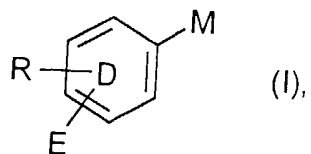


- (11) Patento numeris: **4702** (51) Int. Cl.⁷ **C07D 231/14**
C07D 257/04
(21) Paraiškos numeris: **99-146** **C07D 277/56**
C07D 401/12
(22) Paraiškos padavimo data: **1999 12 17** **C07D 401/14**
C07D 403/12
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 05 25** **C07D 413/12**
C07D 417/04
(45) Patento paskelbimo data: **2000 09 25** **C07D 417/12**
C07D 487/04
(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/12681** **A61K 31/415**
/(C07D 487/04
(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 06 18** **231:00,**
209:00)
(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 12 17**
(31, 32, 33) Prioritetas: **878885, 1997 06 19, US**
076691, 1998 02 27, US
(72) Išradėjas:
Anthony Robert Jr. Galemme, US
Celia Dominguez, US
John Matthew Fevig, US
Qi Han, US
Yuk-Sun Patrick Lam, US
Donald, Joseph-Phillip Pinto, US
James Russell Pruitt, US
Mimi Lifan Quan, US
(73) Patento savininkas:
DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US
(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Xa faktoriaus inhibitorius su neutralia P1 specifine grupe

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomi Xa faktoriaus inhibitoriai su neutralia P1 specifine grupe, kurių formulė (I):



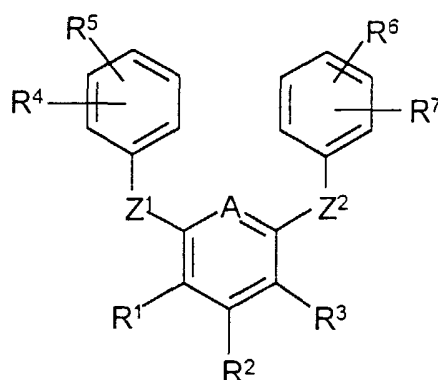
arba jų farmaciškai priimtinos druskos, kurioje R ir E gali būti grupės, tokios kaip metoksigrupė arba halogenas.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra pagrindinai skirtas naujiems Xa faktoriaus inhibitoriams su neutralia P1. specifine grupe, farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai, ir jų, kaip antikoagulantinių agentų, panaudojimo būdams tromboembolinių sutrikimų gydymui ir profilaktikai.

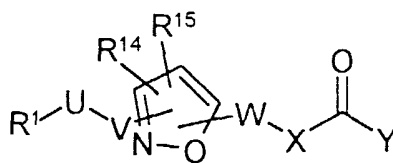
IŠRADIMO KILMĖ

WO 96/28427 aprašomi benzamidininiai antikoagulantai, kurių formulė:



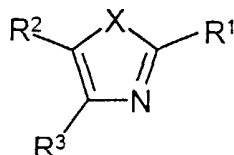
kurioje Z₁ ir Z₂ yra O, N(R), S arba OCH₂; o centrinis žiedas gali būti fenilas arba įvairūs heterociklai. Šiame išradime apibrėžti junginiai neturi Z¹ jungės arba tokių pačių aukščiau duotų junginių pakaitų.

WO 95/13155 ir PCT International Application US 96/07692 aprašomi izoksazolininiai ir izoksazoliniai fibrinogeno receptoriaus antagonistai, kurių formulė:



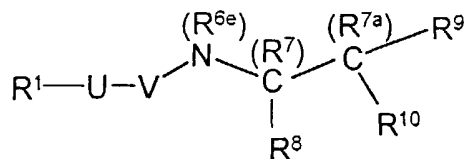
kurioje R^1 gali būti bazinė grupė, U-V gali būti šešianaris aromatinis žiedas, W-X gali būti įvairios linijinės arba ciklinės grupės, o Y yra oksigrupė. Taigi, visi šie junginiai turi rūgštinę funkcinę grupę (t.y. $W-X-C(=O)-Y$). Priešingai, šiame išradime pateikiami junginiai neturi tokios rūgštinės grupės.

EP 0.513.387 pavaizduoti aktyvūs deguonies inhibitoriai, kurie yra oksazolai arba tiazolai, kurių formulė:



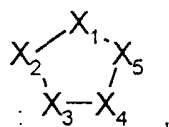
kurioje X yra O arba S, R^2 geriausia yra vandenilis, o R^1 ir R^2 yra pakeistos ciklinės grupės, iš kurių bent viena yra fenilas. Šiame išradime pateikiami junginiai neturi ryšio su šių tipų oksazolais arba tiazolais.

WO 95/18111 yra skirtas fibrinogeno receptoriaus antagonistams, turintiems bazinį ir rūgštinį galus, kurių formulė:



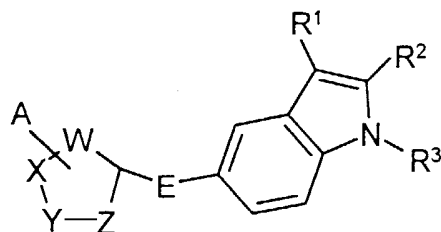
kurioje R^1 reiškia bazinį galą, U yra alkileno arba heteroatomo jungė, V gali būti heterociklas, o dešinioji molekulės dalis reiškia rūgštinį galą. Šiame išradime aprašomi junginiai neturi WO 95/18111 junginių rūgštinio galo.

US Patent No. 5,463,071 Himmelsbach et al. pavaizduoja ląstelių agregacijos inhibitorius, kurie yra 5-nariai heterociklai, kurių formulė:



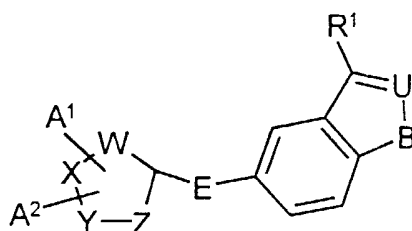
kuriuose heterociklas gali būti aromatinis, o A-B-C- ir F-E-D- grupės yra prijungtos prie žiedo sistemos. A-B-C- gali būti patys įvairiausi pakaitai, įskaitant bazinę grupę, prijungtą prie aromatinio žiedo. Tačiau F-E-D- grupė yra rūgštinė funkcinė grupė, kuri skiriasi nuo šio išradimo. Be to, šių junginių, kaip X_a faktoriaus inhibitorių, panaudojimas nėra aptariamas.

Baker et al. U.S. Patent No. 5,317,103 aptaria 5-HT₁ agonistus, kurie yra heteroaromatiniai penkianariai junginiai su indolo pakaitu, kurių formulė:



kurioje R^1 gali būti pirolidinas arba piperidinas, o A gali būti bazinė grupė, įskaitant amino- ir amidinogrupę. Tačiau Baker et al. nenurodo, kad A gali būti žiedinė sistema su pakaitais, tokia kaip šiame išradime pateikti heteroaromatiniai junginiai.

Baker et al. WO 94/02477 aptaria 5-HT₁ agonistus, kurie yra imidazoliai, triazoliai arba tetrazoliai, kurių formulė:



kurioje R^1 reiškia azotą turinčią žiedinę sistemą arba ciklobutaną su azoto pakaitu, o A gali būti bazinė grupė, įskaitant amino- ir amidinogrupę. Bet Baker et al. nenurodo, kad A gali būti žiedinė sistema su pakaitais, tokia kaip šiame išradime pateikti heteroaromatiniai junginiai.

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

Aktyvuotas faktorius Xa, kurio pagrindinis praktinis vaidmuo yra trombino generavimas ribotos protrombino proteolizės būdu, užima centrinę padėtį, sujungiant vidinį ir išorinį aktyvacijos mechanizmus į galutinį bendrą kraujo koaguliacijos procesą. Trombino - galutinės serino proteazės fibrino krešulio pasigaminimo kelyje - generavimą iš jo pirmtako stiprina protrombinazės komplekso (Xa faktorius, V faktorius, Ca^{2+} ir fosfolipidas) susidarymas. Kadangi yra išskaičiuota, kad viena Xa faktoriaus 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 amplification of blood coagulation.

Thromb. Res. **1979**, 15, 617-629), kraujo koaguliacijos sistemos pertraukimui Xa faktoriaus inhibavimas gali būti efektyvesnis nei trombino inaktyvavimas

Tokiu būdu yra reikalingi efektyvūs ir specifiniai Xa faktoriaus inhibitoriai, kaip potencialiai vertingi terapiniai agentai tromboemboliniams sutrikimams gydyti. Todėl yra pageidautina atrasti naujus Xa faktoriaus inhibitorius.

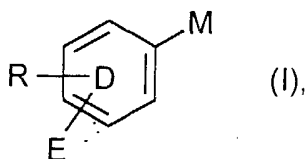
IŠRADIMO SANTRAUKA

Taigi, vienas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus Xa faktoriaus inhibitorius su neutralia P1 specifine grupe, arba jų farmaciškai tinkamas druskas, arba jų provaistinius darinius.

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

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti bent vieno šio išradimo junginio arba jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formos terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimą, vaistų, skirtų tromboemboliniam sutrikimui gydyti, gamyboje.

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

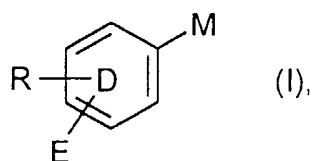


kurioje D, E, M ir R yra apibūdinti toliau,

arba jų farmaciškai tinkamos druskos yra efektyvūs Xa faktoriaus inhibitoriai.

SMULKUS TINKAMIAUSIŲ ĮGYVENDINIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

[1] Taigi, pirmajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kurių formulė (I):



kurioje:

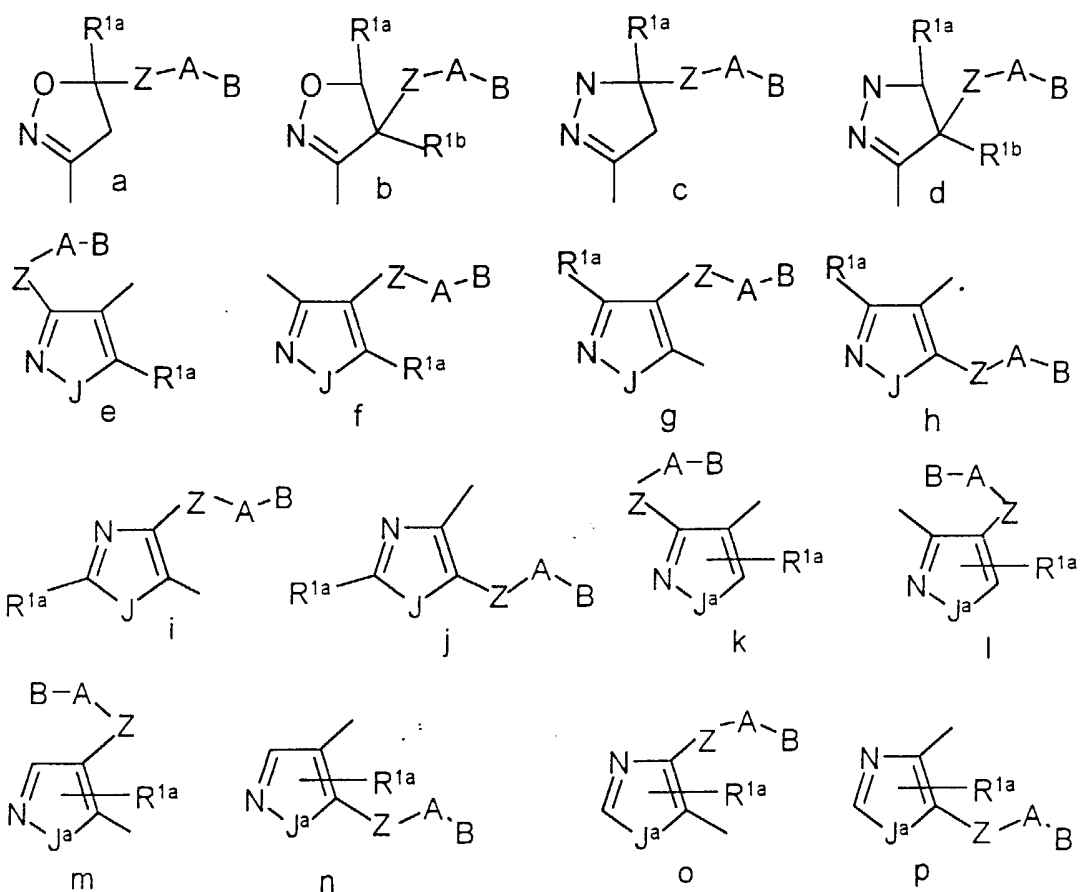
D yra fenilo arba piridilo žiedas;

