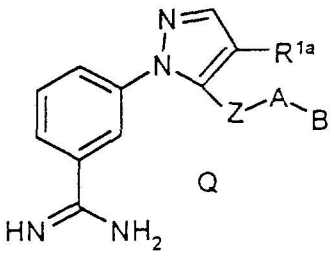
N



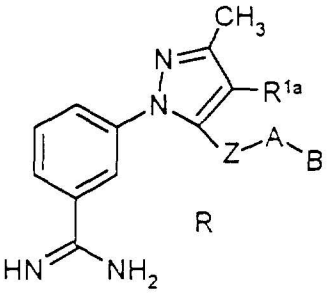
O



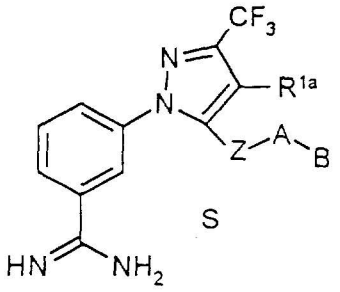
P



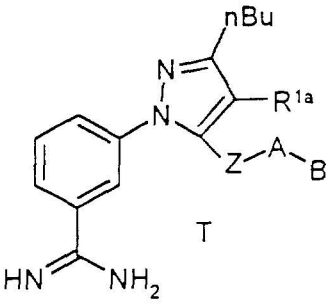
Q



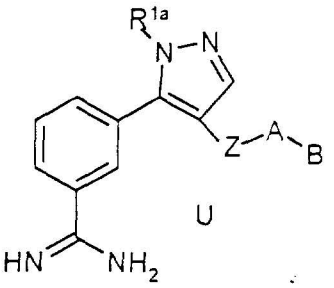
R



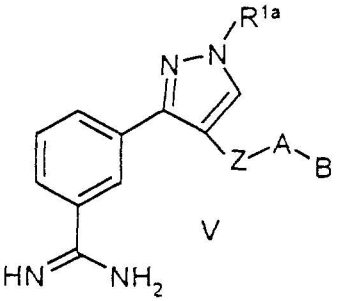
S



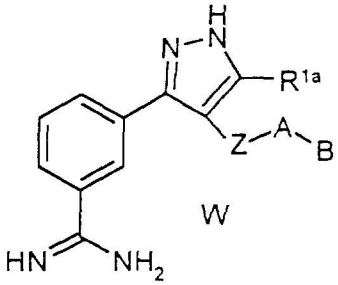
T



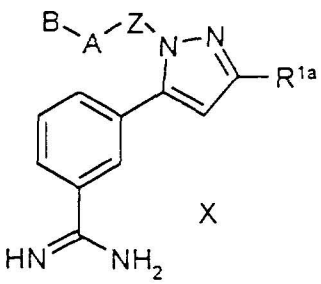
U



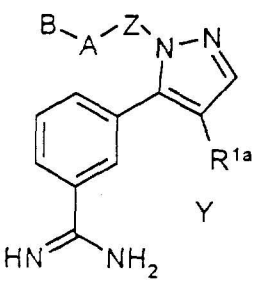
V



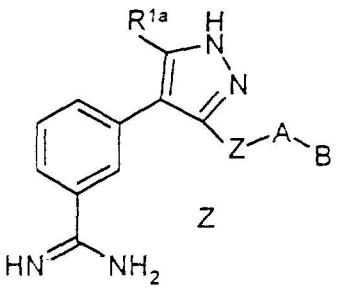
W



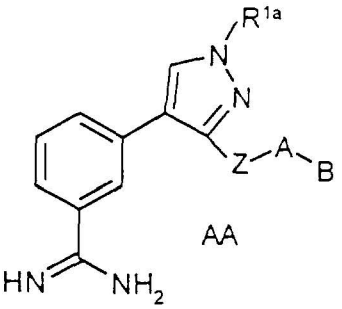
X



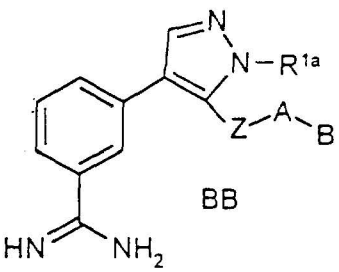
Y



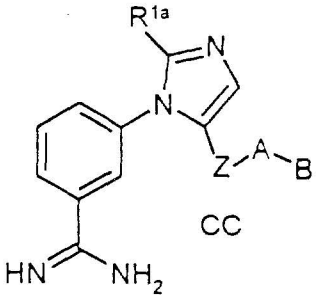
Z



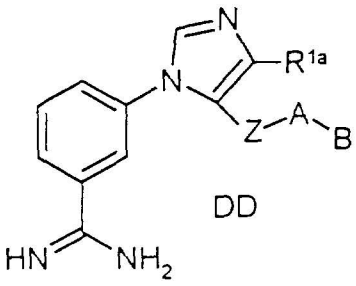
AA



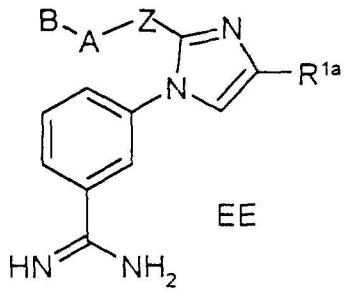
BB



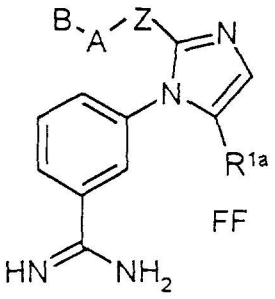
CC



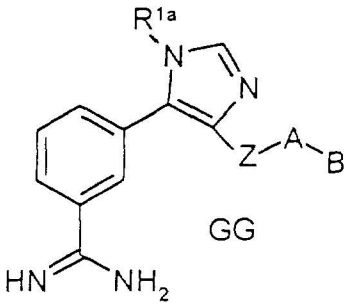
DD



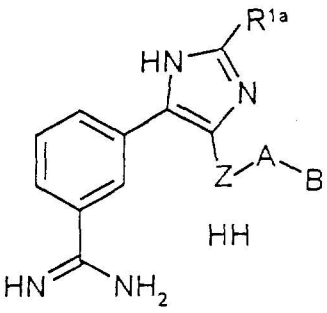
EE



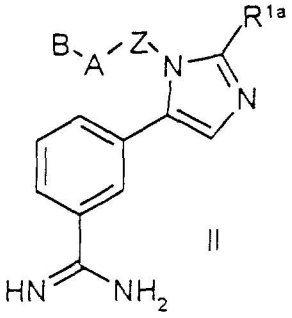
FF



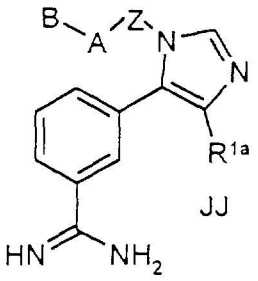
GG



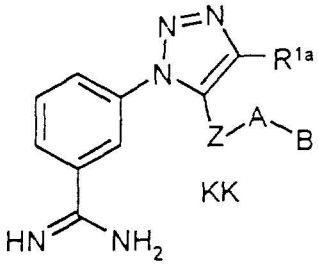
HH



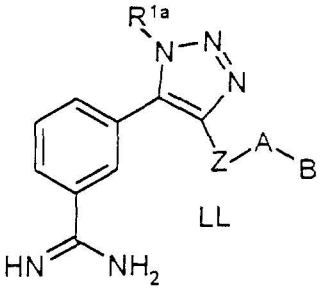
II



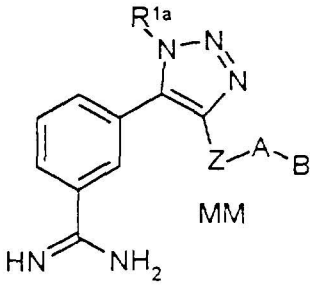
JJ



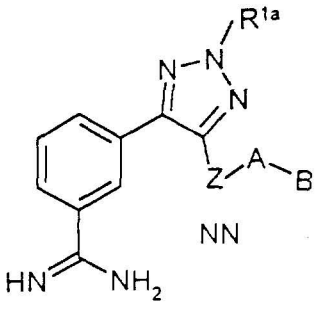
KK



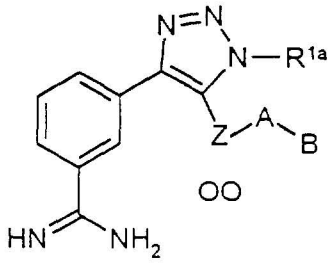
LL



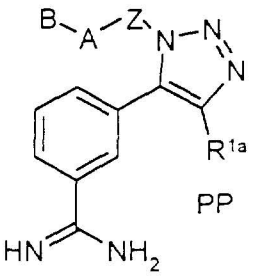
MM



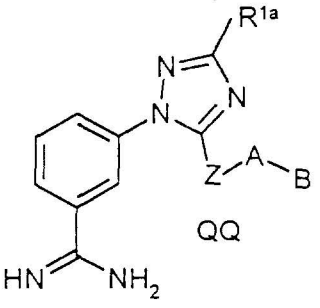
NN



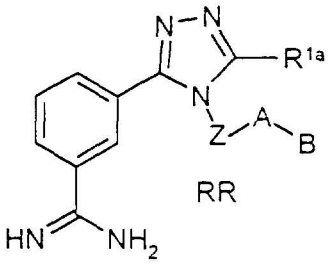
OO



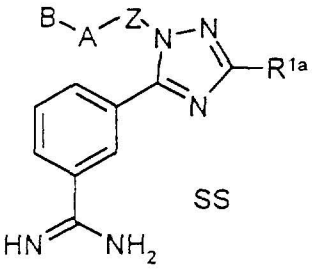
PP



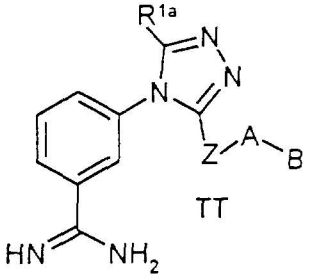
QQ



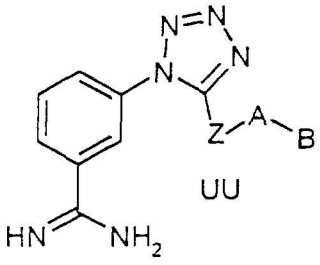
RR



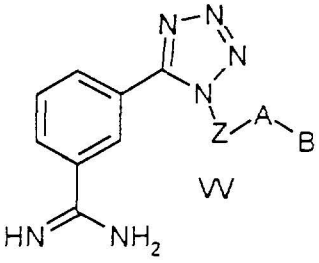
SS



TT



UU



VV

Pvz.	R^{1a}	A	B
1	CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	CH_3	fenilas	4-morfolinas
6	CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
12	CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas

14	CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
16	CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
17	CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
26	CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
42	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
49	CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
51	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
60	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas

62	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
65	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
81	CH_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
82	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
83	CH_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
84	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
85	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
86	CH_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
87	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
88	CH_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
89	CH_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
90	CH_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
91	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
92	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
93	CH_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
94	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
95	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
96	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
97	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
98	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
99	CH_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
100	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
101	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
102	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
103	CH_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
104	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
105	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
106	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
107	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
108	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
109	CH_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas

110	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
111	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
112	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
113	CH_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
114	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
115	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
116	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
117	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
118	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
119	CH_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
120	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
121	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
122	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
123	CH_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
124	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
125	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
126	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
127	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
128	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
129	CH_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
130	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
131	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
132	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
133	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
134	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
135	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
136	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
137	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
138	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
139	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
140	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
141	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
142	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
143	CH_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
144	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
145	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
146	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
147	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
148	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
149	CH_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
150	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
151	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
152	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
153	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
154	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
155	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
156	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
157	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas

158	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
159	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
160	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
161	CF_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
162	CF_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
163	CF_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
164	CF_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
165	CF_3	fenilas	4-morfolinas
166	CF_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
167	CF_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
168	CF_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
169	CF_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
170	CF_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
171	CF_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
172	CF_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
173	CF_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
174	CF_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
175	CF_3	2-piridilas	4-morfolinas
176	CF_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
177	CF_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
178	CF_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
179	CF_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
180	CF_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
181	CF_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
182	CF_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
183	CF_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
184	CF_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
185	CF_3	3-piridilas	4-morfolinas
186	CF_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
187	CF_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
188	CF_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
189	CF_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
190	CF_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
191	CF_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
192	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
193	CF_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
194	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
195	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
196	CF_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
197	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
198	CF_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
199	CF_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
200	CF_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
201	CF_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
202	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
203	CF_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
204	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
205	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinas