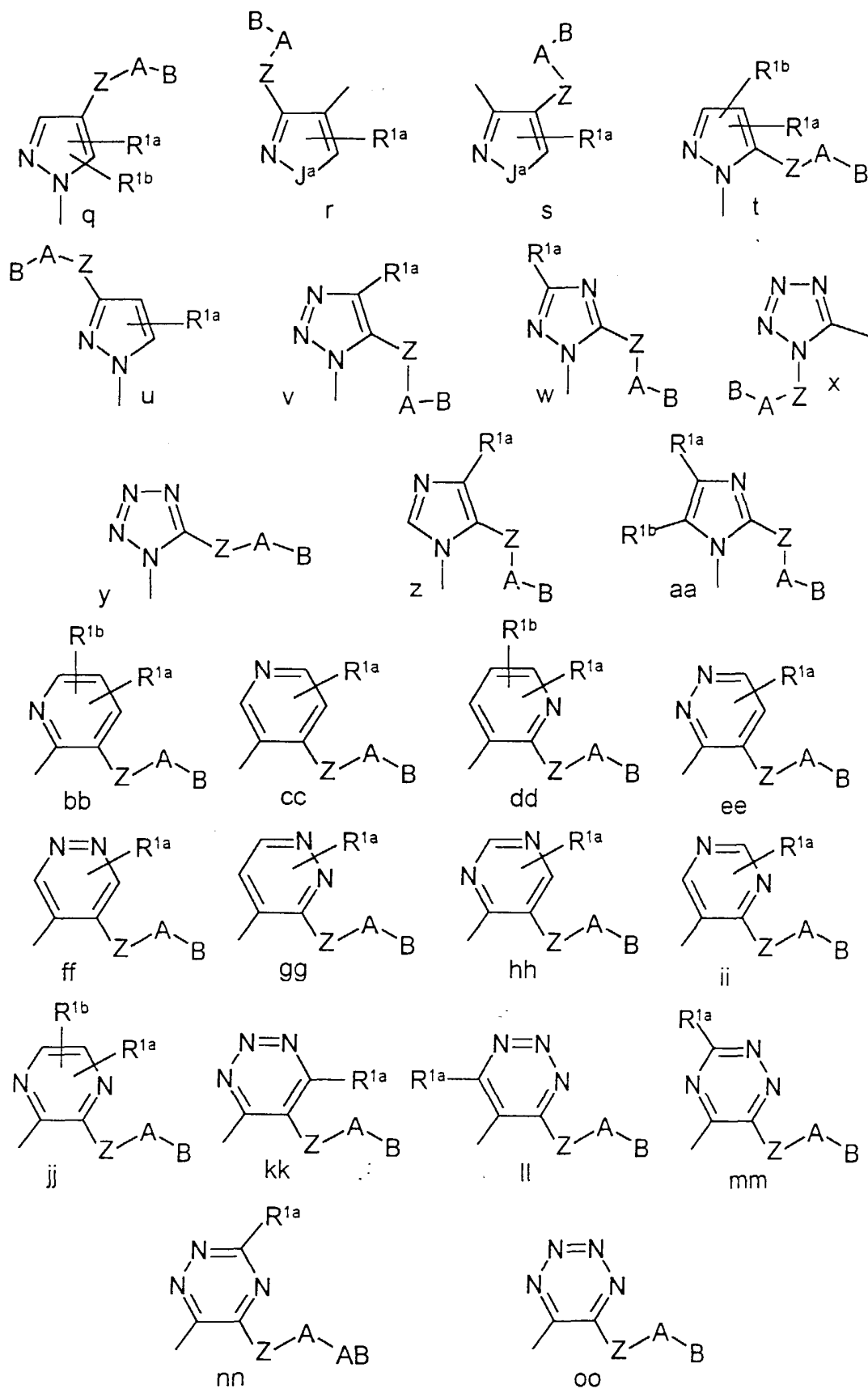
E yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₃-alkoksigrupės, SH, C₁₋₃-alkilas-S, S(O)R^{3b}, S(O)₂R^{3a}, S(O)₂NR²R^{2a} ir OCF₃;

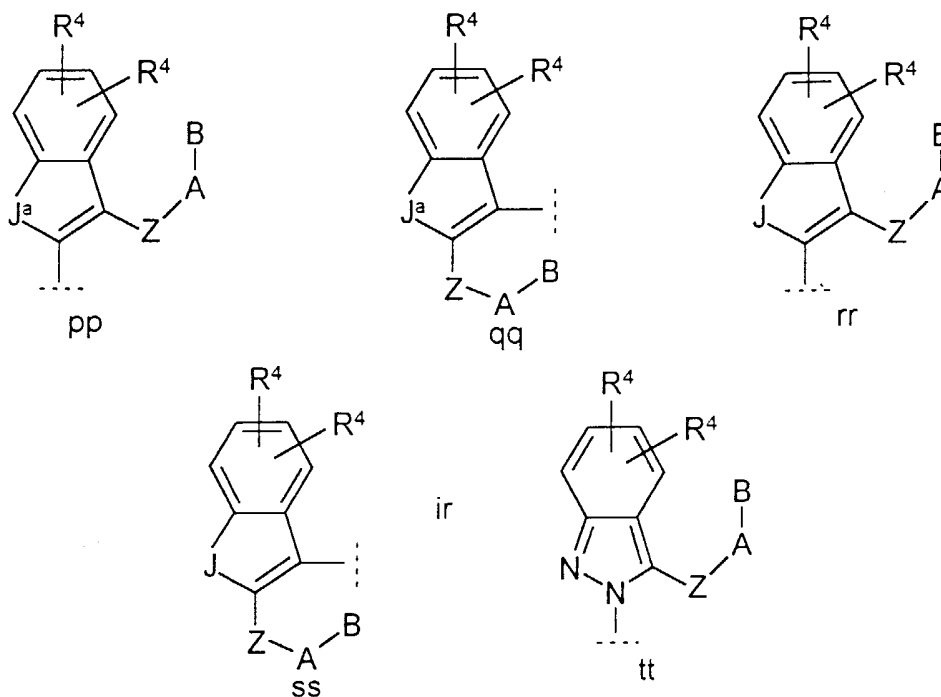
R yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, I, OR³, SR³, CO₂R³, NO₂ ir CH₂OR³;

kitu atveju E ir R kartu sudaro metilendioksigrupę arba etilendioksigrupę;

M yra pasirinktas iš grupės:







J yra O arba S;

J^a yra NH arba NR^{1a};

Z yra pasirinktas iš jungties, C₁₋₄-alkileno, (CH₂)_rO(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_r, (CH₂)_rSO₂NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³SO₂(CH₂)_r ir (CH₂)_rNR³SO₂NR³(CH₂)_r, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, N-S, NCH₂N, NCH₂O arba NCH₂S jungčių su M žiedu arba A grupe;

R^{1a} ir R^{1b} nėra arba jie yra nepriklausomai pasirinkti iš -(CH₂)_r-R^{1'}, -CH=CH-R^{1'}, NCH₂R^{1''}, OCH₂R^{1''}, SCH₂R^{1''}, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'}, O(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'} ir S(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'};

kitu atveju R^{1a} ir R^{1b}, kai jie yra prijungti prie gretimų anglies atomų, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro 5-8-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁴ ir kuris turi 0-2 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

kitu atveju, kai Z yra C(O)NH, o R^{1a} yra prijungtas prie greta Z esančio anglies atomo, tai R^{1a} yra C(O), kuris pakeičia Z amido vandenilį, susidarant cikliniam imidui;

R^1 yra pasirinktas iš H, C_{1-3} -alkilo, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rOR^2$, NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $OC(O)R^2$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $CH(=NR^{2c})NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)NR^{2a}R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$, $SO_2NR^{2a}R^{2a}$, $NR^2SO_2R^{2b}$, C_{3-6} -karbociklinės liekanos 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, ir turinčios 0-2 pakaitus R^4 ;

$R^{1''}$ yra pasirinktas iš H, $CH(CH_2OR^2)_2$, $C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^{2b}$, $S(O)_2R^{2b}$ 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, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b} , ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turinčios 0-2 pakaitus R^{4b} ;

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

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, turintį 0-2 pakaitus R^{4b} ir turintį 0-1 papildomą heteroatomą, pasirinktą 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;

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

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

A yra pasirinktas iš:

C_{3-10} -karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R^4 , ir

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

B yra pasirinktas iš: H, Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš C_{1-4} -alkileno, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, $-C(O)-$, $-C(=NR^{1''})-$,

$-CR^2(NR^{1''}R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$,

$-S(O)_p-$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_p-$, $-S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2-$,

$-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2NR^2-$, $-C(O)NR^2-$,

$-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$,

$-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-OC(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$,

$-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, $-O-$, $-CR^2R^{2a}O-$ ir $-OCR^2R^{2a}-$;

Y yra pasirinktas iš:

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

C_{3-10} -karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R^{4a} ir

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

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, $=O$, $(CH_2)_tOR^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -

alkilo, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_tNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_tC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$,

$NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$,

$NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $C(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$,

$NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_tCF_3$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$,

$SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ 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;

su sąlyga, kad jeigu B yra H, tai R^4 nėra tetrazolas, $C(O)$ -alkoksigrupė ir $C(O)NR^2R^{2a}$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_r-F$, $(CH_2)_r-Br$, $(CH_2)_r-Cl$, I, C_{1-4} -alkilo, -CN, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rNR^2R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $C(O)NH SO_2-C_{1-4}$ -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, ir turintis 0-1 pakaitą R^5 ;

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^3$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkilo, -CN, NO_2 , $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2 -fenilas, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_pC_{1-4}$ -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, $(CH_2)_rOR^2$, F, Cl, Br, I, 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;

n yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

m yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2;

p yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2;

r yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

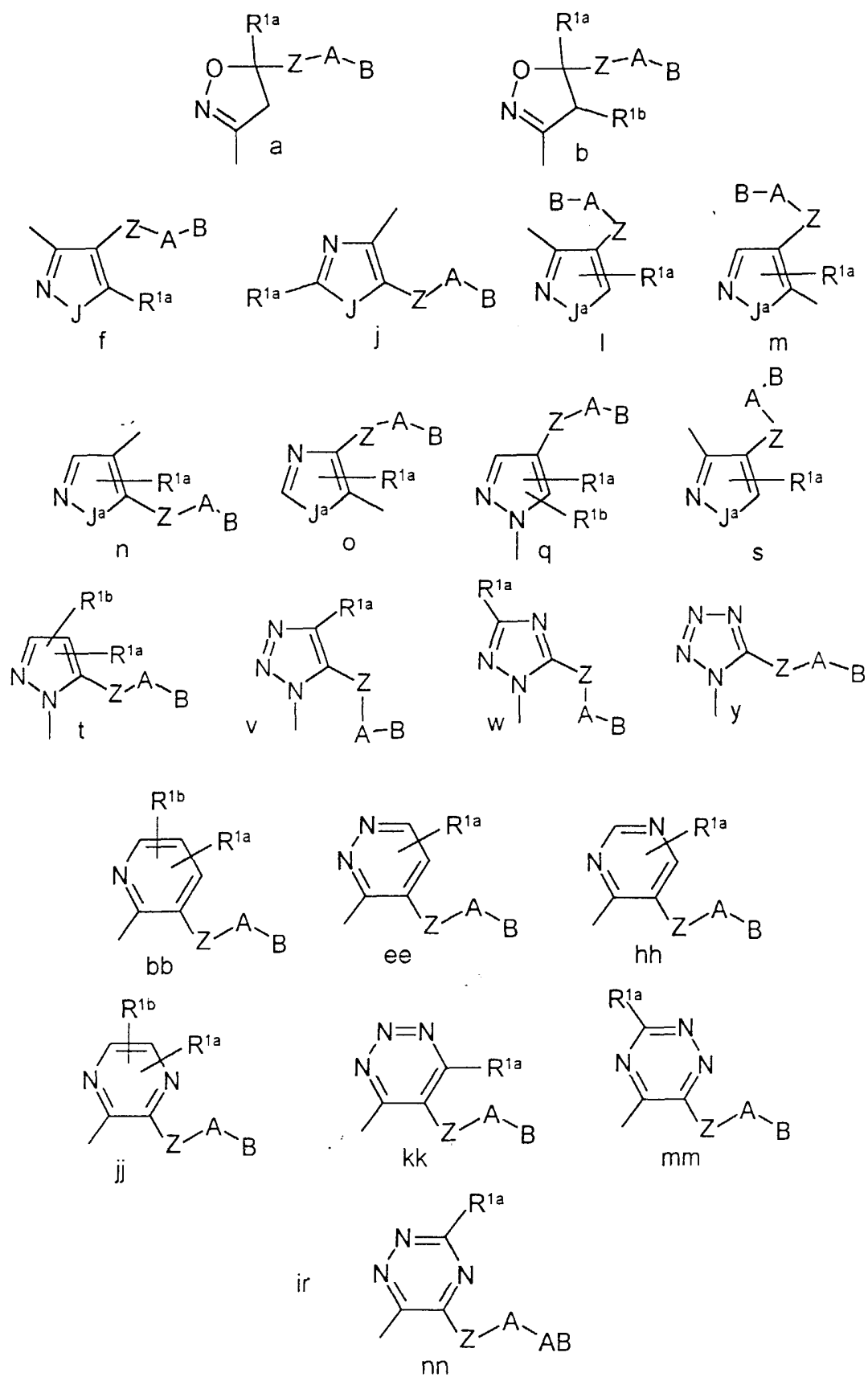
s yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2; ir

t yra pasirinktas iš 0 ir 1;

jų stereioizomerai arba jų farmaciškai tinkamos druskos.

[2] Tinkamesniame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kuriuose:

M yra pasirinktas iš grupės:

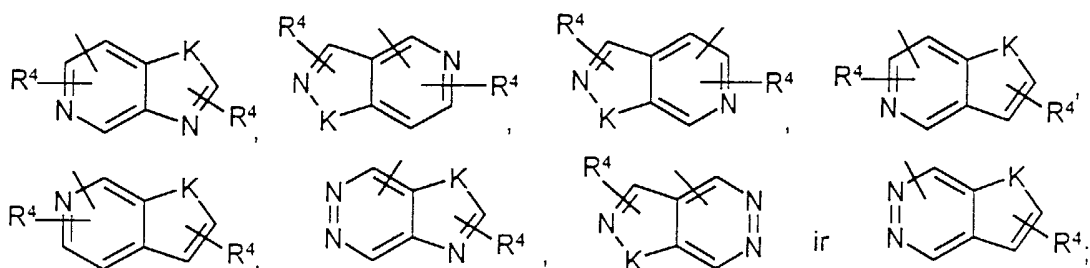


Z yra pasirinktas iš $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_r$ ir $(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$ ir

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

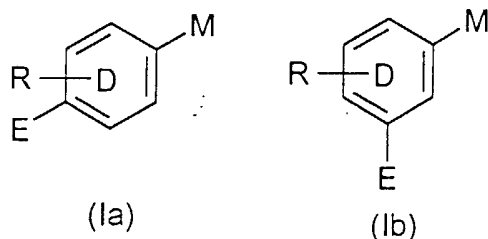
fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas, 1,3,4-triazolas, benzofuranas, benztiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benzotiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas;

Y taip pat gali būti pasirinktas iš tokių biciklinių heterociklinių žiedų sistemų:



K yra pasirinktas iš O, S, NH ir N.

[3] Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kurių formulės Ia arba Ib:



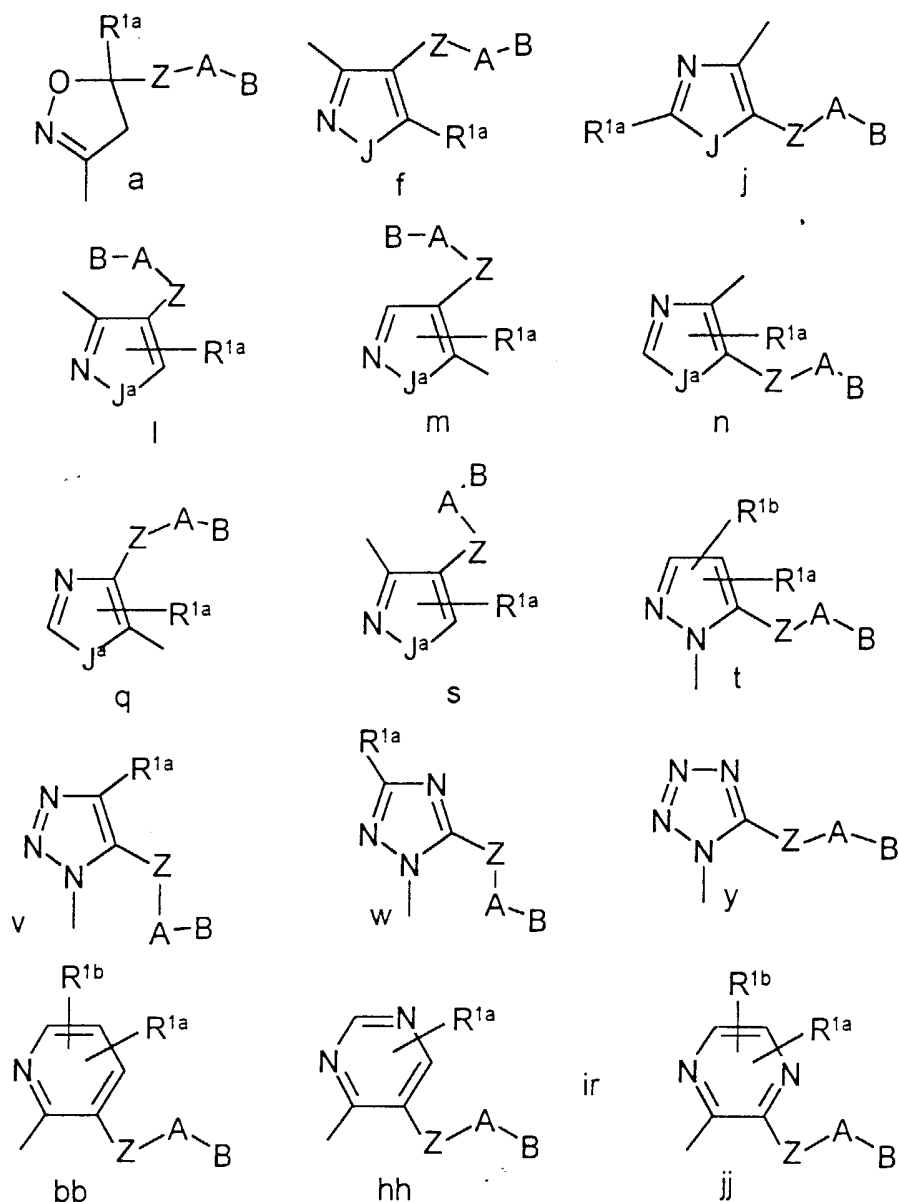
kuriuose:

D yra fenilo arba piridilo žiedas;

E yra pasirinktas iš F, Cl, Br ir C_{1-3} -alkoksigrupės;

R yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, OR^3 ir CH_2OR^3 ;

M yra pasirinktas iš grupės:



Z yra pasirinktas iš $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$ ir $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$; ir

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

fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas, 1,3,4-

triazolas, benzofuranas, benzotiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benzotiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas.

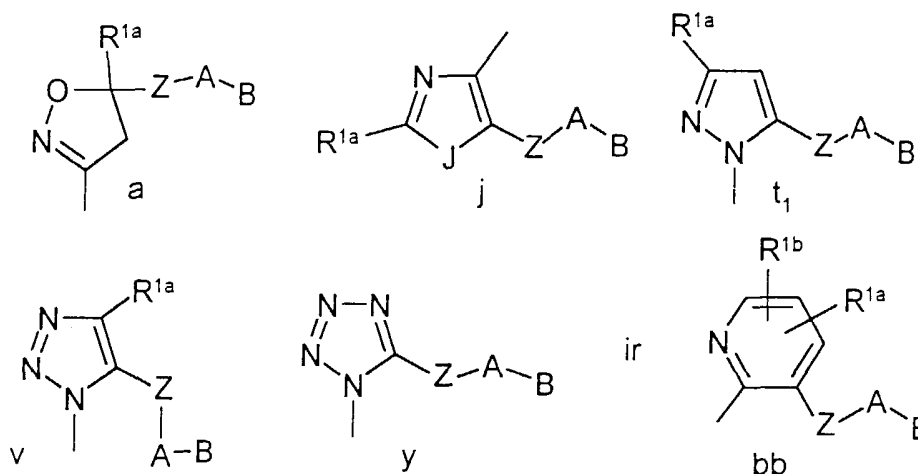
[4] Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kuriuose:

D yra fenilo žiedas;

E yra pasirinktas iš F, Cl, Br ir OCH₃;

R yra pasirinktas iš H, F, Cl ir Br;

M yra pasirinktas iš grupės:



A yra pasirinktas iš:

C₅₋₆-karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R⁴, ir

5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R⁴;

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

fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, benzimidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas ir 1,3,4-triazolas;

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

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

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

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

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro žiedą, pasirinktą iš imidazolilo, morfolino, piperazinilo, piridilo ir pirolidinilo, kuriuose yra 0-2 pakaitai R^{4b} ;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, OR^2 , CH_2OR^2 , F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $S(O)_2R^5$ ir CF_3 ,

su sąlyga, kad jeigu B yra H, tai R^4 nėra tetrazolas, $C(O)$ -alkoksigrupė ir $C(O)NR^2R^{2a}$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^2$, F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2b} , $CH_2NR^2R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_2R^5$ ir CF_3 ; ir

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^3$, F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $C(O)NR^3R^{3a}$,

$\text{CH}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-fenilas}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{-fenilas}$ ir CF_3 .

[5] Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, pasirinkti iš:

- 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(2-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(3-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(2-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(3-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-fluor-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-brom-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-jod-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-metil-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-karboksildimetilamino)-fenil)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-a-metil-N-pirolidino)fenil)-karboksamido;
- 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
- 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;
- 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)-fenil)piridin-2-il)karboksamido;
- 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)-piridin-2-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)piridin-2-il)karboksamido;
- 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-sulfonamido)fenil)piridin-2-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-hidroksipirolidino)fenil)karboksamido;
 2-amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-chlor-4-(4-fenoksi)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-tiometil-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-metilsulfoksid-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-metilsulfon-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-ciano-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-N,N-dimetilamino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo;
 2-(1-pirol)-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolino;
 3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karboksimetil-izoksazolino;
 3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-(N-karbometoksimetil)karboksamidometil-izoksazolino;
 3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolino;
 1-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-tetrazolo;
 3-metil-1-(4-metoksi-3-chlor)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 3-metil-1-(4-trifluormetoksi)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-(3-bromfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;
 1-(3-jodfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;
 1-(3,4-metilendioksanfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-(4-metoksifenil)-3-hidroksilmetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido;
 1-(4-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido;

1-(4-metoksifenil)-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilid-3-pirazolkarboksi-
rūgšties;

1-(4-metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-(4'-
pirolidinokarbonil)-anilido;

1-(4'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-
karboksamido;

1-(4'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1-piridil-1'-
fenil]-4-il)karboksamido;

1-(3',4'-dichlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-
4-il)karboksamido;

1-(3'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-
il)karboksamido;

2-amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-
il)aminokarbonil]tiazolo;

2-chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-
il)aminokarbonil]tiazolo;

2-amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-
il)-aminokarbonil]tiazolo;

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

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

2-chlor-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-
aminokarbonil]tiazolo;

N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-
(metiltio)pirazol-5-karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-
pirazol-5-karboksamido;

N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-
1H-pirazol-5-karboksamido;

N-(4-benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-
karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-3-(metiltio)-1H-
pirazol-5-karboksamido;

N-(4-benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-
karboksamido;

N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-
(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamido;

N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-karbometoksi-
1H-pirazol-5-karboksamido;

N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-
(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)-
fenil)pirimidin-2-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-2-
karbometoksi-pirolidino)fenil)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-
aminopirolidino)fenil)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-metoksipirolidino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-aminosulfonil)-fenil)piridin-2-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-amidino)-fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)-pirolo[3,4-d]pirazol-4,6-(1H,5H)-diono;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidoksimetil-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-2-fluor(4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-((2-propil)metilkarbamoil)imino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-(metansulfamoil)imino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-amidino)fenil)-metil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)metil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-benzil)piperidin-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-metilimidazol-1-il))fenil)karboksamido;
 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metilimidazol-1-il)}-fenil)karboksamido;
 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metilimidazol-1-il)}-fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksiimidazol-1-il)}fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karboksiimidazol-1-il)}fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksimetil-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(N-(4'-(pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-5-N-(4'-(pirolidinokarbonil)anilid-1H-pirazol-3-il)karboksirūgšties;
 1-(4'-metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-cianometil-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido;

2-(1'-(4''-metoksifenil)-5'-(4''pirolidinil-on)anilid-1H-pirazol-3'-il) acto rūgštis;

1-(4'-metoksifenil)-3-brometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-aminometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-(N-metilsulfonilamino)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-(imidazol-1-il)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-trifluoracetilhidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksilmetilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-antrbutil)fenil)-karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(3''-metil-3''-pirazolin-5''-on-2''-il)fenil)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(6''-metilbenzotiazol-2''-il)fenil)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(3',4'-dibromfenil)-karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-n-butil)fenil)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(4''-metilpiperidino)fenil)-karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(2''-metilimidazol-1''-il)fenil)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboks(N-metilimidazol-2-il)fenil)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-hidroksimetil(2-(imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-hidroksimetil(2-(1-benzil-imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboks(imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-(4-metoksifenil)-amino-(2-tiazolil)metil)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboks-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-4-(2-(4',5'-dihidro-1'H-imidazol-2'-il)fenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(4-(N-2'-aminoetilenkarboksamid)fenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(N-metil-4,5,6-trihidropirimid-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-imadazolinfenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-4-N-metilimadazolinfenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(4,5-dihidro-1-N-metil-imidazol-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-karbonilguanidin)-fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(pirimidin-2-il)-fenil]karboksamido;

2-(karboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(2-metoksietilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(3-hidroksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(2-cianoetilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(3-metoksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(N-b-alanil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(izopropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(1,3-dihidroksi-2-propilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-[(metoksikarbonil)metilamino]-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(N-glicil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(karboksamid)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksietil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-
 karboksamid-3-hidroksamid]o;

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[fenilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
 pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksipropil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-
 (N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[metilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
 pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(benzil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
 pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(dimetil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
 pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(feniletil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
 pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-
 (N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-
 (N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(4-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-
 (N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-amino-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-
 4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)metilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksi)etilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[2-(metoksikarbonil)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[2-(karboksi)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-
 [1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksiamid)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(hidroksimetil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-
 aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(3-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-
 [1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-
 4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-[(2'-
 metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

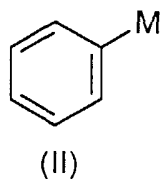
1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(amidino)-1H-pirazol-5-[(2'-
 metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(N-hidroksiamidino)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido]; ir

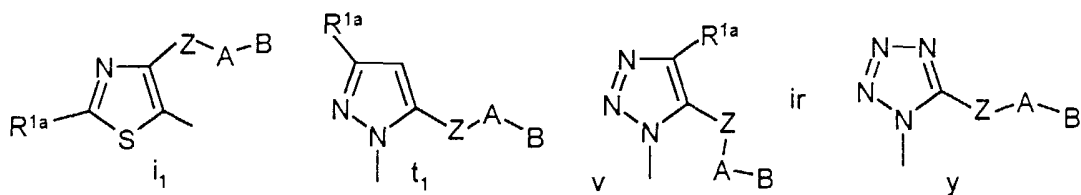
1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid-4-karboksirūgštis.

[6] Antrajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami junginiai, kurių formulė II:



kurioje:

M yra pasirinktas iš grupės:



Z yra pasirinktas iš $C(O)CH_2$ ir $C(O)NR^3$;

R^{1a} yra $-(CH_2)_r-R^1$;

R^1 yra pasirinktas iš H, C_{1-3} -alkilo, F, Cl, Br, $CH(CH_2OR^2)_2$, $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rOR^2$, NR^2R^{2a} , $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$ 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, turinčios 0-2 pakaitus R^4 , ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R^4 ;

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

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

heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R^4 ;

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-narių sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-2 pakaitai R^4 , kuriame 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;

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

B yra pasirinktas iš: H ir Y;

Y yra pasirinktas iš fenilo, piridilo, tetrazolilo ir morfolino, o Y turi 0-2 pakaitus R^{4a} ;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$; ir

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkilo, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

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

p yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2; ir

r yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

jų stereoizomerai arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

[7] Dar kitame tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, pasirinkti iš:

3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

2-amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo; ir

2-chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo;

bei jų farmaciškai priimtinių druskų.

Trečiajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamos naujos farmacinės kompozicijos, kuriose yra: farmaciškai tinkamas nešiklis ir junginio, kurio formulė (I), arba jo farmaciškai tinkamos druskos terapiškai efektyvus kiekis.

Ketvirtajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas junginio, kurio formulė (I), arba jo farmaciškai tinkamos druskos terapiškai panaudojimas vaisto, skirto tromboembolinių sutrikimų gydymui, gamyboje

APIBRĖŽIMAI

Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Šio išradimo junginiai, turintys asimetriškai pakeistą atomą, gali būti išskirti optiškai aktyvios arba raceminės formos pavidalu. Specialistams žinoma, kaip pagaminti optiškai aktyvias formas, kaip antai išskirstant racemines formas arba sintezės iš optiškai aktyvių pradinių junginių metodu. Čia aprašytuose junginiuose gali būti daug olefininių, C=N dvigubų jungčių izomerų ir pan.; šis išradimas apima visus tokius stabilus izomerus. Yra aprašyti šio išradimo junginių cis ir trans geometriniai izomerai, ir jie gali būti išskirti kaip izomerų mišinys arba kaip atskiros izomerinės formos. Jeigu nėra nurodyta konkreti stereochemija arba izomero forma, laikoma, kad išradimas apima visas chiralines, diastereomerines, racemines formas ir visas geometrines izomerines struktūros formas.

Čia naudojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad bet kuris vienas arba daugiau vandenilių prie nurodyto atomo yra pakeisti kuria nors grupe iš nurodytų grupių rinkinio, su sąlyga, kad neviršijamas nurodyto atomo normalus valentingumas, ir kad toks pakeitimas duoda stabilų junginį. Kai pakaitas yra ketogrupė (t.y. =O), tada prie atomo yra pakeisti du vandeniliai. Keto-pakaitų nėra aromatinėse liekanose.

Laikoma, kad šis išradimas apima visus šiuose junginiuose esančių atomų izotopus. Izotopai apima atomus, turinčius tą patį atomo numerį bet skirtingą masės skaičių. Kaip bendras pavyzdys (be apribojimų) vandenilio izotopais yra tritis ir deuteris. Anglies izotopais yra C-13 ir C-14.

Kai koks nors kintamasis (pvz. R⁶) atsiranda daugiau nei vieną kartą kokioje nors junginio sudedamojoje dalyje arba formulėje, jo reikšmė kiekvienu atveju yra nepriklausoma nuo jo reikšmės bet kuriuo kitu atveju.

Pavyzdžiui, jeigu parodyta, kad grupėje yra 0-2 pakaitai R^6 , tai toje grupėje gali būti iki 2-jų R^6 grupių, o R^6 yra kiekvienu atveju nepriklausomai pasirinktas iš R^6 reikšmių rinkinio. Be to, pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai leidžiami tik tokie, kurie duoda stabilus junginius.

Jeigu parodyta, kad jungtis su pakaitu kerta jungtį, jungiančią du žiedo atomus, tai toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo. Jeigu duotame pakaitu nenurodytas atomas, per kurį toks pakaitas yra prijungtas prie duotos formulės junginio liekanos, tai toks pakaitas gali būti prijungtas per bet kurį šio pakaito atomą. Pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai leidžiami tik tokie, kurie duoda stabilus junginius.

Laikoma, kad čia naudojamas pažymėjimas " C_{1-6} -alkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės sočių alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių, kurių pavyzdžiais yra (bet 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 konfigūracijos angliavandenilių grandinės ir vieną arba daugiau nesočių jungčių anglis-anglis, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokie kaip etenilas, propenilas ir pan.

Čia naudojamas pažymėjimas "Hal" arba "halogenas" reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą; o "priešjonis" reiškia mažą, neigiamai įkrautą dalelę, kaip antai chloridą, bromidą, hidroksidą, acetatą, sulfatą ir pan.

Laikoma, kad čia naudojami terminai "karbociklas" arba "karbociklinė liekana" reiškia stabilų 3-7-narį monociklinį arba biciklinį, 7-13-narį biciklinį arba triciklinį žiedą, kurie gali būti sotūs, dalinai nesotūs arba aromatiniai. 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 tetrahidronaftalinas (tetralinas).

Laikoma, kad čia naudojami terminai "heterociklas" arba "heterociklinė liekana" reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, 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, susidedančios iš 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 atomai gali būti oksidinti. Heterociklinis žiedas gali būti prijungtas per jo jungiančiąją grupę prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, kuris duoda stabilią struktūrą. Čia aprašyti heterocikliniai žiedai gali turėti pakaitus prie anglies arba azoto atomo, jeigu gaunamas junginys yra stabilus. Jeigu konkrečiai nenurodyta, heterociklo azotas gali būti kvaternizuotas. Pageidautina, kad kai bendras O ir S atomų skaičius heterocikle viršija 1, šie heteroatomai nebūtų greta vienas kito. Pageidautina, kad bendras O ir S atomų skaičius heterocikle nebūtų daugiau nei 1. Laikoma, kad čia naudojamas terminas "aromatinė heterociklinė sistema" reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį, 7-10-narį biciklinį heterociklinį aromatinių žiedų, kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S. Pageidautina, kad bendras O ir S atomų skaičius aromatiname heterocikle nebūtų daugiau nei 1.

Heterocikų pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama) akridinilas, azocinilas, benzimidazolilas, benzofuranilas, benzotiofuranilas, benzotiofenilas, benzoksazolilas, benztiazolilas, benztriazolilas, benztetrazolilas, benzizoksazolilas, benzizotiazolilas, benzimidazalinilas, karbazolilas, 4*aH*-karbazolilas, karbolinilas, chromanilas, chromenilas, cinolinilas, dekahidrochinolinilas, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilas, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, imidazolilas, 1*H*-indazolilas, indolenilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, 3*H*-indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindazolilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas (benzimidazolilas), izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksadiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,2,5-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, oksazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, pirimidinilas, fenantridinilas, fenantrolinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksatiinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, piperazinilas, piperidinilas, pteridinilas, purinilas, piranilas,

pirazinilas, pirazolidinilas, pirazolinilas, pirazolilas, piridazinilas, piridooksazolas, piridoimidazolas, piridotiazolas, piridinilas, piridilas, pirimidinilas, pirolidinilas, pirolinilas, 2*H*-pirolilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolinilas, 4*H*-chinolizinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidroizochinolinilas, tetrahydrochinolinilas, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilas, 1,2,3-tiadiazolilas, 1,2,4-tiadiazolilas, 1,2,5-tiadiazolilas, 1,3,4-tiadiazolilas, tiantrenilas, tiazolilas, tienilas, tienotiazolilas, tienooksazolilas, tienoimidazolilas, tiofenilas, triazinilas, 1,2,3-triazolilas, 1,2,4-triazolilas, 1,2,5-triazolilas, 1,3,4-triazolilas ir ksantenilas. Tinkamiausi heterociklai yra (bet jais neapsiribojama) piridinilas, furanilas, tienilas, pirolilas, pirazolilas, pirolidinilas, imidazolilas, indolilas, benzimidazolilas, 1*H*-indazolilas, oksazolidinilas, benzotriazolilas, benzizoksazolilas, oksindolilas, benzoksazolinilas arba izatinoilas. Čia taip pat įeina kondensuoti žiedai ir spiro-junginiai, kuriuose yra aukščiau minėti heterociklai.