206	CF_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
207	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
208	CF_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
209	CF_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
210	CF_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
211	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
212	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
213	CF_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
214	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
215	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
216	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
217	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
218	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
219	CF_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
220	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
221	CF_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
222	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
223	CF_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
224	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
225	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
226	CF_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
227	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
228	CF_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
229	CF_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
230	CF_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
231	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
232	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
233	CF_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
234	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
235	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
236	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
237	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
238	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
239	CF_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
240	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
241	SCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
242	SCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
243	SCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
244	SCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
245	SCH_3	fenilas	4-morfolinas
246	SCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
247	SCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
248	SCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
249	SCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
250	SCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
251	SCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
252	SCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
253	SCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas

254	SCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
255	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
256	SCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
257	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
258	SCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
259	SCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
260	SCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
261	SCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
262	SCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
263	SCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
264	SCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
265	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
266	SCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
267	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
268	SCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
269	SCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
270	SCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
271	SCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
272	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
273	SCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
274	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
275	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
276	SCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
277	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
278	SCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
279	SCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
280	SCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
281	SCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
282	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
283	SCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
284	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
285	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
286	SCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
287	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
288	SCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
289	SCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
290	SCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
291	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
292	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
293	SCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
294	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
295	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
296	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
297	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
298	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
299	SCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
300	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
301	SCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas

302	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
303	SCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
304	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
305	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
306	SCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
307	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
308	SCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
309	SCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
310	SCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
311	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
312	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
313	SCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
314	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
315	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
316	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
317	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
318	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
319	SCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
320	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
321	$SOCH_3$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
322	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
323	$SOCH_3$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
324	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
325	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinas
326	$SOCH_3$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
327	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
328	$SOCH_3$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
329	$SOCH_3$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
330	$SOCH_3$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
331	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
332	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
333	$SOCH_3$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
334	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
335	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinas
336	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
337	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
338	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
339	$SOCH_3$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
340	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
341	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
342	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
343	$SOCH_3$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
344	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
345	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinas
346	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
347	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
348	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
349	$SOCH_3$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas

350	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
351	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
352	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
353	$SOCH_3$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
354	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
355	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinas
356	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
357	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
358	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
359	$SOCH_3$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
360	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
361	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
362	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
363	$SOCH_3$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
364	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
365	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinas
366	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
367	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
368	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
369	$SOCH_3$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
370	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
371	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
372	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
373	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
374	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
375	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
376	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
377	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
378	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
379	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
380	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
381	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
382	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
383	$SOCH_3$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
384	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
385	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinas
386	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
387	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
388	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
389	$SOCH_3$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
390	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
391	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
392	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
393	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
394	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
395	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
396	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
397	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas

398	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
399	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
400	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
401	SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
402	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
403	SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
404	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
405	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
406	SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
407	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
408	SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
409	SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
410	SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
411	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
412	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
413	SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
414	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
415	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
416	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
417	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
418	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
419	SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
420	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
421	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
422	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
423	SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
424	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
425	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
426	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
427	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
428	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
429	SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
430	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
431	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
432	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
433	SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
434	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
435	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
436	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
437	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
438	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
439	SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
440	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
441	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
442	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
443	SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
444	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
445	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas

446	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
447	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
448	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
449	SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
450	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
451	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
452	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
453	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
454	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
455	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
456	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
457	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
458	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
459	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
460	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
461	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
462	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
463	SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
464	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
465	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
466	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
467	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
468	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
469	SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
470	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
471	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
472	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
473	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
474	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
475	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
476	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
477	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
478	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
479	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
480	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
481	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
482	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
483	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
484	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
485	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
486	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
487	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
488	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
489	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
490	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
491	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
492	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
493	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas

494	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
495	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
496	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
497	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
498	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
499	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
500	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
501	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
502	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
503	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
504	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
505	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
506	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
507	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
508	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
509	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
510	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
511	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
512	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
513	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
514	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
515	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
516	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
517	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
518	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
519	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
520	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
521	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
522	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
523	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
524	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
525	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
526	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
527	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
528	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
529	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
530	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
531	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
532	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
533	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
534	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
535	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
536	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
537	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
538	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
539	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
540	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
541	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas

542	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
543	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
544	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
545	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
546	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
547	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
548	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
549	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
550	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
551	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
552	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
553	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
554	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
555	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
556	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
557	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
558	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
559	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
560	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
561	Cl	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
562	Cl	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
563	Cl	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
564	Cl	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
565	Cl	fenilas	4-morfolinas
566	Cl	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
567	Cl	fenilas	4-morfolinokarbonilas
568	Cl	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
569	Cl	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
570	Cl	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
571	Cl	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
572	Cl	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
573	Cl	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
574	Cl	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
575	Cl	2-piridilas	4-morfolinas
576	Cl	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
577	Cl	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
578	Cl	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
579	Cl	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
580	Cl	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
581	Cl	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
582	Cl	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
583	Cl	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
584	Cl	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
585	Cl	3-piridilas	4-morfolinas
586	Cl	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
587	Cl	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
588	Cl	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
589	Cl	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas

590	Cl	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
591	Cl	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
592	Cl	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
593	Cl	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
594	Cl	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
595	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinas
596	Cl	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
597	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
598	Cl	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
599	Cl	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
600	Cl	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
601	Cl	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
602	Cl	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
603	Cl	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
604	Cl	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
605	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinas
606	Cl	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
607	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
608	Cl	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
609	Cl	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
610	Cl	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
611	Cl	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
612	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
613	Cl	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
614	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
615	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
616	Cl	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
617	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
618	Cl	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
619	Cl	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
620	Cl	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
621	Cl	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
622	Cl	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
623	Cl	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
624	Cl	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
625	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinas
626	Cl	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
627	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
628	Cl	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
629	Cl	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
630	Cl	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
631	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
632	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
633	Cl	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
634	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
635	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
636	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
637	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas

638	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
639	Cl	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
640	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
641	F	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
642	F	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
643	F	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
644	F	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
645	F	fenilas	4-morfolinas
646	F	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
647	F	fenilas	4-morfolinokarbonilas
648	F	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
649	F	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
650	F	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
651	F	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
652	F	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
653	F	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
654	F	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
655	F	2-piridilas	4-morfolinas
656	F	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
657	F	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
658	F	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
659	F	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
660	F	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
661	F	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
662	F	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
663	F	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
664	F	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
665	F	3-piridilas	4-morfolinas
666	F	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
667	F	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
668	F	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
669	F	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
670	F	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
671	F	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
672	F	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
673	F	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
674	F	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
675	F	2-pirimidilas	4-morfolinas
676	F	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
677	F	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
678	F	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
679	F	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
680	F	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
681	F	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
682	F	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
683	F	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
684	F	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
685	F	5-pirimidilas	4-morfolinas

686	F	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
687	F	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
688	F	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
689	F	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
690	F	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
691	F	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
692	F	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
693	F	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
694	F	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
695	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
696	F	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
697	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
698	F	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
699	F	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
700	F	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
701	F	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
702	F	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
703	F	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
704	F	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
705	F	2-F-fenilas	4-morfolinas
706	F	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
707	F	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
708	F	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
709	F	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
710	F	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
711	F	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
712	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
713	F	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
714	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
715	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
716	F	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
717	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
718	F	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
719	F	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
720	F	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
721	CO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
722	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
723	CO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
724	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
725	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
726	CO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
727	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
728	CO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
729	CO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
730	CO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
731	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
732	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
733	CO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas

734	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
735	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
736	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
737	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
738	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
739	CO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
740	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
741	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
742	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
743	CO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
744	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
745	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
746	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
747	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
748	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
749	CO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
750	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
751	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
752	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
753	CO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
754	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
755	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
756	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
757	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
758	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
759	CO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
760	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
761	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
762	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
763	CO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
764	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
765	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
766	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
767	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
768	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
769	CO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
770	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
771	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
772	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
773	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
774	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
775	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
776	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
777	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
778	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
779	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
780	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
781	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas

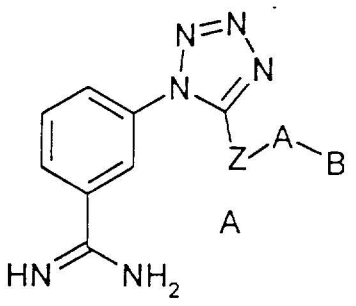
782	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
783	CO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
784	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
785	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
786	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
787	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
788	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
789	CO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
790	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
791	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
792	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
793	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
794	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
795	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
796	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
797	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
798	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
799	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
800	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
801	CH_2OCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
802	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
803	CH_2OCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
804	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
805	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinas
806	CH_2OCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
807	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
808	CH_2OCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
809	CH_2OCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
810	CH_2OCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
811	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
812	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
813	CH_2OCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
814	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
815	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
816	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
817	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
818	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
819	CH_2OCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
820	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
821	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
822	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
823	CH_2OCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
824	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
825	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
826	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
827	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
828	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
829	CH_2OCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas

830	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
831	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
832	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
833	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
834	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
835	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
836	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
837	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
838	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
839	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
840	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
841	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
842	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
843	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
844	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
845	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
846	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
847	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
848	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
849	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
850	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
851	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
852	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
853	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
854	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
855	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
856	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
857	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
858	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
859	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
860	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
861	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
862	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
863	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
864	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
865	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
866	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
867	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
868	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
869	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
870	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
871	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
872	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
873	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
874	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
875	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
876	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
877	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas

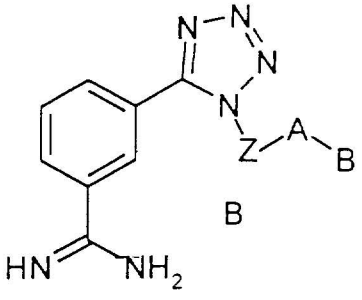
878	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
879	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
880	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
881	$CONH_2$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
882	$CONH_2$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
883	$CONH_2$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
884	$CONH_2$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
885	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinas
886	$CONH_2$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
887	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
888	$CONH_2$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
889	$CONH_2$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
890	$CONH_2$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
891	$CONH_2$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
892	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
893	$CONH_2$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
894	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
895	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinas
896	$CONH_2$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
897	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
898	$CONH_2$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
899	$CONH_2$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
900	$CONH_2$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
901	$CONH_2$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
902	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
903	$CONH_2$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
904	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
905	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinas
906	$CONH_2$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
907	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
908	$CONH_2$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
909	$CONH_2$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
910	$CONH_2$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
911	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
912	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
913	$CONH_2$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
914	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
915	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinas
916	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
917	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
918	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
919	$CONH_2$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
920	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
921	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
922	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
923	$CONH_2$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
924	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
925	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinas

926	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
927	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
928	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
929	$CONH_2$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
930	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
931	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
932	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
933	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
934	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
935	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
936	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
937	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
938	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
939	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
940	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
941	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
942	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
943	$CONH_2$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
944	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
945	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinas
946	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
947	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
948	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
949	$CONH_2$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
950	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
951	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
952	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
953	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
954	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
955	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
956	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
957	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
958	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
959	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
960	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

5 lentelė



A



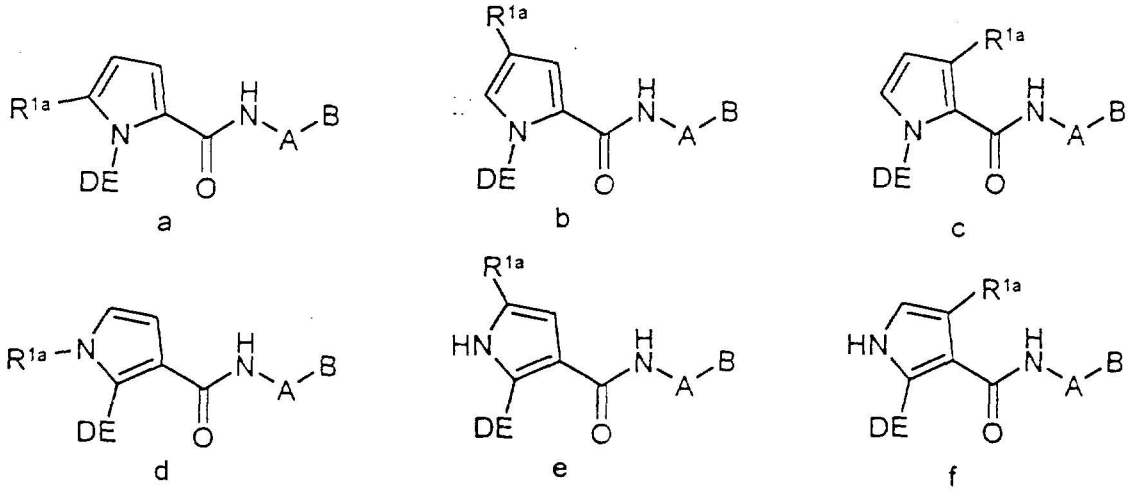
B

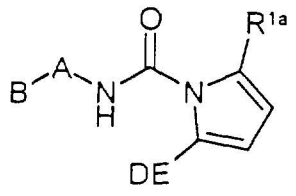
Pvz.	A	B

1	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	fenilas	4-morfolinas
6	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
12	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
14	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	2-piridilas	4-morfolinas
16	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
17	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	3-piridilas	4-morfolinas
26	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
42	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas

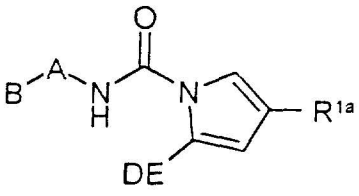
49	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
51	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
60	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
62	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
65	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

6 lentelė

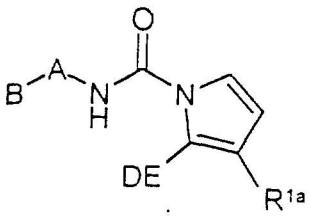




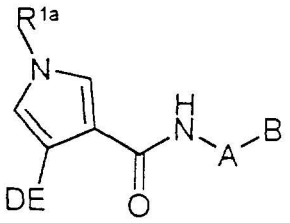
g



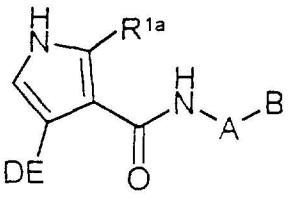
h



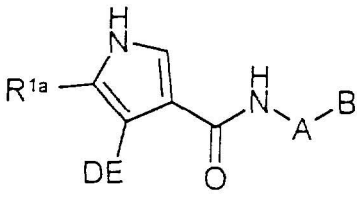
i



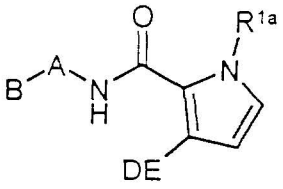
j



k



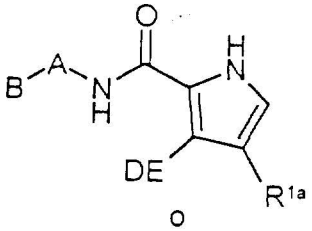
l



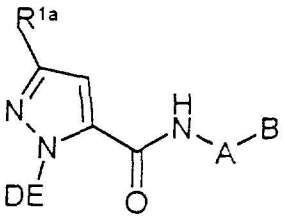
m



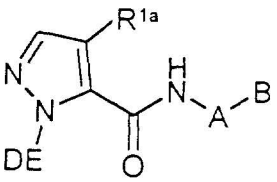
n



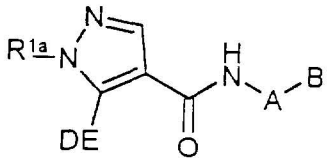
o



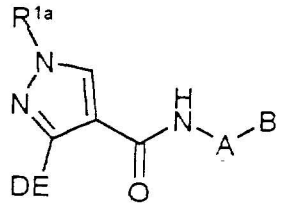
p



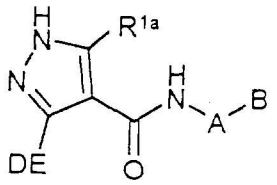
q



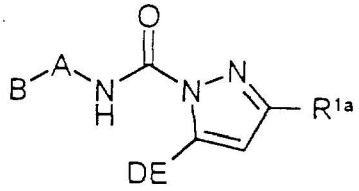
r



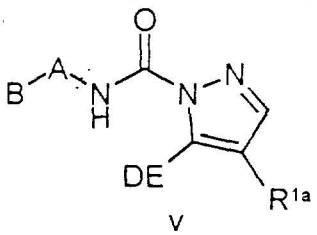
s



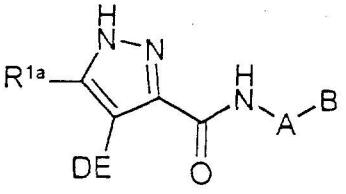
t



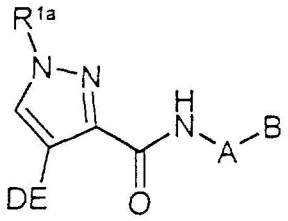
u



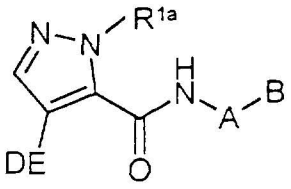
v



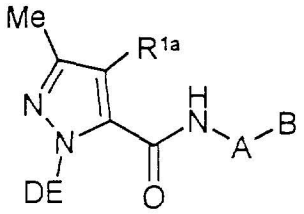
w



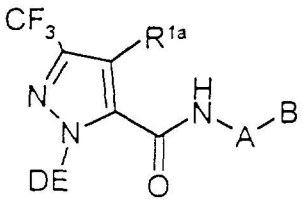
x



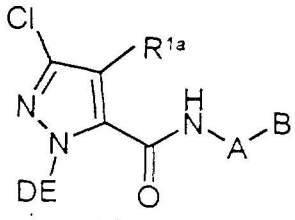
y



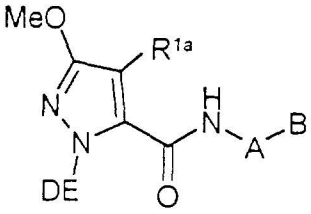
z



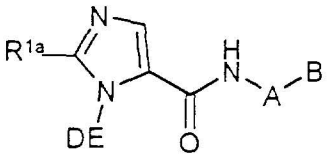
aa



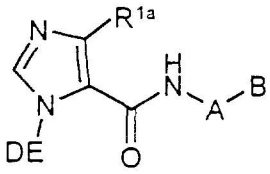
bb



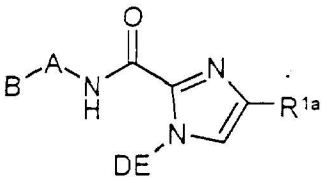
cc



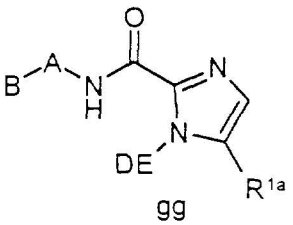
dd



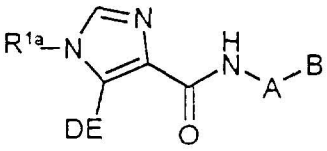
ee



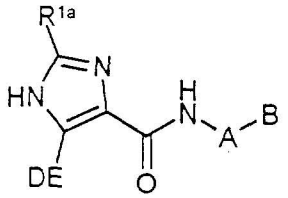
ff



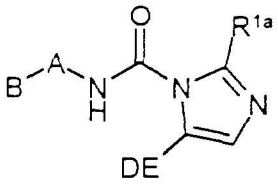
gg



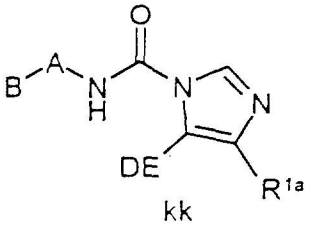
hh



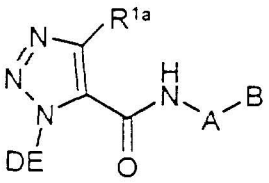
ii



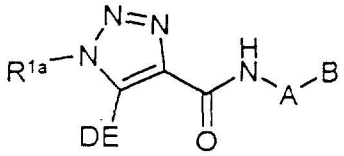
jj

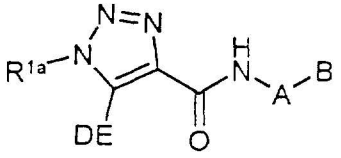


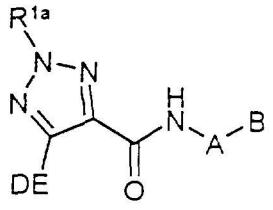
kk

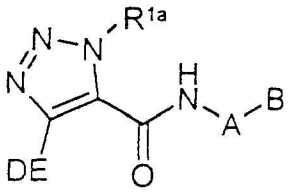


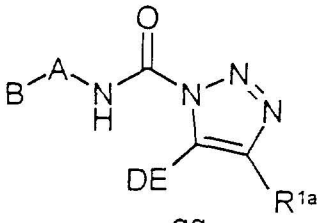
ll

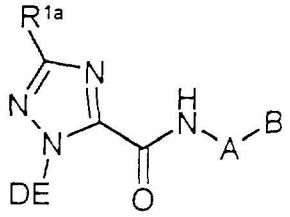

mm

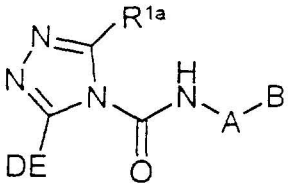

nn

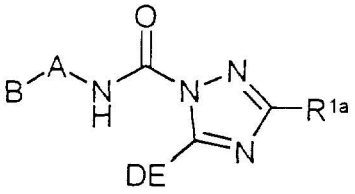

oo

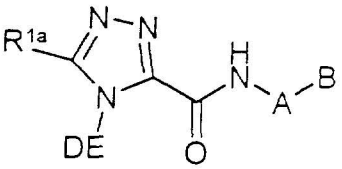

pp

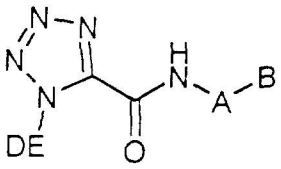

qq

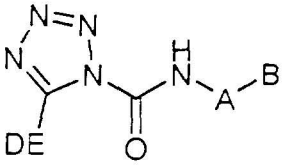

rr


ss


tt


uu


vv


ww

Kiekvienam pavyzdžiui DE yra:
(A) piridin-4-il-CH_2,
(B) 2-amino-pirimidin-4-ilas,
(C) 6-amino-piridin-2-ilas,
(D) 3-amidino-4-F-fenilas arba
(E) N-amidino-3-piperidinilas.

Pvz.	R^{1a}	A	B
1	CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	CH_3	fenilas	4-morfolinas
6	CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas

12	CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
14	CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
16	CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
17	CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
26	CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
42	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
49	CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
51	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas

60	CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
62	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
65	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
81	CH_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
82	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
83	CH_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
84	CH_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
85	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
86	CH_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
87	CH_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
88	CH_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
89	CH_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
90	CH_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
91	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
92	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
93	CH_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
94	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
95	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
96	CH_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
97	CH_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
98	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
99	CH_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
100	CH_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
101	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
102	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
103	CH_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
104	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
105	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
106	CH_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
107	CH_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas

108	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
109	CH_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
110	CH_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
111	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
112	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
113	CH_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
114	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
115	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
116	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
117	CH_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
118	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
119	CH_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
120	CH_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
121	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
122	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
123	CH_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
124	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
125	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
126	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
127	CH_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
128	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
129	CH_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
130	CH_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
131	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
132	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
133	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
134	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
135	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
136	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
137	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
138	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
139	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
140	CH_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
141	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
142	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
143	CH_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
144	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
145	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
146	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
147	CH_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
148	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
149	CH_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
150	CH_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
151	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
152	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
153	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
154	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
155	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas

156	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
157	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
158	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
159	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
160	CH_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
161	CF_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
162	CF_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
163	CF_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
164	CF_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
165	CF_3	fenilas	4-morfolinas
166	CF_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
167	CF_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
168	CF_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
169	CF_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
170	CF_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
171	CF_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
172	CF_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
173	CF_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
174	CF_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
175	CF_3	2-piridilas	4-morfolinas
176	CF_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
177	CF_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
178	CF_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
179	CF_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
180	CF_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
181	CF_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
182	CF_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
183	CF_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
184	CF_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
185	CF_3	3-piridilas	4-morfolinas
186	CF_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
187	CF_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
188	CF_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
189	CF_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
190	CF_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
191	CF_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
192	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
193	CF_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
194	CF_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
195	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
196	CF_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
197	CF_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
198	CF_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
199	CF_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
200	CF_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
201	CF_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
202	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
203	CF_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas

204	CF_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
205	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
206	CF_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
207	CF_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
208	CF_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
209	CF_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
210	CF_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
211	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
212	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
213	CF_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
214	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
215	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
216	CF_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
217	CF_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
218	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
219	CF_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
220	CF_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
221	CF_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
222	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
223	CF_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
224	CF_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
225	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
226	CF_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
227	CF_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
228	CF_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
229	CF_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
230	CF_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
231	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
232	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
233	CF_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
234	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
235	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
236	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
237	CF_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
238	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
239	CF_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
240	CF_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
241	SCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
242	SCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
243	SCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
244	SCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
245	SCH_3	fenilas	4-morfolinas
246	SCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
247	SCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
248	SCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
249	SCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
250	SCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
251	SCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas

252	SCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
253	SCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
254	SCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
255	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
256	SCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
257	SCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
258	SCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
259	SCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
260	SCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
261	SCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
262	SCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
263	SCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
264	SCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
265	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
266	SCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
267	SCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
268	SCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
269	SCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
270	SCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
271	SCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
272	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
273	SCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
274	SCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
275	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
276	SCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
277	SCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
278	SCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
279	SCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
280	SCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
281	SCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
282	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
283	SCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
284	SCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
285	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
286	SCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
287	SCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
288	SCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
289	SCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
290	SCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
291	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
292	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
293	SCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
294	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
295	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
296	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
297	SCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
298	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
299	SCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas

300	SCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
301	SCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
302	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
303	SCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
304	SCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
305	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
306	SCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
307	SCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
308	SCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
309	SCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
310	SCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
311	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
312	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
313	SCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
314	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
315	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
316	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
317	SCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
318	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
319	SCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
320	SCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
321	$SOCH_3$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
322	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
323	$SOCH_3$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
324	$SOCH_3$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
325	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinas
326	$SOCH_3$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
327	$SOCH_3$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
328	$SOCH_3$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
329	$SOCH_3$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
330	$SOCH_3$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
331	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
332	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
333	$SOCH_3$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
334	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
335	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinas
336	$SOCH_3$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
337	$SOCH_3$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
338	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
339	$SOCH_3$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
340	$SOCH_3$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
341	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
342	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
343	$SOCH_3$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
344	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
345	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinas
346	$SOCH_3$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
347	$SOCH_3$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas

348	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
349	$SOCH_3$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
350	$SOCH_3$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
351	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
352	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
353	$SOCH_3$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
354	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
355	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinas
356	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
357	$SOCH_3$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
358	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
359	$SOCH_3$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
360	$SOCH_3$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
361	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
362	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
363	$SOCH_3$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
364	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
365	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinas
366	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
367	$SOCH_3$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
368	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
369	$SOCH_3$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
370	$SOCH_3$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
371	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
372	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
373	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
374	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
375	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
376	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
377	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
378	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
379	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
380	$SOCH_3$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
381	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
382	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
383	$SOCH_3$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
384	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
385	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinas
386	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
387	$SOCH_3$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
388	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
389	$SOCH_3$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
390	$SOCH_3$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
391	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
392	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
393	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
394	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
395	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas

396	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
397	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
398	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
399	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
400	$SOCH_3$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
401	SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
402	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
403	SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
404	SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
405	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
406	SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
407	SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
408	SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
409	SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
410	SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
411	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
412	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
413	SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
414	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
415	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
416	SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
417	SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
418	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
419	SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
420	SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
421	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
422	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
423	SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
424	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
425	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
426	SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
427	SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
428	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
429	SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
430	SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
431	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
432	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
433	SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
434	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
435	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
436	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
437	SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
438	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
439	SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
440	SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
441	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
442	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
443	SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas

444	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
445	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
446	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
447	SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
448	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
449	SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
450	SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
451	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
452	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
453	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
454	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
455	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
456	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
457	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
458	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
459	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
460	SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
461	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
462	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
463	SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
464	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
465	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
466	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
467	SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
468	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
469	SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
470	SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
471	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
472	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
473	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
474	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
475	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
476	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
477	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
478	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
479	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
480	SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
481	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
482	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
483	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
484	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
485	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
486	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
487	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
488	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
489	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
490	CH_2NH-SO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
491	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas

492	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
493	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
494	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
495	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
496	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
497	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
498	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
499	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
500	CH_2NH-SO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
501	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
502	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
503	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
504	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
505	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
506	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
507	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
508	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
509	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
510	CH_2NH-SO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
511	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
512	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
513	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
514	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
515	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
516	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
517	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
518	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
519	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
520	CH_2NH-SO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
521	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
522	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
523	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
524	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
525	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
526	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
527	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
528	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
529	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
530	CH_2NH-SO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
531	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
532	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
533	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
534	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
535	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
536	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
537	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
538	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
539	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas

540	CH_2NH-SO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
541	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
542	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
543	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
544	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
545	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
546	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
547	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
548	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
549	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
550	CH_2NH-SO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
551	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
552	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
553	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
554	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
555	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
556	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
557	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
558	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
559	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
560	CH_2NH-SO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
561	Cl	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
562	Cl	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
563	Cl	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
564	Cl	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
565	Cl	fenilas	4-morfolinas
566	Cl	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
567	Cl	fenilas	4-morfolinokarbonilas
568	Cl	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
569	Cl	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
570	Cl	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
571	Cl	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
572	Cl	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
573	Cl	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
574	Cl	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
575	Cl	2-piridilas	4-morfolinas
576	Cl	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
577	Cl	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
578	Cl	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
579	Cl	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
580	Cl	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
581	Cl	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
582	Cl	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
583	Cl	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
584	Cl	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
585	Cl	3-piridilas	4-morfolinas
586	Cl	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
587	Cl	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas

588	Cl	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
589	Cl	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
590	Cl	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
591	Cl	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
592	Cl	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
593	Cl	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
594	Cl	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
595	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinas
596	Cl	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
597	Cl	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
598	Cl	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
599	Cl	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
600	Cl	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
601	Cl	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
602	Cl	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
603	Cl	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
604	Cl	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
605	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinas
606	Cl	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
607	Cl	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
608	Cl	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
609	Cl	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
610	Cl	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
611	Cl	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
612	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
613	Cl	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
614	Cl	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
615	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
616	Cl	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
617	Cl	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
618	Cl	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
619	Cl	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
620	Cl	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
621	Cl	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
622	Cl	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
623	Cl	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
624	Cl	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
625	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinas
626	Cl	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
627	Cl	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
628	Cl	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
629	Cl	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
630	Cl	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
631	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
632	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
633	Cl	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
634	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
635	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas

636	Cl	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
637	Cl	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
638	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
639	Cl	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
640	Cl	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
641	F	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
642	F	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
643	F	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
644	F	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
645	F	fenilas	4-morfolinas
646	F	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
647	F	fenilas	4-morfolinokarbonilas
648	F	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
649	F	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
650	F	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
651	F	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
652	F	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
653	F	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
654	F	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
655	F	2-piridilas	4-morfolinas
656	F	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
657	F	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
658	F	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
659	F	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
660	F	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
661	F	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
662	F	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
663	F	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
664	F	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
665	F	3-piridilas	4-morfolinas
666	F	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
667	F	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
668	F	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
669	F	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
670	F	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
671	F	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
672	F	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
673	F	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
674	F	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
675	F	2-pirimidilas	4-morfolinas
676	F	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
677	F	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
678	F	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
679	F	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
680	F	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
681	F	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
682	F	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
683	F	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas

684	F	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
685	F	5-pirimidilas	4-morfolinas
686	F	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
687	F	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
688	F	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
689	F	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
690	F	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
691	F	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
692	F	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
693	F	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
694	F	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
695	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
696	F	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
697	F	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
698	F	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
699	F	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
700	F	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
701	F	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
702	F	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
703	F	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
704	F	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
705	F	2-F-fenilas	4-morfolinas
706	F	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
707	F	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
708	F	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
709	F	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
710	F	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
711	F	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
712	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
713	F	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
714	F	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
715	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
716	F	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
717	F	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
718	F	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
719	F	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
720	F	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
721	CO_2CH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
722	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
723	CO_2CH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
724	CO_2CH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
725	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinas
726	CO_2CH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
727	CO_2CH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
728	CO_2CH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
729	CO_2CH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
730	CO_2CH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
731	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas

732	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
733	CO_2CH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
734	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
735	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinas
736	CO_2CH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
737	CO_2CH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
738	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
739	CO_2CH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
740	CO_2CH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
741	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
742	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
743	CO_2CH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
744	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
745	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinas
746	CO_2CH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
747	CO_2CH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
748	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
749	CO_2CH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
750	CO_2CH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
751	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
752	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
753	CO_2CH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
754	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
755	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
756	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
757	CO_2CH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
758	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
759	CO_2CH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
760	CO_2CH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
761	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
762	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
763	CO_2CH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
764	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
765	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
766	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
767	CO_2CH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
768	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
769	CO_2CH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
770	CO_2CH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
771	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
772	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
773	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
774	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
775	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
776	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
777	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
778	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
779	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas

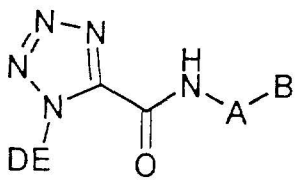
780	CO_2CH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
781	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
782	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
783	CO_2CH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
784	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
785	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
786	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
787	CO_2CH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
788	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
789	CO_2CH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
790	CO_2CH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
791	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
792	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
793	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
794	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
795	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
796	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
797	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
798	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
799	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
800	CO_2CH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
801	CH_2OCH_3	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
802	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
803	CH_2OCH_3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
804	CH_2OCH_3	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
805	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinas
806	CH_2OCH_3	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
807	CH_2OCH_3	fenilas	4-morfolinokarbonilas
808	CH_2OCH_3	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
809	CH_2OCH_3	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
810	CH_2OCH_3	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
811	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
812	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
813	CH_2OCH_3	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
814	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
815	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinas
816	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
817	CH_2OCH_3	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
818	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
819	CH_2OCH_3	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
820	CH_2OCH_3	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
821	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
822	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
823	CH_2OCH_3	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
824	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
825	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinas
826	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
827	CH_2OCH_3	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas

828	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
829	CH_2OCH_3	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
830	CH_2OCH_3	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
831	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
832	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
833	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
834	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
835	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinas
836	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
837	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
838	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
839	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
840	CH_2OCH_3	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
841	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
842	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
843	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
844	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
845	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinas
846	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
847	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
848	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
849	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
850	CH_2OCH_3	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
851	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
852	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
853	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
854	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
855	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
856	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
857	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
858	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
859	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
860	CH_2OCH_3	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
861	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
862	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
863	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
864	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
865	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinas
866	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
867	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
868	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
869	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
870	CH_2OCH_3	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
871	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
872	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
873	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
874	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
875	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas

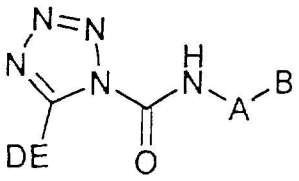
876	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
877	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
878	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
879	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
880	CH_2OCH_3	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
881	$CONH_2$	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
882	$CONH_2$	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
883	$CONH_2$	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
884	$CONH_2$	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
885	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinas
886	$CONH_2$	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
887	$CONH_2$	fenilas	4-morfolinokarbonilas
888	$CONH_2$	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
889	$CONH_2$	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
890	$CONH_2$	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
891	$CONH_2$	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
892	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
893	$CONH_2$	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
894	$CONH_2$	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
895	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinas
896	$CONH_2$	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
897	$CONH_2$	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
898	$CONH_2$	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
899	$CONH_2$	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
900	$CONH_2$	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
901	$CONH_2$	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
902	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
903	$CONH_2$	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
904	$CONH_2$	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
905	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinas
906	$CONH_2$	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
907	$CONH_2$	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
908	$CONH_2$	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
909	$CONH_2$	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
910	$CONH_2$	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
911	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
912	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
913	$CONH_2$	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
914	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
915	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinas
916	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
917	$CONH_2$	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
918	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
919	$CONH_2$	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
920	$CONH_2$	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
921	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
922	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
923	$CONH_2$	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas

924	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
925	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinas
926	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
927	$CONH_2$	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
928	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
929	$CONH_2$	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
930	$CONH_2$	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
931	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
932	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
933	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
934	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
935	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
936	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
937	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
938	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
939	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
940	$CONH_2$	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
941	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
942	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
943	$CONH_2$	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
944	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
945	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinas
946	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
947	$CONH_2$	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
948	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
949	$CONH_2$	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
950	$CONH_2$	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
951	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
952	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
953	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
954	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
955	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
956	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
957	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
958	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
959	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
960	$CONH_2$	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

7 lentelė



a



b

Kiekvienam pavyzdžiui DE yra:

(A) piridin-4-il-CH_2,
(B) 2-amino-pirimidin-4-ilas,
(C) 6-amino-piridin-2-ilas,
(D) 3-amidino-4-F-fenilas arba
(E) N-amidino-3-piperidinilas.