Čia naudojama frazė “farmaciškai priimtinas” reiškia tokius junginius, medžiagas, kompozicijas ir/arba dozuotas formas, kurios medicininiu požiūriu yra tinkamos naudoti kontakte su žmonių arba gyvūnų audiniais, nesukeldamos jiems ypatingo toksiškumo, suerzinimo, alerginio atsako arba kitokių problemų arba komplikacijų, ir atitinka priimtina naudą/rizikos santykį.

Čia naudojamas išsireiškimas “farmaciškai priimtinos druskos” reiškia šio išradimo junginių darinius, kuriuose pagrindinis junginys yra modifikuojamas, pagaminant jo druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) bazinių liekanų, kaip antai aminių, druskos su mineralinėmis arba organinėmis rūgštimis; rūgštinių liekanų, kaip antai karboksirūgščių, druskos su šarminiais metalais arba organinėmis bazėmis; ir pan. Farmaciškai priimtinos druskos apima įprastas netoksiškas druskas arba pagrindinio junginio ketvirtines amonio druskas, gautas iš netoksiškų neorganinių arba organinių rūgščių. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos yra druskos su neorganinėmis rūgštimis, kaip antai hidrochlorido, hidrobromido, 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, metansulfon-rūgšties, etandisulfonrūgšties, oksalo, izetiono ir pan. rūgščių druskos.

Šio išradimo farmaciškai priimtinos druskos gali būti susintetintos iš pagrindinio junginio, kuriame yra bazinė arba rūgštinė liekana, įprastais cheminiais metodais. Paprastai tokios druskos gali būti pagamintos, veikiant šių junginių laisvas rūgšties arba bazės formas stochiometrinio kiekiu tam tikros bazės arba rūgšties vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai pirmenybė teikiama nevandeninei terpei, kaip antai eteriui, etilacetatui, etanolui, izopropanoliui arba acetonitrilui. Tinkamų druskų sąrašas yra randamas *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis.

Laikoma, kad "provaistai" apima bet kokius kovalentiškai sujungtus nešiklius, kurie išskiria veiklųjį pagrindinį (I) formulės vaistą *in vivo*, kai tokį provaistą gauna žinduolis. (I) formulės junginių provaistai pagaminami modifikuojant junginyje esančias funkcines grupes taip, kad modifikuoti dariniai yra suskaldomi arba įprastomis manipuliacijomis, arba *in vivo* į pagrindinį junginį. Provaistai apima (I) formulės junginius, kuriuose hidroksilo, amino- arba sulfhidrilo grupė yra prijungta prie kitos grupės taip, kad kai (I) formulės junginio provaistą gauna žinduolis, jis suskyla, atitinkamai susidarant laisvai hidroksilo, laisvai amino- arba laisvai sulfhidrilo grupei. Provaistų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) (I) formulės junginių alkoholinės ir amino- funkcinių grupių acetatiniai, formiatiniai ir benzoatiniai dariniai ir pan.

Laikoma, kad terminai "stabilus junginys" ir "stabili struktūra" nurodo, kad jie yra pakankamai atsparūs ir išlaiko išskyrimą iš reakcijos mišinio iki tinkamo grynumo laipsnio, ir jie gali būti paverčiami veiksmingu terapiniu agentu.

SINTEZĖ

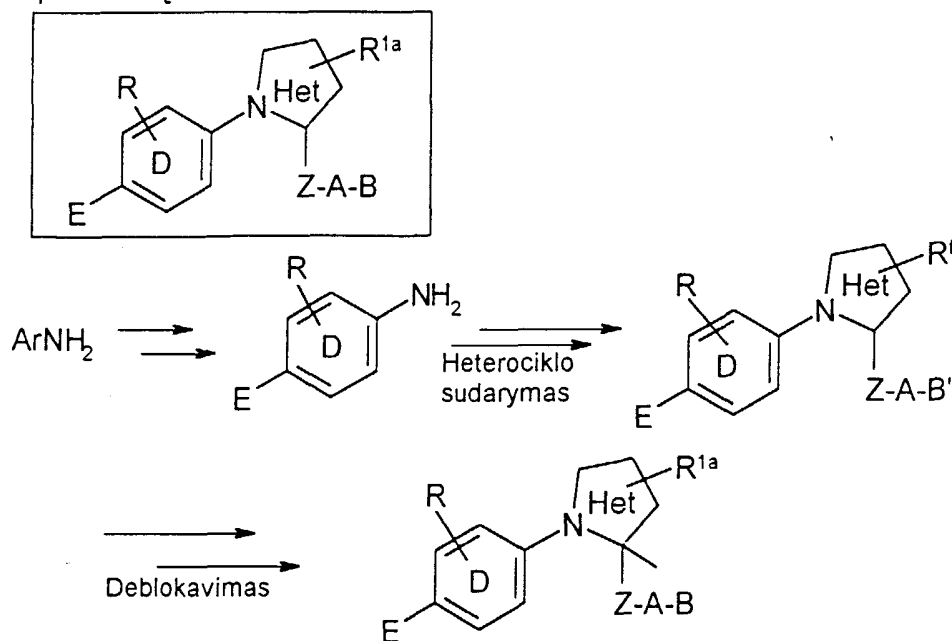
Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami naudojant toliau aprašytas reakcijas ir metodikas. Reakcijos yra vykdomos tirpiklyje, kuris tinka naudojamiems reagentams ir medžiagoms, ir kuris tinka norimam virsmui įgyvendinti. Patyrę organinės sintezės specialistai supras, kad molekulėje esančios funkcinės grupės turi atitikti siūlomas transformacijas. Kartais reikės nuspręsti pakeisti sintezės stadijų tvarką arba parinkti vieną, o ne kitą konkretaus proceso schemą, siekiant gauti norimą išradimo junginį. Taip pat reikia pripažinti, kad kitas svarbus punktas planuojant sintezės kelią šioje srityje, yra apsauginių grupių, naudojamų šio išradimo junginiuose esančių reaktingų funkcinių grupių blokavimui, tinkamas pasirinkimas. Autoritetingas šaltinis, kuriame aprašomos įvairios alternatyvos patyrusiam praktikui, yra Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).

I formulės junginių, kuriuose yra penkianario heterociklo struktūrinė grupė, gavimas

I formulės junginių bendroji sintezė parodyta 1a-b schemose. Žiedas M gali būti prijungtas per N- arba per C-atomus prie tolimesnėse schemose pažymėto žiedo D. B' ir R' yra blokuotos funkcinės grupės, kurias galima paversti atitinkamai į R, B ir R^{1a}. Reikia suprasti, kad E grupė arba pirmtakas E grupei gali būti blokuota arba neblokuota priklausomai nuo naudojamų cheminių virsmų reikalavimų. Šiuos junginius taip pat galima gauti pakeičiant 1 schemoje aprašytų reakcijų sekas. Per N-prijungto M žiedo atveju atitinkamą aminogrupę turintis žiedas D veikiamas "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A. and Taylor, E.C. Ed., John Wiley & Sons" nurodytomis sąlygomis arba taip, kaip aprašyta toliau sintezės skyriuje, gaunant per N-atomą prijungtą M žiedą. Tolimesnės modifikacijos ir deblokavimas duoda per N-atomą prijungtą žiedą M su R, Z-A-B ir R^{1a} pakaitais.

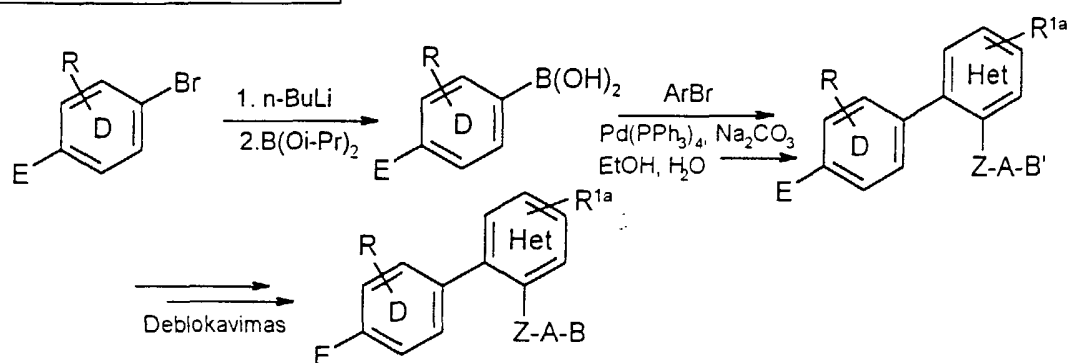
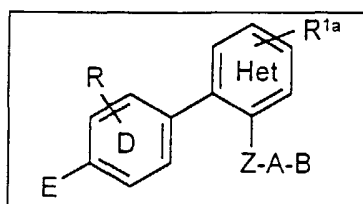
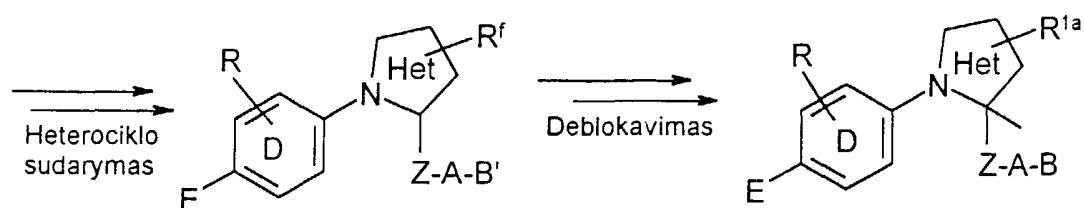
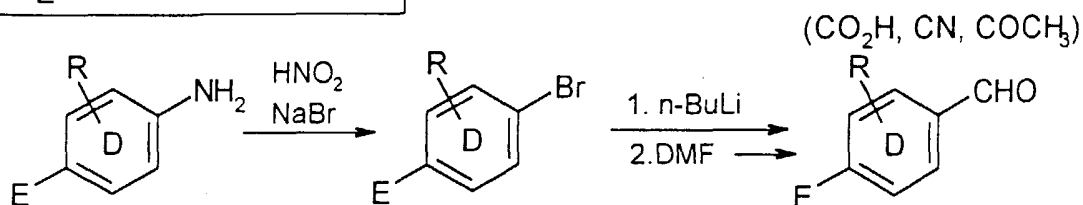
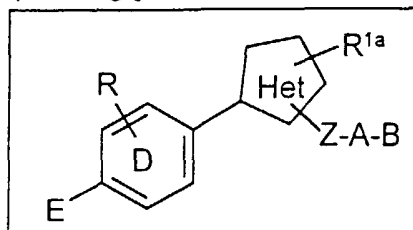
1a schema

Heterociklas M prijungtas
per azotą



Per C-prijungtam penkianariam žiedui m gauti aukščiau parodytas anilinas diazotinamas nitrito rūgštimi ir veikiamas NaBr, susidarant heterocikliniam bromidui. Paveikus n-BuLi, o po to DMF, gaunamas aldehidas, kuris gali būti paverčiamas į M žiedą kaip aprašyta "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A. and Taylor, E.C. Ed., John Wiley & Sons" arba kaip bus aprašyta toliau sintezės skyriuje. M žiedui sudaryti gali būti naudojamos kitos funkcinės grupės-pirmtakai, kaip antai rūgštis, cianidas, metilketonas ir t.t. Tolimėsnės modifikacijos ir deblokavimai gali duoti penkianarį M žiedą su R, Z-A-B ir R^{1a} pakaitais. Atitinkamas per C-atomą prijungtas šešianaris M žiedas gali būti gaunamas paverčiant aukščiau aprašytą bromidą su n-butilličiu ir triizopropilboratu į heterociklinę boro rūgštį. Suzuki kopuliavimas su atitinkamu heterocikliniu bromidu, po to modifikacijos ir deblokavimai duoda šešianarį M žiedą su R, Z-A-B ir R^{1a} pakaitais.