Pvz.	A	B
1	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	fenilas	1-pirolidinokarbonilas
4	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	fenilas	4-morfolinas
6	fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	fenilas	2-metil-1-imidazolilas
9	fenilas	5-metil-1-imidazolilas
10	fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
11	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
12	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
13	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
14	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
15	2-piridilas	4-morfolinas
16	2-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
17	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
18	2-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
19	2-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
20	2-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
21	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
22	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
23	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
24	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
25	3-piridilas	4-morfolinas
26	3-piridilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
27	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
28	3-piridilas	2-metil-1-imidazolilas
29	3-piridilas	5-metil-1-imidazolilas
30	3-piridilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
31	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
32	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
33	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
34	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
35	2-pirimidilas	4-morfolinas
36	2-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
37	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
38	2-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
39	2-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
40	2-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
41	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas

42	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
43	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
44	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
45	5-pirimidilas	4-morfolinas
46	5-pirimidilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
47	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
48	5-pirimidilas	2-metil-1-imidazolilas
49	5-pirimidilas	5-metil-1-imidazolilas
50	5-pirimidilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
51	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
52	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
53	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
54	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
55	2-Cl-fenilas	4-morfolinas
56	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
57	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
58	2-Cl-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
59	2-Cl-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
60	2-Cl-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
61	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
62	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
63	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
64	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
65	2-F-fenilas	4-morfolinas
66	2-F-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
67	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
68	2-F-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
69	2-F-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
70	2-F-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas
71	2,6-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
72	2,6-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
73	2,6-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
74	2,6-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
75	2,6-diF-fenilas	4-morfolinas
76	2,6-diF-fenilas	2-(1'-CF_3-tetrazol-2-il)fenilas
77	2,6-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
78	2,6-diF-fenilas	2-metil-1-imidazolilas
79	2,6-diF-fenilas	5-metil-1-imidazolilas
80	2,6-diF-fenilas	2-metilsulfonil-1-imidazolilas

PANAUDOJIMO GALIMYBĖS

Šio išradimo junginius galima panaudoti kaip antikoaguliantus žinduolių tromboembolinių sutrikimų gydymui arba profilaktikai. Čia

naudojamas terminas "tromboemboliniai sutrikimai" apima arterinius arba veninius širdies kraujagyslių arba galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus, pavyzdžiui, tokius kaip nepastovi angina, pirmasis arba pasikartojantis miokardo infarktas, staigi išeminė mirtis, trumpalaikis išeminis priepuolis, paralyžius, aterosklerozė, veninė trombozė, giluminių venų trombozė, tromboflebitas, arterinė embolija, galvos smegenų kraujagyslių embolija, inkstų embolija ir plaučių embolija. Manoma, kad šio išradimo junginių antikoaguliantinis poveikis yra dėl faktoriaus Xa arba trombino inhibavimo.

Šio išradimo junginių, kaip faktoriaus Xa inhibitorių, efektyvumas buvo nustatytas naudojant išgrynintą žmogaus faktorių Xa ir sintetinį substratą. Chromogeninio substrato S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) hidrolizės, katalizuojamos faktoriumi Xa, greitis buvo matuojamas ir nesant, ir esant šio išradimo junginių. Substrato hidrolizės metu išsiskiria pNA, kurio kiekis kontroliuojamas spektrofotometriškai, matuojant 405 nm bangos ilgio spindulių sugerties padidėjimą. Sugerties pokyčio, esant 405 nm bangos ilgiui, greičio sumažėjimas, kai yra inhibitoriaus, rodo fermento inhibavimą. Šio tyrimo rezultatai išreiškiami inhibavimo konstanta K_i.

Faktoriaus Xa tyrimai buvo atliekami 0,10 M natrio fosfato buferyje, pH 7,5, turinčiame 0,20 M NaCl ir 0,5 % PEG 8000. Substrato hidrolizės Michaelio konstanta, K_m, buvo nustatyta 25 °C temperatūroje, naudojant Lineweaver'io ir Burk'o metodą. K_i reikšmės buvo nustatytos, leidžiant reaguoti 0,2-0,5 nM žmogaus faktoriaus Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) su substratu (0,20 mM -1 mM) esant inhibitoriaus. Reakcijos buvo vykdomos 30 min. ir 25-30 min. intervale buvo matuojami greičiai (sugerties pokyčio greičio priklausomybė nuo laiko). K_i reikšmėms išskaičiuoti buvo naudojama tokia lygtis:

$$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i(1+S/K_m)),$$

kurioje:

v_o yra kontrolinės reakcijos greitis, nesant inhibitoriaus,

v_s yra reakcijos greitis, esant inhibitoriui,

I yra inhibitoriaus koncentracija,

K_i yra fermento:inhibitoriaus komplekso disociacijos konstanta,

S yra substrato koncentracija,

K_m yra Michaelio konstanta.

Naudojant aukščiau aprašytą metodiką, buvo rasta, kad visa eilė šio išradimo junginių turi $K_i \leq 10$ μM, o tai rodo, kad šie junginiai yra tinkami kaip veiksmingi Xa inhibitoriai.

Šio išradimo junginių prieštrombozinis poveikis gali būti pademonstruotas, panaudojant triušių arterinio-veninio (AV) šunto trombozės modelį. Šiame modelyje buvo naudojami 2-3 kg masės triušiai, anestezuoti ksilazino (10 mg/kg, i.m.) ir ketamino (50 mg/kg) mišiniu. Fiziologiniu tirpalu pripildytas AV šuntas yra prijungiamas tarp šlauninės arterijos ir šlauninės venos vamzdelių. AV šuntas susideda iš 6 cm jungiamojo vamzdelio, kuriame yra gabaliukas šilkinio siūlo. Kraujas teka iš šlauninės arterijos per AV šuntą į šlauninę veną. Tekančio kraujo sąlytis su šilkiniu siūlu sukelia nemažo trombo susidarymą. Po 40 min. šuntas atjungiamas ir pasveriamas šilkinis siūlas, padengtas trombu. Prieš atidarant AV šuntą, duodami tiriamieji agentai arba tirpiklis (i.v., i.p., s.c. arba peroraliniu būdais). Trombo susidarymo procentinis inhibavimas nustatomas kiekvienai tiriamajai grupei. Tiesinės regresijos būdu nustatomos ID_{50} reikšmės (dozė, kuri sukelia 50 % trombo susidarymo inhibavimą).

(I) formulės junginiai taip pat gali būti naudojami kaip serino proteazių, būtent žmogaus trombino, plazmos kalikreino ir plazmino, inhibitoriai. Dėl šių junginių inhibicinio poveikio, buvo nustatyta, kad jie gali būti tinkami fiziologinių reakcijų, kraujo koaguliavimo ir uždegimo, kurias katalizuoja minėta fermentų klasė, profilaktikai arba gydymui. Konkrečiau, šie junginiai yra tinkami kaip vaistai ligų, atsirandančių dėl padidinto trombino aktyvumo, tokių kaip miokardo infarkto, gydymui, ir kaip reagentai, naudojami kaip antikoaguliantai, paverčiant kraują plazma diagnostiniams arba kitiems pramoniniams tikslams.

Buvo parodyta, kad kai kurie šio išradimo junginiai dėl jų sugebėjimo inhibuoti mažos molekulinės masės substratų skaldymą, katalizuojamą trombinu, išgrynintoje sistemoje, yra tiesiogiai veikiantys serino proteazės trombino inhibitoriai. *In vitro* inhibavimo konstantos buvo nustatytos pagal

Kettner et al. *J. Biol. Chem.* **265**, 18289-18297 (1990), kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis, aprašytą metodą. Šiuose bandymuose buvo spektrofotometriškai kontroliuojama chromogeninio substrato S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX) hidrolizė, kurioje tarpininkauja trombinas. Į tiriamąjį mišinį pridėjus inhibitoriaus, gaunamas sugerties sumažėjimas, o tai rodo, kad trombinas yra inhibuojamas. Buvo inkubuojamas žmogaus trombinas (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN), imant 0,2 nM koncentraciją 0,10 M natrio fosfato buferyje, pH 7,5, 0,20 M NaCl ir 0,5 % PEG 6000, su įvairiomis substrato koncentracijomis 0,20-0,02 mM intervale. Po 25-30 min. inkubavimo, buvo tiriamas trombino aktyvumas, matuojant sugerties esant 405 nm bangos ilgiui padidėjimą, kuris atsiranda dėl substrato hidrolizės. Inhibavimo konstantos yra gaunamos iš reakcijos greičio atvirkštinių priklausomybių nuo substrato koncentracijos, naudojant standartinį Lineweaver'io ir Burk'o metodą. Naudojant aukščiau aprašytą metodiką, buvo nustatyta, kad kai kurie šio išradimo junginiai turi K_i mažesnę nei 10 μM; tai patvirtina, kad šio išradimo junginiai gali būti naudojami kaip veiksmingi trombino inhibitoriai.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami vieni arba deriniuose su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų. Tokiais agentais yra kiti antikoaguliantai arba koaguliavimą inhibuojantys agentai, prieštrombocitiniai arba trombocitus inhibuojantys agentai, trombino inhibitoriai arba trombolitiniai arba fibrinolitiniai agentai.

Šie junginiai gali būti skiriami žinduoliui terapiškai efektyviais kiekiais. Terminas "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia tokį (I) formulės junginio kiekį, kuris, jeigu jis yra skiriamas žinduoliui vienas arba derinyje su papildomu terapiniu agentu, gali efektyviai apsaugoti nuo tromboembolinės ligos arba pagerinti būklę arba sustabdyti ligos progresavimą.

Terminas "skiriamas derinyje" arba "kombinuota terapija" reiškia, kad (I) formulės junginys ir vienas arba daugiau papildomų terapinių agentų yra skiriami drauge gydomam žinduoliui. Vartojant derinyje kiekvienas komponentas gali būti vartojamas tuo pačiu metu arba vienas po kito bet

kokia tvarka skirtingu laiku. Tokiu būdu, kiekvienas komponentas gali būti vartojamas atskirai bet laiko atžvilgiu pakankamai arti vienas nuo kito taip, kad būtų pasiektas norimas terapinis efektas. Kitais antikoaguliantais (arba koaguliavimą inhibuojančiais agentais), kurie gali būti naudojami derinyje su šio išradimo junginiais, yra varfarinas ir heparinas, bei kiti faktoriaus Xa inhibitoriai, tokie kaip aprašyti skyrelyje "išradimo kilmė" nurodytose publikacijose.

Čia naudojamas terminas "prieštrombocitiniai agentai (arba trombocitus inhibuojantys agentai)" reiškia agentus, kurie inhibuoja trombocitų funkciją, pavyzdžiui, trombocitų agregaciją, adheziją arba granulių sekreciją. Tokiais agentais yra (bet jais neapsiribojama) įvairūs žinomi nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NSAIDS), kaip antai aspirinas, ibuprofenas, naproksenas, sulindakas, indometacinas, mefenamatas, droksikamas, diklofenakas, sulfinpirazonas ir piroksikamas, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas ir jų provaistų formas. Iš NSAIDS tinkamiausi yra aspirinas (acetilsalicilo rūgštis arba ASA) ir piroksikamas. Kitais tinkamais prieštrombocitiniais agentais yra tiklopidinas, įskaitant jo farmaciškai tinkamas druskas arba jo provaisto formas. Tiklopidinas yra taip pat pageidautinas junginys, kadangi yra žinoma, kad jis švelniai veikia virškinimo traktą. Dar kitais tinkamais trombocitus inhibuojančiais agentais yra IIb/IIIa antagonistai, tromoksano-A2-receptoriaus antagonistai ir tromboksano-A2-sintetazės inhibitoriai bei jų farmaciškai tinkamos druskos arba provaistų formos.

Čia naudojamas terminas "trombino inhibitoriai (arba (prieštrombininiai agentai)" reiškia serino proteazės trombino inhibitorius. Inhibuojant trombiną yra sustabdomi įvairūs procesai, kuriuose tarpininkauja trombinas, tokie kaip trombocitų aktyvavimas, kuriame tarpininkauja trombinas (t.y., pavyzdžiui, trombocitų agregacija ir/arba plazminogeno aktyvatoriaus-1 ir/arba serotinino granulių sekrecija), ir/arba fibrino susidarymas. Šios srities specialistai žino daug trombino inhibitorių, ir turima omenyje, kad jie visi gali būti naudojami derinyje su šio išradimo junginiais. Tokiais inhibitoriais yra (bet jais neapsiribojama) borarginino dariniai,

borpeptidai, heparinai, hirudinas ir argatrobanas, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas ir jų provaistų formas. Borarginino dariniai ir borpeptidai apima boro rūgšties N-acetilo ir peptidinius darinius, kaip antai C-galiniai lizino, ornitino, arginino, homoarginino α-aminoboro rūgšties dariniai ir atitinkami jų izotiuronio analogai. Čia vartojamas terminas "hirudinas" apima tinkamus hirudino analogus, čia vadinamus hirulogais, kaip antai disulfatohirudinas. Borpeptidiniai trombino inhibitoriai apima junginius, aprašytus Kettner et al., US patentas No. 5,187,157 ir Europos patentinė paraiška, publikacijos Nr. 293881 A2, kurie čia duodami kaip literatūros šaltiniai. Kiti tinkami borarginino dariniai ir borpeptidiniai trombino inhibitoriai yra aprašyti PCT paraiškoje, publikacijos Nr. 92/07869 ir Europos patentinėje paraiškoje, publikacijos Nr. 471,651 A2, kurie čia duodami kaip literatūros šaltiniai.

Čia naudojamas terminas "trombolitiniai (arba fibrinolitiniai) agentai (arba trombolitikai arba fibrinolitikai)" reiškia agentus, kurie tirpina kraujo krešulius (trombus). Tokiais agentais yra audinių plazminogeno aktyvatorius, anistreplazė, urokinazė arba streptokinazė, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas arba jų provaistų formas. Čia vartojamas terminas "anistreplazė" reiškia anizoilintą plazminogeno strepotokinazės aktyvatoriaus kompleksą, tokį kaip, pavyzdžiui, aprašytas Europos patentinėje paraiškoje Nr. 028,489, kuri duodama kaip literatūros šaltinis. Čia naudojamas terminas "urokinazė" reiškia ir dvigubos, ir viengubos grandinės urokinazę; pastaroji dar vadinama prourokinaze.

Šio išradimo (I) formulės junginių vartojimas derinyje su tokiu papildomu terapiniu agentu gali būti efektyvesnis nei vieno junginio arba agento vartojimas, nes gali leisti vartoti mažesnes kiekvieno iš jų dozes. Mažesnės dozės sumažina pašalinių poveikių galimybę, o tuo pačiu padidina sugumą.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami kaip standartai arba etaloniniai junginiai, pavyzdžiui, kaip kokybės arba kontrolės standartai, tyrimuose, susijusiuose su faktoriaus Xa inhibavimu. Pavyzdžiui, šio išradimo junginys gali būti naudojamas kaip standartas bandyme, kuriame

palyginamas žinomas jo aktyvumas su junginiu, kurio aktyvumas nėra žinomas. Tai leidžia eksperimentatoriui užtikrinti, kad bandymas buvo tinkamai atliktas ir duoda galimybę palyginti, ypatingai jeigu tiriamasis junginys yra etaloninio junginio darinys. Kuriant naujus bandymus arba metodikas, šio išradimo junginius galima panaudoti jų efektyvumui išbandyti.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudojami diagnostiniuose bandymuose, kuriuose dalyvauja faktorius Xa. Pavyzdžiui, faktoriaus Xa buvimą nežinomame mėginyje galima nustatyti pridedant chromogeninio substrato S2222 į eilę tirpalų, kuriuose yra tiriamasis mėginys, ir esant reikalui vienas iš šio išradimo junginių. Jeigu tirpale, kuriame yra tiriamojo mėginio, stebimas pNA atsiradimas, bet jis neatsiranda esant šio išradimo junginio, galima daryti išvadą, kad mėginyje yra faktoriaus Xa.

DOZĖS IR VAISTINĖS FORMOS

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami tokiomis peroralinėmis dozuotomis formomis kaip tabletės, kapsulės (jos apima ir prolonguoto išsiskyrimo arba išsiskyrimo laikui bėgant vaistines formas), piliulės, milteliai, granulės, eleksyrai, tinktūros, suspensijos, sirupai ir emulsijos. Jie taip pat gali būti vartojami intraveniniam (boliusai arba infuzija), intraperitoniniam, poodiniam arba intraraumeniniam vartojimui pritaikytomis formomis; visos tokios dozuotos formos yra žinomos farmacijos specialistams. Junginiai gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie yra vartojami kartu su farmaciniu nešikliu, pasirenkamu priklausomai nuo vartojimo būdo ir įprastos farmacinės praktikos.

Suprantama, kad šio išradimo junginių dozavimo režimas turi priklausyti nuo žinomų faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminės charakteristikos, jo prigimtis ir vartojimo būdas; recipiento rūšis, amžius, lytis, sveikatos stovis, medicininė būklė ir svoris, simptomų prigimtis ir laipsnis, bendras gydymo būdas, gydymo dažnumas, vartojimo būdas, paciento inkstų ir kepenų funkcijonavimas ir norimas gauti efektas. Gydytojas-terapeutas arba veterinorius gali nustatyti ir paskirti reikiamą

efektyvų vaisto kiekį, reikalingą tromboembolinio susirgimo profilaktikai, pašalinimui arba progresavimo sustabdymui.

Pagal bendrus principus kiekvieno veikliojo ingrediento, jeigu jis naudojamas nurodytiems poveikiams, peroralinė dienos dozė turėtų būti maždaug 0,01-1000 mg/kg kūno masės per dieną, geriau 0,01-100 mg/kg kūno masės per dieną, o visų geriausia - 1-20 mg/kg/per dieną. Vartojant intraveniniu būdu, tinkamiausios dozės bus maždaug 1-10 mg/kg/ per minutę, esant pastoviam infuzijos greičiui. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami kaip vienkartinė dienos dozė arba bendra dienos dozė gali būti padalinta atskiromis dozėmis 2-4 kartus per dieną.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami formomis, skirtomis vartoti į nosį per vietiniam vartojimui tinkamus skiediklius, arba transderminiais būdais, naudojant transderminius pleistrus. Jeigu vartojama transderminių įvedimo sistemų forma, geriau, kai viso dozavimo režimo metu dozavimas yra nepertraukiamas.

Junginiai paprastai yra vartojami mišiniuose su tinkamais farmaciniais skiedikliais, pagalbinėmis medžiagomis arba nešikliais (čia bendrai vadinami farmaciniais nešikliais), tinkamai pasirinktais, atsižvelgiant į pageidaujamą vartojimo formą, t.y. peroraliniam vartojimui skirtos tabletės, kapsulės, eleksyrai, sirupai ir pan., ir sutinkamai su bendrąja farmacine praktika.

Pavyzdžiui, peroralinio vartojimo tabletėse arba kapsulėse veiklusis vaisto komponentas gali būti sumaišytas su peroraliniu, netoksišku, farmaciškai priimtinu inertiniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, krakmolas, sacharozė, gliukozė, metilceliuliozė, magnio stearatas, dikalcio fosfatas, kalcio sulfatas, manitolis, sorbitolis ir pan.; peroralinio vartojimo skystoje formoje peroraliniai vaisto komponentai gali būti sumaišyti su peroraliniu, netoksišku, farmaciškai priimtinu inertiniu nešikliu, tokiu kaip etanolis, glicerolis, vanduo ir pan. Be to, jeigu norima arba jeigu reikia, į mišinį gali būti įterpiami tinkami rišikliai, tepalai, suirimą skatinantys agentai ir nuspalvinantys agentai. Tinkamais rišikliais yra krakmolas, želatina, gamtiniai cukrūs, kaip antai gliukozė arba beta-laktozė, kukurūzų saldžiosios medžiagos, gamtinės ir sintetinės dervos, tokios kaip akacija, tragakantas arba natrio alginatas,

karboksimetilceliuliozė, polietilenglikolis, vaškai ir pan. Tokiose dozuotose formose naudojamais tepalais gali būti natrio oleatas, natrio stearatas, magnio stearatas, natrio benzoatas, natrio acetatas, natrio chloridas ir pan.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami liposominių įvedimo sistemų forma, tokia kaip mažos vienlamelinės pūslelės, didelės vienlamelinės pūslelės ir daugialamelinės pūslelės. Liposomos gali būti pagaminamos iš įvairių fosfolipidų, kaip antai cholesterolio, stearilamino arba fosfatidilcholinų.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti sumaišomi su tirpiais polimerais, kaip vaisto nešikliais į reikiamą vietą. Tokiais polimerais gali būti polivinilpirolidonas, pirano kopolimeras, polihidroksipropilmetakrilamid-fenolis, polihidroksietilaspartamid-fenolis arba polietilenoksido-polilizinas, kaip pakaitus, turintis palmitoilo liekanas. Be to, šio išradimo junginiai gali būti sumaišomi su bioskaldomos klasės polimerais, kurie tinka kontroliuojamam vaisto išsiskyrimui gauti, pavyzdžiui, su polipieno rūgštimi, poliglikolio rūgštimi, poli-ε-kaprolaktonu, polihidroksisviesto rūgštimi, poliortoesteriais, poliacetaliais, polidihidropiranais, policianoacilatais ir susiūtais arba amfifatiniais hidrogelių blok-kopolimerais.

Vartojimui tinkamose dozuotose formose (farmacinėse kompozicijose) gali būti nuo maždaug 1 mg iki maždaug 100 mg veikliojo ingrediento dozuotame vienete. Šiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento kiekis paprastai sudaro 0,5-95 masės %, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę.

Želatinos kapsulėse gali būti veiklusis ingredientas ir tinkamas nešiklis, toks kaip laktozė, krakmolas, celiuliozės dariniai, magnio stearatas, stearino rūgštis ir pan. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami ir presuotoms tabletėms pagaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip prolonguoto veikimo produktai, užtikrinantys nepertraukiamą vaisto išskyrimą per tam tikrą laiką. Presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele, norint paslėpti nemalonų skonį arba apsaugoti tabletę nuo atmosferos poveikio, arba padengtos enteriniu apvalkalu, norint gauti selektyvų tabletės suirimą virškinimo trakte.

Skystose peroralinio vartojimo dozuotose formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių agentų, kad jos būtų labiau priimtinos pacientui.

Bendru atveju, tinkamais nešikliais parenteriniams tirpalams yra vanduo, tinkami aliejai, fiziologinis tirpalas, vandeniniai dekstrozės (gliukozės) ir giminingų cukrų tirpalai ir glikoliai, tokie kaip propilenglikolis arba polietilenglikolis. Geriausia, kai parenteriniam vartojimui skirtame tirpale yra vandenyje tirpi veikliojo ingrediento druska, tinkamas stabilizavimo agentas ir, jeigu reikia, buferinės medžiagos. Tinkamais stabilizavimo agentais yra antioksidantai, tokie kaip rūgštusis natrio sulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, tiek vieni, tiek ir jų mišiniai. Taip pat naudojama citrinos rūgštis ir jos druskos, bei EDTA. Be to, parenteriniuose tirpaluose gali būti apsauginių medžiagų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propil-parabenas ir chlorbutanolis.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

Tinkamas šio išradimo junginių vartojimui farmacines dozuotas formas iliustruoja toliau duodami pavyzdžiai:

Kapsulės

Daug kapsulių vienetų gali būti pagaminama užpildant susidedančias iš dviejų dalių kietas želatinos kapsules, kad kiekvienoje iš jų būtų 100 mg veikliojo ingrediento miltelių, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 6 mg magnio stearato.

Minkštos želatinos kapsulės

Gali būti pagaminamas veikliojo ingrediento mišinys maistiniame aliejuje, tokiame kaip sojos pupelių, medvilnės sėklų arba alyvų aliejus ir suleidžiamas teigiamo poslinkio siurbliu į želatiną, pagaminant minkštas želatinos kapsules, turinčias 100 mg veikliojo ingrediento. Kapsulės plaunamos ir išdžiovinamos.

Tabletės

Tabletės gali būti pagaminamos įprastais būdais taip, kad dozuotame vienete būtų 100 mg veikliojo ingrediento, 0,2 mg koloidinio silicio dioksido, 5

mg magnio stearato, 275 mg mikrokristalinės celiuliozės, 11 mg krakmolo ir 98,8 mg laktozės. Gali būti uždedamos reikiamos dangos, suteikiančios malonų skonį arba uždelstą adsorbciją.

Tirpalas injekcijoms

Injekcijoms tinkama parenterinė kompozicija gali būti pagaminama maišant 1,5 masės % veikliojo ingrediento 10 tūrio % propileno glikolyje ir vandenyje. Šis tirpalas gali būti padaromas izotoniniu, pridedant natrio chlorido, ir sterilizuojamas.

Suspensijos

Vandeninės suspensijos gali būti pagaminamos peroraliniam vartojimui taip, kad jos kiekvienuose 5 ml būtų 100 mg smulkiai sumalto veikliojo ingrediento, 200 mg natrio karboksimetilceliuliozės, 5 mg natrio benzoato, 1,0 g sorbitolio tirpalo (U.S.P.) ir 0,025 ml vanilino.

Jeigu šio išradimo junginiai yra deriniuose su kitais antikoaguliantais, pavyzdžiui, (I) formulės junginio dienos dozė gali būti maždaug 0,1-100 mg, o antrojo antikoagulianto - maždaug 1-7,5 mg/kg paciento kūno masės. Tablečių dozuotoje formoje šio išradimo junginių kiekis paprastai gali būti maždaug 5-10 mg dozuotame vienete, antrojo antikoagulianto - 1-5 mg dozuotame vienete.

Jeigu (I) formulės junginiai yra vartojami derinyje su antitrombocitiniu agentu, pagal bendrus principus, paprastai (I) formulės junginio dienos dozė gali būti maždaug 0,01-25 mg, o antitrombocitinio agento - maždaug 50-150 mg, geriau maždaug 0,1-1 mg (I) formulės junginio ir maždaug 1-3 mg antitrombocitinio agento kilogramui paciento kūno masės.

Jeigu (I) formulės junginiai yra vartojami derinyje su trombolitiniu agentu, paprastai (I) formulės junginio dienos dozė gali būti maždaug 0,1-1 mg kilogramui paciento kūno masės, o trombolitinių agentų dozė gali būti sumažinta maždaug 70-80 %, lyginant su doze, kai vartojamas vienas trombolitinis agentas.

Jeigu vienas arba daugiau aukščiau minėtų antrųjų terapinių agentų yra vartojami su (I) formulės junginiu, paprastai kiekvieno komponento kiekis dienos dozėje ir tipiška dozuota forma gali būti sumažinama, lyginant su

įprasta agento doze, kai jis vartojamas vienas, dėl derinyje naudojamų terapinių agentų adityvinių arba sinergetinių efektų.