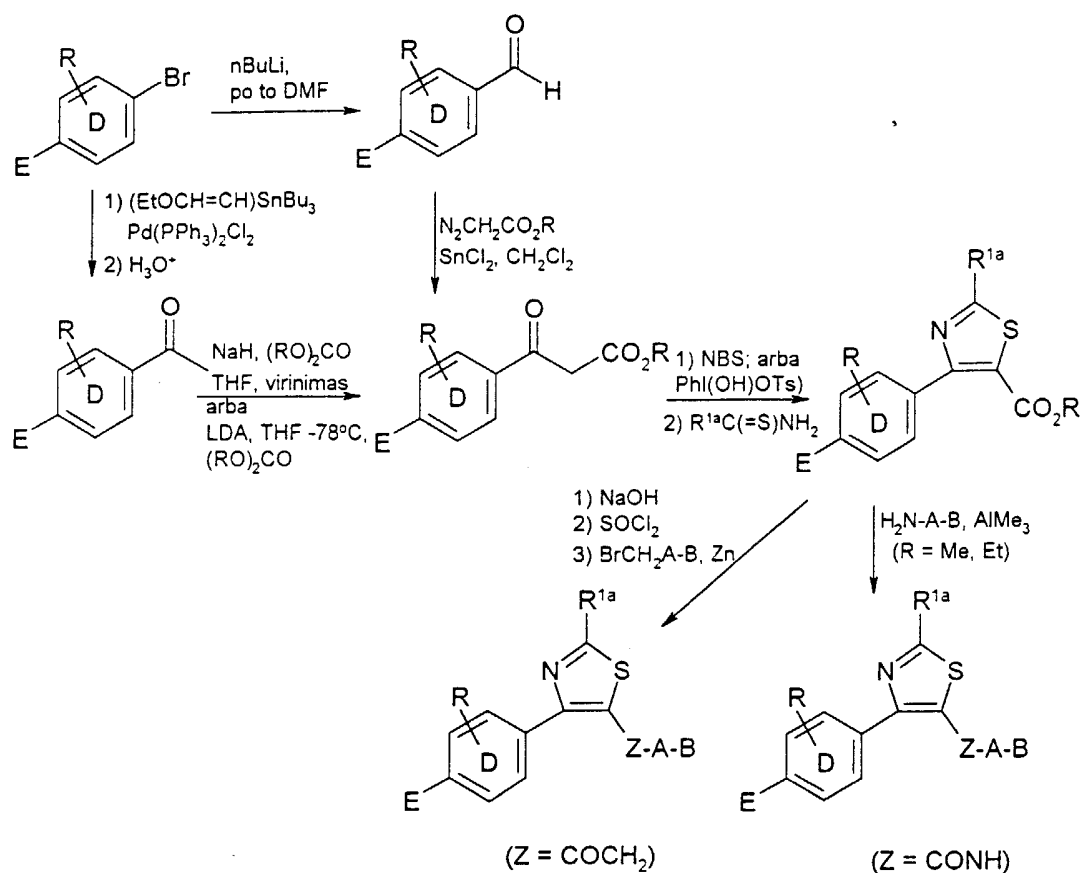
Heterociklas M prijungtas
per anglį



Šio išradimo junginiai, kuriuose heterociklas M yra tiazolas, gali būti pagaminami pagal 2 schemeje parodytas metodikas. Atitinkamas D žiedo bromidas gali būti paverčiamas beta-ketoesteriu keletu būdų. Vienas iš tinkamiausių būdų yra transmetalimas alkiličio reagentu, po to skaldymas DMF, gaunant atitinkamą aldehydą. Etildiazoacetato prijungimas, esant alavo(II) chlorido, tiesiogiai duoda beta-ketoesterį. Šiam virsmui realizuoti yra

galimi ir kiti metodai; vienas iš jų yra aldehido Reformatskio reakcija, po to oksidinis į beta-ketoesterį.

2 schema



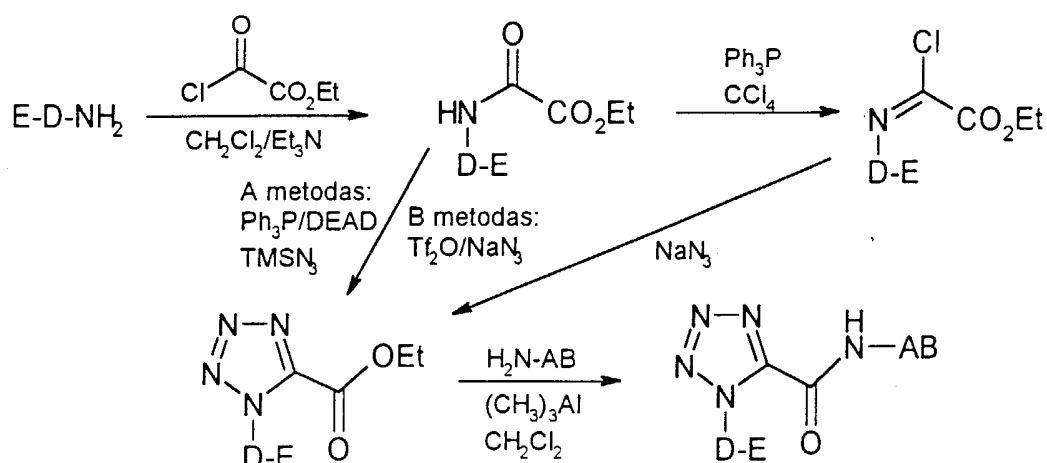
Antras tinkamas būdas bromidui paversti į beta-ketoesterį yra paladžio katalizuojamas kopuliavimas su (etoksivinil)tributilalavu, po to vykdant rūgštinę hidrolizę ir gaunant atitinkamą acetilo darinį. Yra daug būdų šiam acetilo dariniui paversti į beta-ketoesterį; vienas iš tinkamiausių yra acetilo darinio veikimas dialkylkarbonatu esant bazės, tokios kaip natrio hidridas arba ličio diizopropilamidas. Šis beta-ketoesteris gali būti paverčiamas į atitinkamus tiazolo darinius brominant NBS, po to ciklinant su atitinkamu tiokarbamidu arba tioamidu tirpiklyje, tokiame kaip etanolis arba tetrahidrofuranas. Vienstadijinis būdas šiam virsmui realizuoti apima beta-ketoesterio sąveiką su hidroksitoziloksijodbenzenu acetonitrile, kurioje susidaro tarpinis alfa-tozil-beta-ketoesteris, po to tiokarbamido arba tioamido pridėjimą, kad įvyktų ciklizacija į atitinkamą tiazolą. Po to šių tiazolų esterinės grupės veikimas įvairiais reagentais gali duoti junginius, turinčius atitinkamą Z-A-B grupę. Kai $\text{Z}=\text{CONH}$, gali būti naudojamas standartinis peptidinis

kopuliavimas su atitinkamu aminu, kaip antai esterio reakcija su iš amino gautu aliuminio reagentu. Kai $Z = \text{COCH}_2$, standartiniais metodais pagaminus rūgšties chloranhidridą, galima po to prijungti atitinkamą cinko reagentą. Taip pat galima atlikti reakcijas su tiazolo žiede esančia R^{1a} grupe ir gauti įvairias kitas grupes. Pavyzdžiui, kai ciklizacijos partneriu yra naudojamas tiokarbamidas, gaunamas 2-aminotiazolas. Ši aminogrupė gali būti lengvai diazotinama ir pakeičiama su atitinkamu vario halogenidu, gaunant 2-halogentiazolus. Po to šis halogeno atomas gali būti lengvai pakeičiamas įvairiais anglį, azotą, deguonį ir sierą turinčiais nukleofilais, gaunant įvairiausius R^{1a} alkilų, arilų, heteroatomų ir heterociklų darinius.

Šio išradimo tetrazolai, kuriuose Z yra $-\text{CONH}-$, gali būti pagaminami taip, kaip parodyta 3 schemeje. Atitinkamai pakeistas aminas ($E\text{-D-NH}_2$) acilinamas etiloksalilo chloridu. Gautas amidas gali būti paverčiamas tetrazolu arba Duncia (*J. Org. Chem.* **1991**, 2395-2400) arba Thomas (*Synthesis* **1993**, 767-768) aprašytais metodais. Amidas pirmiausia gali būti paverčiamas į iminoilchloridą ir veikiamas NaN_3 , susidarant 5-karboetoksitetrazolui (*J. Org. Chem.* **1993**, 58, 32-35 ir *Bioorgan. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1015-1020). Po to 5-karboetoksitetrazolas kopuliuojamas su atitinkamu aminu (BANH_2) pagal Weinreb (*Tetr. Lett.* **1977**, 48, 4171-4174) aprašytą metodą. Galutinis deblokavimas pagal ankstesnį aprašymą duoda norimą produktą.

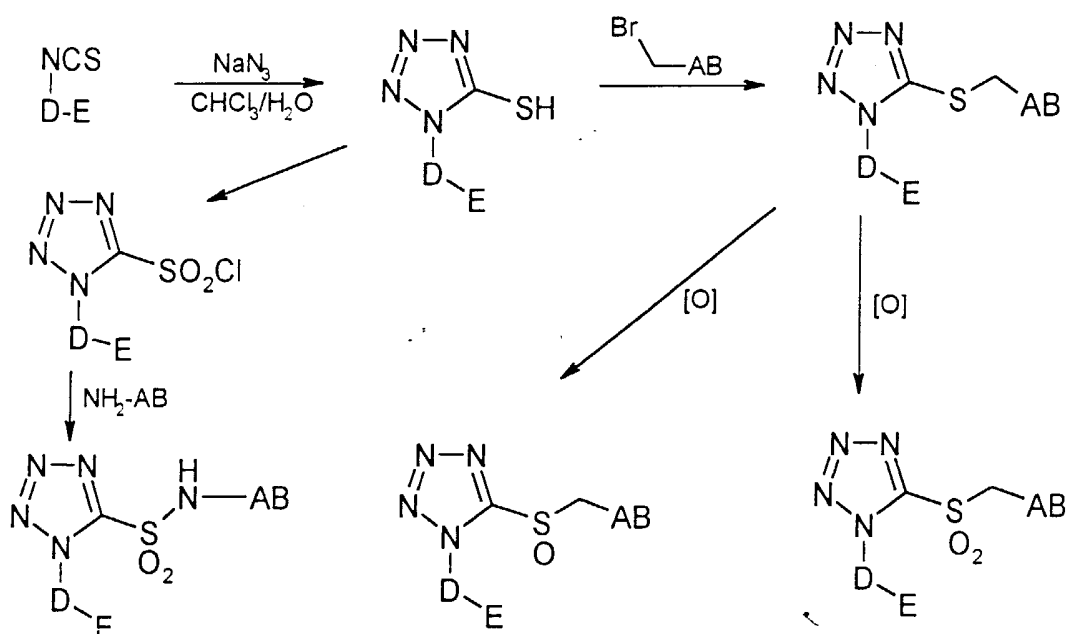
Šio išradimo tetrazolo junginiai, kuriuose Z yra $-\text{CO}-$, gali būti pagaminami per iminoilo chloridą (*Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116 ir *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1073), pradine medžiaga naudojant atitinkamai pakeistą acilo chloridą. Ketoninė jungė gali būti suredukuojama iki junginių, kuriuose Z yra alkilas.

3 schema



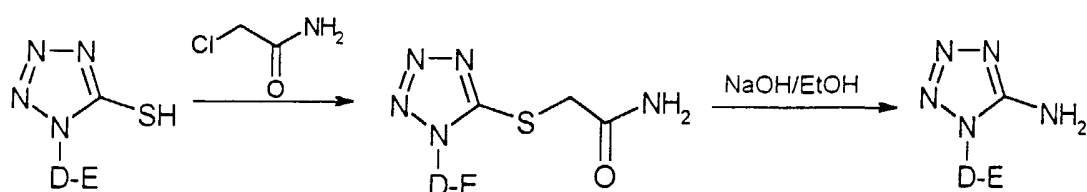
Šio išradimo tetrazolai, kuriuose Z yra -SO₂NH-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, gali būti pagaminami taip, kaip parodyta 4 schemoje. Atitinkamai pakeistas tioizocianatas veikiamas natrio azidu, gaunant 5-tiotetrazolą (*J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3580-3592). Šis tio-junginys gali būti alkilinamas (*J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1197-1200), po to oksidinas iki sulfoksido arba sulfono. Šis tio-junginys taip pat gali būti paverčiamas į sulfonilchloridą ir veikiamas aminu, gaunant norimą sulfonamidą. Šio išradimo tetrazolai, kuriuose A yra -O-, gali būti pagaminami pagal tą patį 4 schemoje aprašytą metodą, pradine medžiaga naudojant atitinkamai pakeistą izocianatą.

4 schema



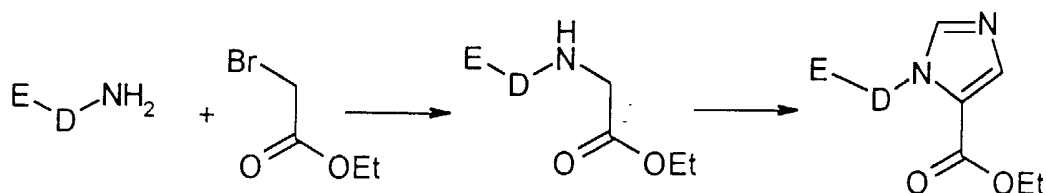
Šio išradimo tetrazolai, kuriuose Z yra -NH-, -NHCO-, -NH₂SO₂-, gali būti pagaminami iš 5-aminotetrazolo, kuris gali būti pagaminamas pagal Smiles persigrupavimą, kaip parodyta 4 schemeje. Tio-junginys, pagamintas pagal 4 schema, alkilinamas 2-chloroacetamidu. Po to gautas junginys virinamas su grįžtamu šaldytuvu etanoliniame natrio hidrokside, ir gaunamas atitinkamas 5-aminotetrazolas (*Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 3331-3334). Po to gautas 5-aminotetrazolas gali būti alkilinamas arba acilinamas, susidarant norimiems produktams.

5 schema



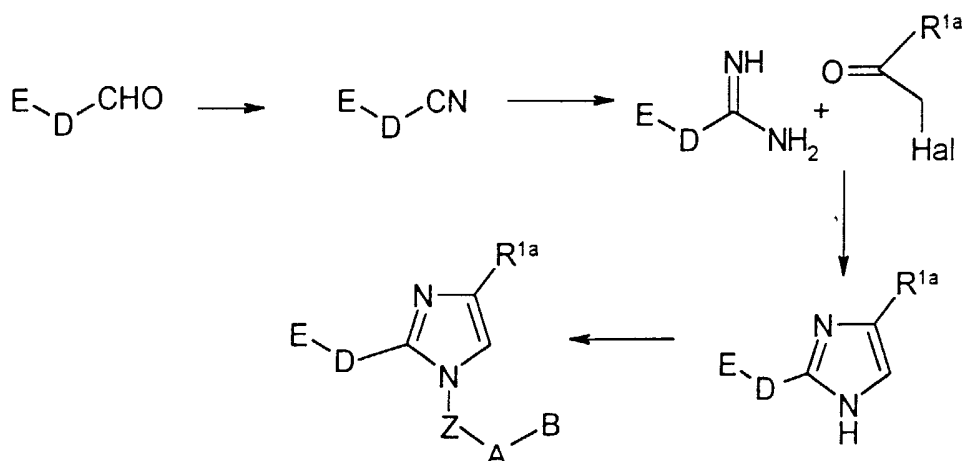
Per N prijungtas imidazolo M žiedas gali būti sintezuojamas pagal 6 schemeje parodytą kelią. E-D-NH₂ alkilinimas 2-brometilacetatu, po to reakcija su Gold'o reagentu esant bazės, tokios kaip NaOMe arba LDA, duoda imidazolo M žiedą.

6 schema



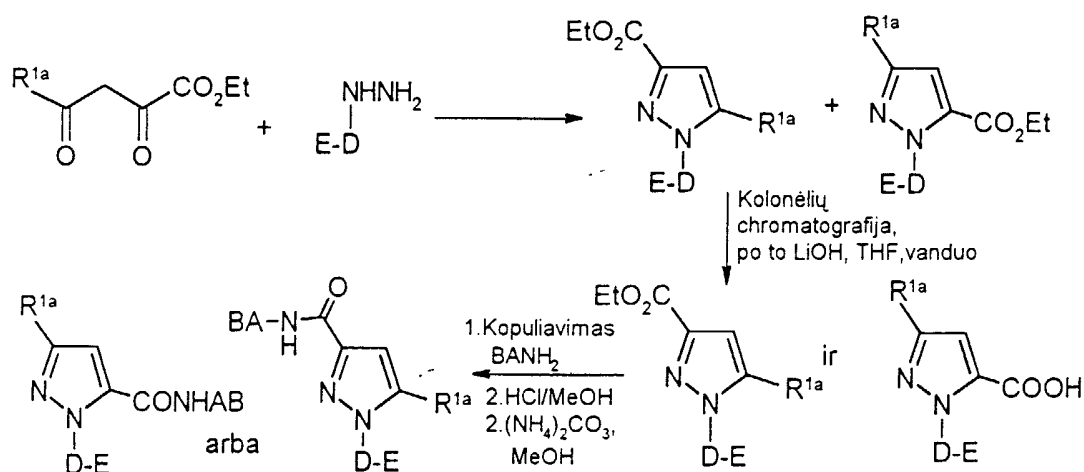
Per C-prijungto imidazolo M žiedo gavimo bendroji metodika yra aprašyta 7 schemeje. Aldehidą E-D-CHO iš 1 schemas gali būti paverčiamas į ciano-junginį, veikiant hidroksilaminu, o po to dehidratuojant POCl₃. Iš ciano-junginio gali būti gaunamas amidinas panaudojant Pinner'io reakciją, kuris gali būti ciklinamas su alfa-halogenesteriu, ketonu arba aldehidu, gaunant imidazolo M žiedą. Alkilinant arba acilinant toliau modifikuojamas imidazolo žiedas M kaip aprašyta 1 schemeje.

7 schema



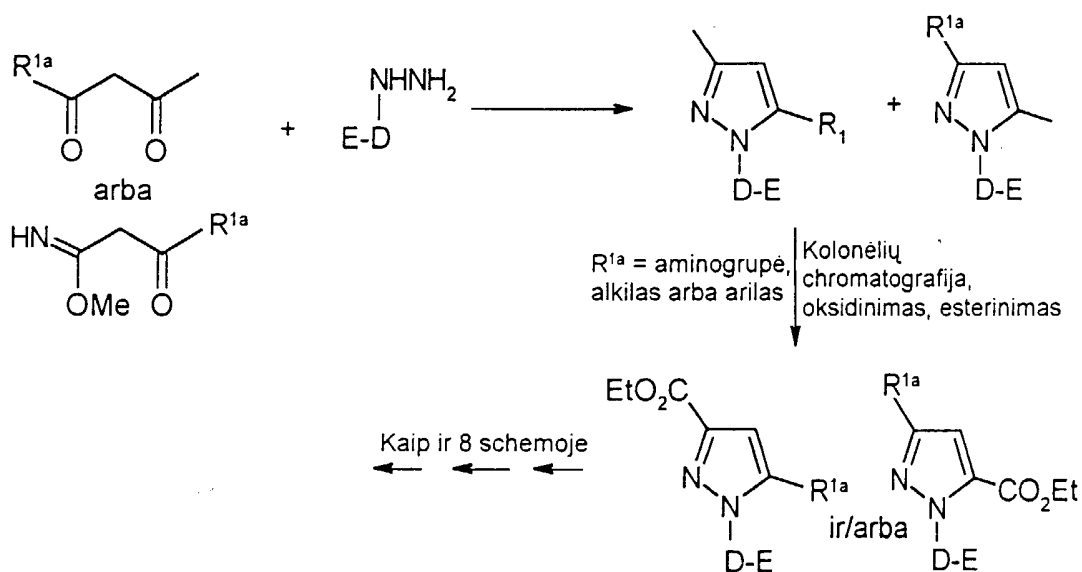
Kaip parodyta 8 schemeje, I bendrosios formulės junginių, tokių kaip aprašyti 1 schemeje, pirazolo M žiedas gali būti gaunamas, kondensuojant atitinkamai pakeistą hidraziną su įvairiais diketoesteriais. Šio tipo kondensacija paprastai duoda pirolo regioizomerų mišinį, kurį galima efektyviai išskirti, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Esterių hidrolizė, o po to kopuliavimas su atitinkamu aminu gali duoti norimą tarpinį amidą. Po to atlikus įvairius pakeitimus su įvairiais pakaitais pirazolo N1 padėtyje, galima gauti įvairius benzo-, heterociklinius ir biciklinius junginius.

8 schema



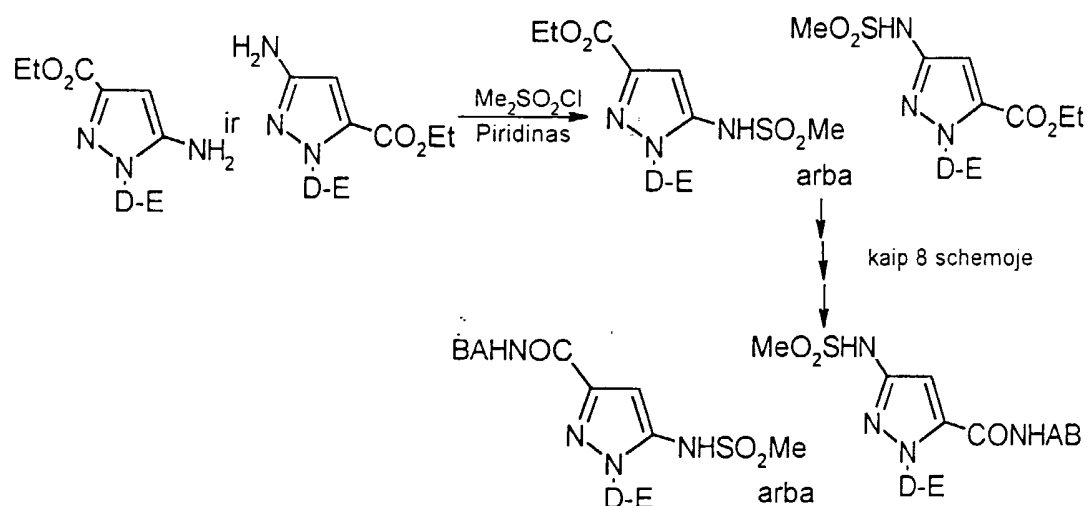
Pritaikius aukščiau aprašytą metodologiją diketodariniams taip pat gaunamas pirazolo regioizomerų mišinys. Su jais taip pat galima atlikti įvairias reakcijas ir gauti I formulės junginius, kaip parodyta 9 schemeje.

9 schema



Kai kondensacijai su hidrazinais yra naudojami ketoimidatai, gaunami atitinkami pirazolo aminoesterių regioaduktai (9 schema). Po to gali būti vykdomas šių tarpinių junginių pavertimas galutiniais I formulės junginiais, užblokuojant funkcinę aminogrupę tinkama specialistams žinoma apsaugine grupe arba pagaminant darinį (pvz. sulfonamidą, kaip parodyta 10 schemeje), po to pagal bendrą sintezės strategiją pagaminant šio išradimo junginius.