Tuo atveju, jeigu jie yra vartojami viename dozuotame vienete, yra galimybė, kad tarp derinio komponentų pasireikš cheminė sąveika. Dėl šios priežasties, kai (I) formulės junginys ir antrasis terapinis agentas yra kartu viename dozuotame vienete, jie yra sukomponuojami taip, kad nors veiklieji ingredientai yra sukomponuoti viename dozuotame vienete, fizinis kontaktas tarp veikliųjų ingedientų yra minimizuotas (t.y. sumažintas). Pavyzdžiui, vienas veiklusis ingredientas gali būti padengiamas enteriniu apvalkalu. Padengus vieną iš veikliųjų ingredientų enteriniu apvalkalu, galima ne tik minimizuoti kontaktą tarp derinio veikliųjų ingredientų, bet taip pat ir kontroliuoti vieno iš šių komponentų išsiskyrimą virškinimo trakte taip, kad vienas iš šių komponentų neišsiskirs skrandyje, bet išsiskirs žarnyne. Vienas iš veikliųjų ingredientų taip pat gali būti padengtas medžiaga, užtikrinančia prolonguotą išsiskyrimą per visą virškinimo traktą, ir taip pat tarnaujančia fizinio kontakto tarp derinio veikliųjų ingredientų minimizavimui. Be to, prolonguoto išsiskyrimo komponentas gali būti padengtas dar ir enteriniu apvalkalu, kad šio komponento išsiskyrimas būtų tik žarnyne. Dar viena strategija galėtų apimti produkto-derinio vaistinę formą, kurioje vienas komponentas yra padengtas prolonguoto išsiskyrimo medžiaga ir/arba enterinio išsiskyrimo polimeru, o antrasis komponentas yra taip pat padengtas polimeru, tokiu kaip mažo klampumo hidroksipropilmetilceliulioze (HPMC) arba kita šioje srityje žinoma atitinkama medžiaga, norint dar geriau atskirti veikliuosius komponentus. Padengimas polimerais sukuria papildomą barjerą sąveikai su kitu komponentu.

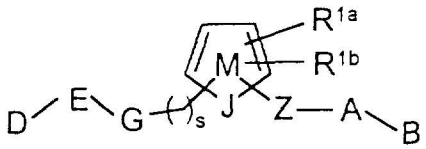
Šie ir kiti kontakto tarp produkto-derinio komponentų, kai vartojama atskiroje dozuotoje formoje arba vartojama atskirų formų pavidalu, bet tuo pačiu metu arba tuo pačiu būdu kartu, minimizavimo būdai yra nesunkiai suprantami šios srities specialistams.

Savaime suprantama, kad aukščiau duotų patarimų pagrindu yra galimos įvairios šio išradimo modifikacijos. Todėl turi būti suprantama, kad

toliau duodamos apibrėžties ribose šis išradimas gali būti įgyvendinamas ir kitaip nei čia konkrečiai aprašyta.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



(I)

kurioje:

žiede M yra, apart J, 0-3 N atomai, su sąlyga, kad jeigu M yra 2 N atomai, tai R^{1b} nėra, ir jeigu M yra 3 N atomai, tai nėra R^{1a} ir R^{1b};

J yra N arba NH;

D yra pasirinktas iš CN, $C(=NR^8)NR^7R^9$, $NHC(=NR^8)NR^7R^9$, $NR^8CH(=NR^7)$, $C(O)NR^7R^8$ ir $(CR^8R^9)_tNR^7R^8$, su sąlyga, kad E dalyje D yra meta- arba para-padėtyje G atžvilgiu;

E yra pasirinktas iš fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ir piperidinilo, turinčių 1 R pakaitą;

kitu atveju D-E-G kartu reiškai piridilą, turintį 1 R pakaitą;

R yra pasirinktas iš H, halogeno, $(CH_2)_tOR^3$, C_{1-4}-alkilo, OCF_3 ir CF_3;

G nėra arba jis yra pasirinktas iš $NHCH_2$, OCH_2 ir SCH_2, su sąlyga, kad kai s yra 0, tada G yra prijungtas prie žiedo M anglies atomo;

Z yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, $(CH_2)_rO(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)OC(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rS(O)_p(CH_2)_r$, $(CH_2)_rSO_2NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3SO_2(CH_2)_r$ ir $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3(CH_2)_r$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, N-S, NCH_2N, NCH_2O arba NCH_2S jungties su žiedu M arba grupe A;

R^{1a} ir R^{1b}, nepriklausomai vienas nuo kito, nėra arba jie yra pasirinkti iš $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, arba yra sujungti tarpusavyje susidarant 5-8-narei sotaus, dalinai sotaus arba nesotaus žiedo

sistemai, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-2 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

$R^{1'}$ yra pasirinktas iš H, C_{1-3}-alkilo, halogeno, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $OC(O)R^2$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^{2b}$, C_{3-6}-karbociklinės liekanos, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir 5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4;

$R^{1''}$ yra pasirinktas iš H, $C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^{2b}$, $S(O)_2R^{2b}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-4}-alkoksigrupės, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, C_{1-4}-alkoksigrupės, C_{1-6}-alkilo, benzilo, C_{3-6}-karbociklinės liekanos su 0-2 R^{4b} ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b};

kitu atveju R^2 ir R^{2a} kartu sujungti sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-1 papildomas heteroatomas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^3 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-4}-alkilo ir fenilo;

R^{3a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-4}-alkilo ir fenilo;

A yra pasirinktas iš:

C_{3-10}-karbociklinės kiekanos su 0-2 pakaitais R^4 ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4;

B yra pasirinktas iš:

X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$,

C_{3-10}-karbociklinės liekanos su 0-2 pakaitais R^{4a} ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4a};

X yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CR^2(NR^{1''}R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_p-$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_p-$, $-S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2NR^2-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-OC(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, -O-, $-CR^2R^{2a}O-$ ir $-OCR^2R^{2a}-$;

Y yra pasirinktas iš:

$(CH_2)_rNR^2R_{2a}$, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N, O-N arba S-N jungties,

C_{3-10}-karbociklinės liekanos su 0-2 pakaitais R^{4a} ir

5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$,

kitu atveju vienas R^4 yra 5-6-naris aromatinis heterociklas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

kitu atveju vienas R^{4a} yra 5-6-naris aromatinis heterociklas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, $(CH_2)_rOR^3$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NHC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenilas, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-C_{1-4}-alkilas, $S(O)_p$-fenilas ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$ ir NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-6}-alkilo, C_{1-6}-alkilkarbonilo, C_{1-6}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, $(CH_2)_n$-fenilo, C_{6-10}-ariloksigrupės, C_{6-10}-ariloksikarbonilo, C_{6-10}-arilmetilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{6-10}-arilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir $(CH_2)_n$-fenilo;

kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro 5-6-narį sotų žiedą, kuriame yra 0-1 papildomas heteroatomas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir $(CH_2)_n$-fenilo;

n bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

m bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2;

p bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2;

r bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

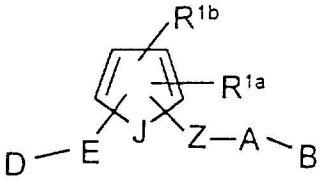
s bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0, 1ir 2; ir

t bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš 0 ir 1;

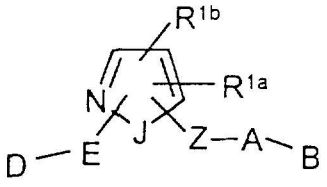
su sąlyga, kad D-E-G-$(CH_2)_s$- ir -Z-A-B nėra abu benzamidinai;

jo stereoizomeras arba jo farmaciškai tinkama druska.

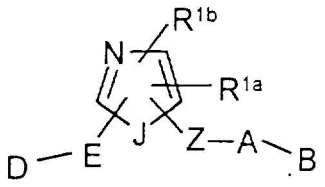
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra Ia-Ih:



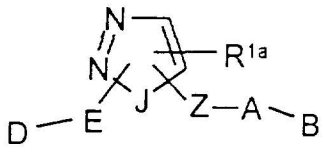
Ia



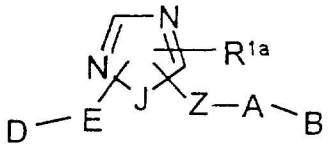
Ib



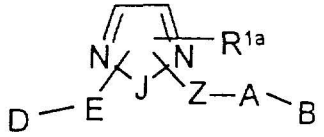
Ic



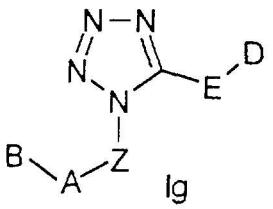
Id



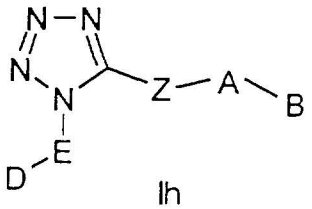
Ie



If



Ig



Ih

kuriose D-E- ir -Z-A-B grupės yra prijungtos prie kaimyninių žiedo atomų;

Z yra pasirinktas iš CH_2O, OCH_2, CH_2NH, $NHCH_2$, C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O), C(O)NH, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH ir $NHSO_2$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, NCH_2N arba NCH_2O jungčių su žiedu M arba grupe A;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5-oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-

tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4- triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoksazolilo, benztiazolilo, indazolilo, benzizoksazolilo, benzizotiazolilo ir izoindazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y, X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ir $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

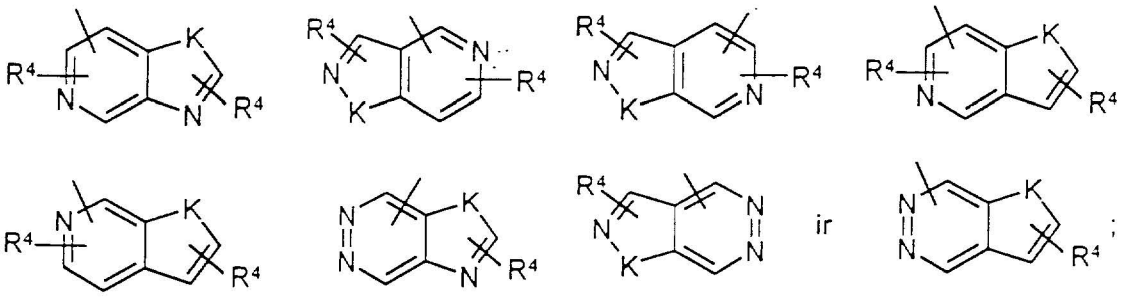
X yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkileno, -C(O)-,-C(=NR)-, $-CR^2(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, -O-, $-CR^2R^{2a}O-$ ir $-OCR^2R^{2a}-$;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

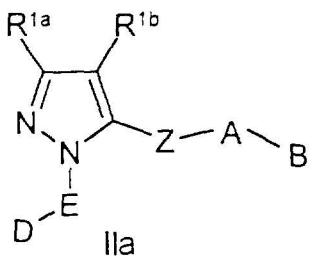
ciklopropilo, ciklopentilo, cikloheksilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5-oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoksazolilo, benztiazolilo, indazolilo, benzizoksazolilo, benzizotiazolilo ir izoindazolilo;

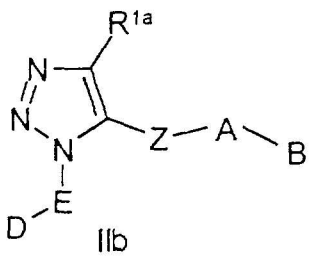
kitu atveju Y yra pasirinktas iš tokių biciklinių heteroarilo žiedo sistemų:

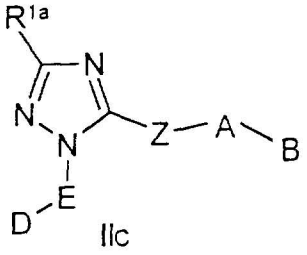


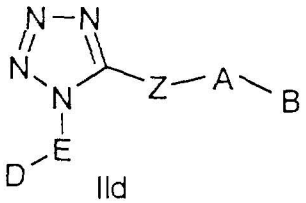
K yra pasirinktas iš O, S, NH ir N.

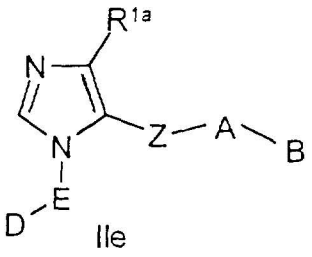
3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIa-IIf:

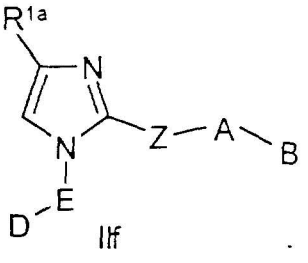

IIa


IIb


IIc


IId


IIe


IIf

kurioje:

Z yra pasirinktas iš C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O), C(O)NH, $C(O)N(CH_3)$, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH ir $NHSO_2$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N arba NCH_2N jungčių su žiedu M arba grupe A.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

E yra fenilas turintis pakaitą R arba 2-piridilas turintis pakaitą R;

D yra pasirinktas iš NH_2, $C(O)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, $CH(CH_3)NH_2$ ir $C(CH_3)_2NH_2$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje; ir

R yra pasirinktas iš H, OCH_3, Cl ir F.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

D-E yra pasirinktas iš 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminokarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-chlor-3-aminofenilo, 4-chlor-3-amidinofenilo, 4-chlor-3-aminometilfenilo, 4-chlor-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluor-3-aminofenilo, 4-fluor-3-amidinofenilo, 4-fluor-3-aminometilfenilo, 4-fluor-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminokarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo ir 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo.

6. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Z yra C(O) ir CONH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

A yra pasirinktas iš fenilo, piridilo ir pirimidilo, ir juose yra 0-2 pakaitai R^4; ir

B yra pasirinktas iš X-Y, fenilo, pirolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo ir imidazolilo, ir juose yra 0-1 pakaitas R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo, CF_3, $S(O)_pR^5$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo ir benzilo;

X yra CH_2 arba C(O); ir

Y yra pasirinktas iš pirolidino ir morfolino.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

A yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo ir 2-metoksifenilo; ir

B yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: 2-CF_3-fenilo, 2-(aminosulfonil)fenilo, 2-(metilaminosulfonil)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, 1-pirolidinokarbonilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF_3)-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinokarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo ir 5-metil-1,2,3- triazolilo.

8. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

E yra fenilas, turintis pakaitą R, arba 2-piridilas, turintis pakaitą R;

D yra pasirinktas iš NH_2, $C(O)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, $CH(CH_3)NH_2$ ir $C(CH_3)_2NH_2$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje; ir

R yra pasirinktas iš H, OCH_3, Cl ir F;

Z yra $C(O)CH_2$ ir CONH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

A yra pasirinktas iš fenilo, piridilo ir pirimidilo, ir juose yra 0-2 pakaitai R^4; ir

B yra pasirinktas iš X-Y, fenilo, pirolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo ir imidazolilo, ir juose yra 0-1 pakaitas R^{4a};

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, $(CH_2)_rOR^2$, halogeno, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo, CF_3, $S(O)_pR^5$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo ir benzilo;

X yra CH_2 arba C(O); ir

Y yra pasirinktas iš pirolidino ir morfolino.

9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

D-E yra pasirinktas iš 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminokarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-chlor-3-aminofenilo, 4-chlor-3-amidinofenilo, 4-chlor-3-aminometilfenilo, 4-chlor-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluor-3-aminofenilo, 4-fluor-3-amidinofenilo, 4-fluor-3-aminometilfenilo, 4-fluor-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminokarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo, 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo;

A yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo ir 2-metoksifenilo; ir

B yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: 2-CF_3-fenilo, 2-(aminosulfonil)fenilo, 2-(metilaminosulfonil)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, 1-pirolidinokarbonilo, 2-(metilsulfonil)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF_3)-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinokarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonil-1-imidazolilo ir 5-metil-1,2,3-triazolilo.

10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IIa formulės junginys.

11. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IIb formulės junginys.

12. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IIc formulės junginys.

13. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IId formulės junginys.

14. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IIe formulės junginys.

15. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra IIf formulės junginys.

16. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

D yra pasirinktas iš $C(=NR^8)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 ir $CH_2NR^7R^8$, su sąlyga, kad M žiede D grupė E grupės atžvilgiu yra meta- arba para-padėtyje;

E yra fenilas, turintis pakaitą R, arba piridilas, turintis pakaitą R;

R yra pasirinktas iš H, Cl, F, OR^3, CH_3, CH_2CH_3, OCF_3 ir CF_3;

Z yra pasirinktas iš C(O), $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, NHC(O) ir C(O)NH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su žiedu M arba grupe A;

R^{1a} ir R^{1b}, nepriklausomai vienas nuo kito, nėra arba jie yra pasirinkti iš $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, arba yra sujungti tarpusavyje susidarant 5-8-narei sotaus, dalinai sotaus arba nesotaus žiedo sistemai, kurioje yra 0-2 pakaitai R^4 ir kurioje yra 0-2 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

$R^{1'}$ bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-3}-alkilo, halogeno, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ ir $NR^2SO_2R^{2b}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo ir imidazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y, X-Y, NR^2R^{2a}, $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ir $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

X yra pasirinktas iš CH_2, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CH(NR^2R^{2a})-$,

$-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, ir -O-;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3- oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5- oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo ir 1,3,4-triazolilo;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, OH, Cl, F, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš =O, OH, Cl, F, C_{1-4}-alkilo, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-C_{1-4}-alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$ ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, OH, OR^2, Cl, F, CH_3, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-6}-alkilo, C_{1-6}-alkilkarbonilo, C_{1-6}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, benzilo, C_{6-10}-ariloksigrupės, C_{6-10}-ariloksikarbonilo, C_{610}-arilmetilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{6-10}-arilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir benzilo; o kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro morfolino grupę; ir

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_{1-6}-alkilo ir benzilo.

17. Junginys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

E yra fenilas turintis pakaitą R arba 2-piridilas turintis pakaitą R;

R yra pasirinktas iš H, Cl, F, OCH_3, CH_3, OCF_3 ir CF_3;

Z yra pasirinktas iš $C(O)CH_2$ ir C(O)NH, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N jungties su grupe A;

R^{1a} yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^{1b} yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo, pirolilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo ir imidazolilo;

B yra pasirinktas iš: Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš CH_2, $-CR^2(CR^2R^{2b})-$, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CH(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, ir -O-;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro N-N arba O-N jungties;

kitu atveju Y yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirolilo, pirolidinilo, oksazolilo, izoksazolilo, izoksazolinilo, tiazolilo, izotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3- oksadiazolilo, 1,2,4-oksadiazolilo, 1,2,5- oksadiazolilo, 1,3,4-oksadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo ir 1,3,4-triazolilo;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

kitu atveju R^2 ir R^{2a} sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai nesotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-1 papildomų heteroatomų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

R^3 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3 ir fenilo;

R^{3a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3 ir fenilo;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir CF_3;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš OH, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$, CF_3 ir 1-CF_3-tetrazol-2-ilo;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, C_{1-6}-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R^6 ir benzilo su 0-2 pakaitais R^6;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, OCH_3, Cl, F, CH_3, CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^7 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, C_{1-3}-alkilo, C_{1-3}-alkilkarbonilo, C_{1-3}-alkoksigrupės, C_{1-4}-alkoksikarbonilo, benzilo, fenoksigrupės, fenoksikarbonilo, benzilkarbonilo, C_{1-4}-alkilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, fenilkarboniloksi-C_{1-4}-alkoksikarbonilo, C_{1-6}-alkilaminokarbonilo, fenilaminokarbonilo ir fenil-C_{1-4}-alkoksikarbonilo;

R^8 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3 ir benzilo; o kitu atveju R^7 ir R^8 kartu sudaro morfolino grupę; ir

R^9 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CH_3 ir benzilo.

18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R^{1a} nėra arba jis yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^{1b} nėra arba jis yra pasirinktas iš H, CH_3, CH_2CH_3, Cl, F, CF_3, OCH_3, NR^2R^{2a}, $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2S(O)_pR^{2b}$, $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$ ir $SO_2NR^2R^{2a}$;

A yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų,

kuriose yra 0-2 pakaitai R^4:

fenilo, piridilo ir pirimidilo;

B yra pasirinktas iš: Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš -C(O)- ir O;

Y yra NR^2R_{2a}, su sąlyga, kad X-Y nesudaro O-N jungties;

kitu atveju Y yra pasirinktas iš vienos iš tokių karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{4a}:

fenilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, morfolinilo, pirolidinilo, imidazolilo ir 1,2,3-triazolilo;

R^2 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

R^{2c} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3, OH, OCH_3, CH_3, benzilo ir fenilo;

kitu atveju R^2 ir R^{2a} sudaro žiedą, pasirinktą iš pirolidinilo, piperazinilo ir morfolino;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš Cl, F, CH_3, NR^2R^{2a} ir CF_3;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš Cl, F, CH_3, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ ir CF_3;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF_3 ir CH_3.

19. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-pirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-brompirolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[[5-(2'-aminosulfonil-fen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirolo;

1-benzil-3-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo;

1-benzil-3-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-(3-amidinofenil)pirolo;

1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-(5''-CF_3-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-4-chlor-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoksifenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilkarbonilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metiltio)-tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfoksido]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfonil]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-4'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-chlor-2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-2-[[5-(2'-trifluormetilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-chlor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)(N'-metil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[((2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[((2'-trifluormetilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-trifluormetilfenil]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-4-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]--3-trifluormetil-1,2,4-triazolo;

3-metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-chlorfenil)tiazol-2'il)-aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfido-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfoksido-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluormetilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(karboksimetil)fenilaminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminokarbonil)-fenilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-tret-butilaminosulfonilfenil)amino-karbonil]pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-aminosulfonilfenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-trifluormetilfenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-benzilsulfonilpiperidil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo; ir

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

ir jo farmaciškai tinkama druska.

20. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-n-butilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-4-metoksipirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-brom-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-metilkarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[5-[(2'-aminosulfonilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[((4'-(imidazol-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-ilfenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-(2'-naftilaminosulfonil)-3-metilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromfenil)aminosulfonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metilpirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-trifluormetilfenil)pirid-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[((2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-chlor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorfen-1-il)pirid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-tetrabutilaminosulfonilfenil]pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil]-[1,6]-dihidropirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2-(2'-piridil)etil]aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(izopropiloksi)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-trifluormetilfenil)-pirimidin-2-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinosulfonil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidino-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonil-4-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-metil-3-(3-amidino)fenil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo; ir

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4-(pirazol-4'-il)fen-1-il]aminokarbonil]-pirazolo;

ir jo farmaciškai tinkama druska.

21. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metil-N-hidroksiamidino)fenil)-3-metil-5-[(4'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromfen-1-il)aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[5-(2'-trifluormetilfen-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

5-(3-amidinofenil)-1-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)metil]tetrazolo;
1-[(3-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;
1-[(4-amidinofenil)metil]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-imidazolo;
1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;
1-(3-amidinofenil)-5-chlor-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;
5-(3-amidinofenil)-2-metil-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-benzimidazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1,2,3-triazol-2-il)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluormetil)tetrazol-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dimetilamino)karbonilamino)fen-1'-il)aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;
1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;
1-(3-aminokarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-tret-butiloksikarbonilpiperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-piperazin-1-il)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;
1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((4'-cikloheksilfenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfinil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-trifluormetil-[1,1']-bifen-4-il)-metil]tetrazolo;

1-(3-aminokarbonilfenil)-5-{[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-metil}tetrazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciklopentiloksifenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)-3'-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinokarbonil)-3-chlorfenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetilpirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-metiltetrazolon-1-il)fenil)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo; ir

1-(3'-aminokarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1.1']-bifen-4-il)metilkarbonil]-3-metil-pirazolo;

ir jo farmaciškai tinkama druska.

22. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirolidinometil)fenil)aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(2'-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-fluorfenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amino-4'-chlorfenil)-5-{[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminokarbonil}tetrazolo;

1-(3-amino-4'-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il]aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4'-fluorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirolidinokarbonil)fenil) aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-etilkarboksiamidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino))metil)fenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino))metil)fenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-[3-[N-((5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metoksikarbonil)amidino]fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(6-brompiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-amino-4-chlorfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-amino-4-chlorfenil)-5-[(4'-(1-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]imidazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-imidazolo;

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-4-metoksi-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,6-dihidro]-pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-{(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-[3-(1-(N-morfolino)imino)fenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[2-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-hidroksietil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo; ir

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

ir jo farmaciškai tinkama druska.

23. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilmetil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazolo;

1-(3-(N-karboksimetil)amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-chlor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluor)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-metil-pirazolo;

1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)-fenil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)pirazolo;

1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-(([1,1']-bifen-4-il)oksimetil)-pirazolo;

1-(3-amidinofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-karboksamidofenil)-3-trifluormetil-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-trifluormetil-5-((3-trifluormetil-4-(N-morfolino)-fenil)aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluor-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminokarbonil)pirazolo;

1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[(6-(N-hidroksiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluor-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((2-metoksi-4-(N-morfolino)fenil)-aminokarbonil)pirazolo;

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-okso-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-(3-aminometil-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo-3-karboksirūgšties etilo esterio;

1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo-3-karboksirūgšties;

1-[3-(aminometil)-fenil]-3-[aminokarbonil]-5-[3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo;

1-[3-(aminometil)-fenil]-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo-4-karboksirūgšties etilo esterio;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metiltio)pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluor-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazolo;

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-(metoksiaminokarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo; ir

1-3-aminometilfenil)-5-[(4-(5-metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)-aminokarbonil]-3-trifluormetil-pirazolo;

ir jo farmaciška tinkama druska.

24. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir junginio pagal 1 punktą arba jo farmaciškai tinkamos druskos efektyvaus kiekio.

25. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti tromboembolinių susirgimų gydymui arba profilaktikai.