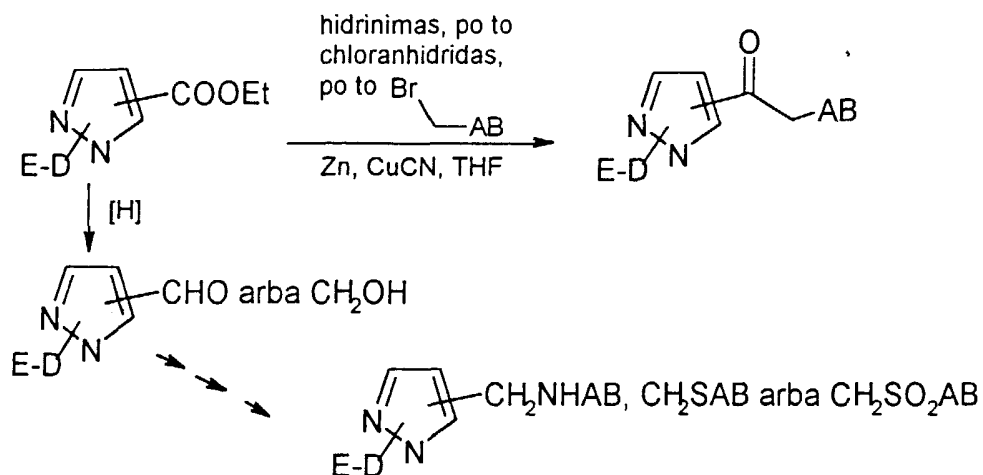
10 schema



Tarpinis pirazolo esteris gali būti toliau veikiamas, pagaminant ketonus pagal Knoche et al. aprašytą kupratų metodologiją (11 schema). Kitu atveju, esteris gali būti redukuojamas arba iki alkoholio, arba aldehido specialistams žinomais būdais, o po to vykdomas arba redukcinis amininimas su atitinkamu

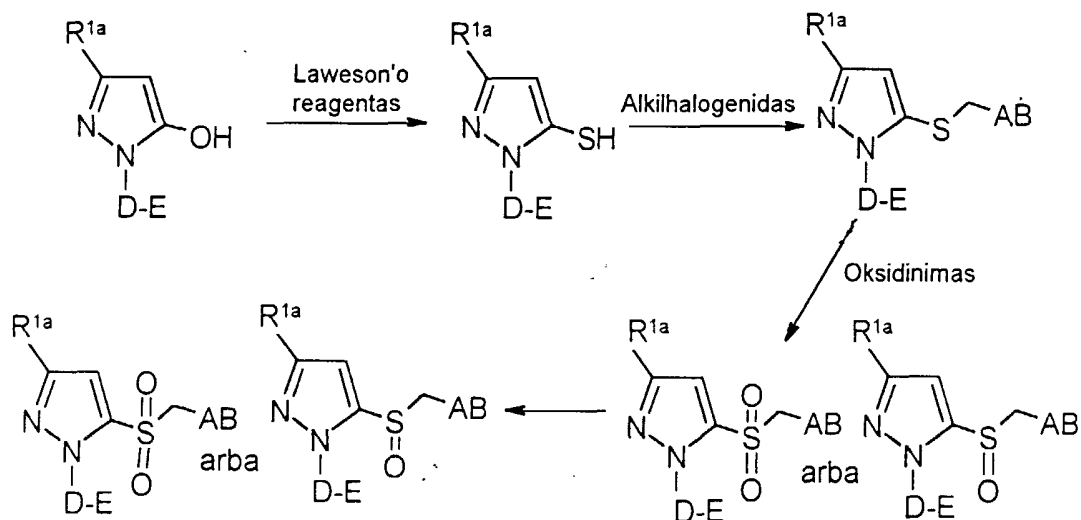
aminu iki alkilamino, arba alkoholio grupė paverčiama atskylančia grupe, kuri savo ruožtu gali būti pakeista įvairiais nukleofilais, gaunant tarpinius junginius, iš kurių atitinkamai paveikus galima gauti šio išradimo junginius.

11 schema



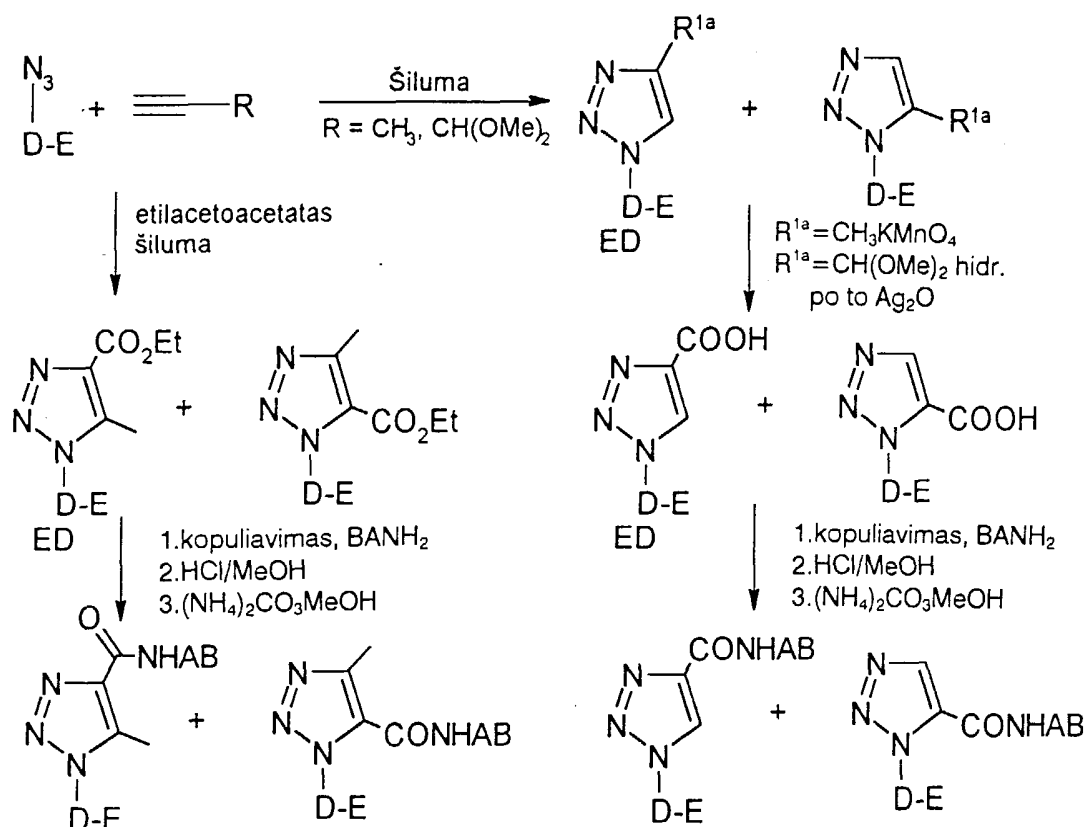
Tio-junginiai, tokie kaip aprašyti 12 schemeje, gali būti lengvai pagaminami paverčiant 5-hidroksipirazolą į jo tiolį, veikiant Lawesson'o reagentu verdančiame toluene.

12 schema



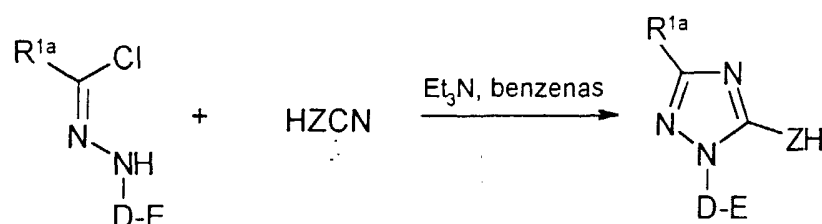
Šio išradimo junginiai, kuriuose pirazolo žiedas M yra pakeistas 1,2,3-triazolu, gali būti pagaminami kaip parodyta 13 schemeje.

13 schema



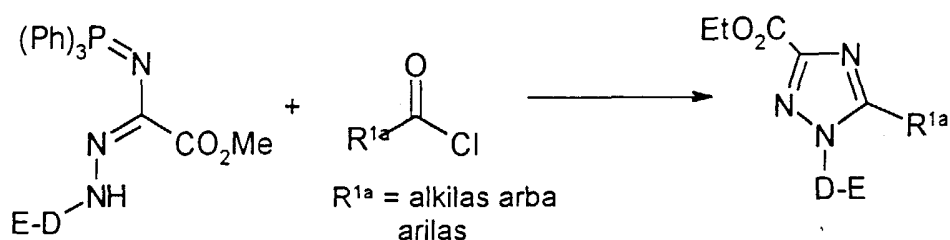
Šio išradimo junginiai, kuriuose M žiedas yra 1,2,4-triazolas, gali būti lengvai gaunami pagal Huisgen et al. (*Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 653, 105) metodologiją, panaudojant nitriliminio (gauto veikiant trietilaminu ir chlorhidrazonu) cikloprisijungimą prie atitinkamo nitrilo dipoliarofilo, kaip parodyta 14 schemeje.

14 schema



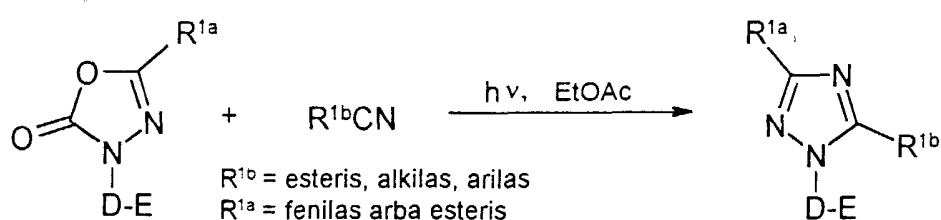
Ši metodologija pateikia daugybę 1,2,4-triazolų su įvairiausiu pakaitų išsidėstymu 1, 3 ir 5 padėtyse. Kitu atveju, 1,2,4-triazolai gali būti pagaminami pagal Zechi et al. (*Synthesis* **1986**, 9, 771) metodologiją per Wittig'o aza-kondensaciją (15 schema).

15 schema



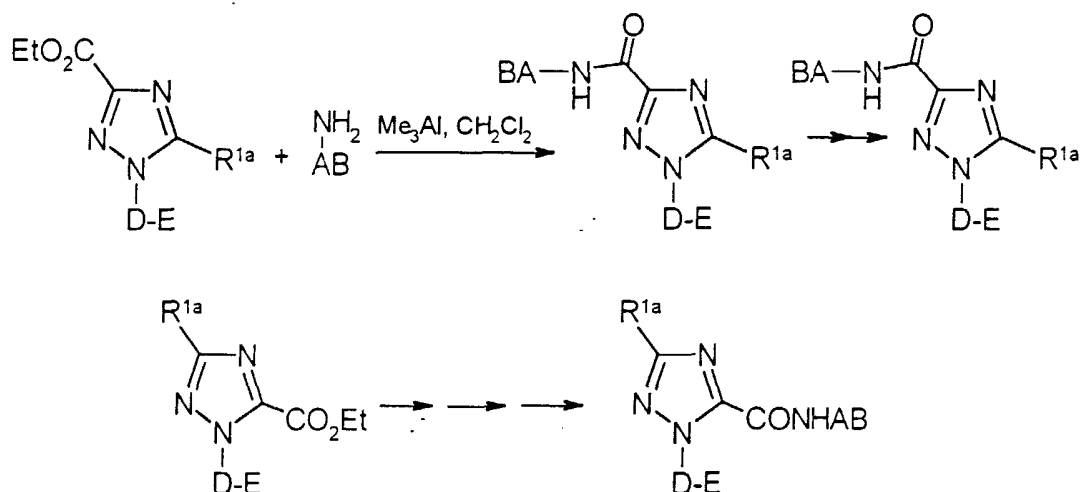
Kitu atveju 1,2,4-triazolai taip pat gali būti pagaminami pagal Sauer et al (*Tetr. Lett.* **1968**, 325) metodiką, panaudojant ciklinio karbonato fotolizės su atitinkamu nitrilu reakciją (16 schema).

16 schema



Šio išradimo junginiams gauti esteriai gali būti paverčiami tarpiniais amidais, panaudojant Weinreb'o metodiką (*Tetr. Lett.* **1977**, 48, 4171), t.y. atitinkamo aluminio-amino kompleksų kondensaciją su esteriu (17 schema).

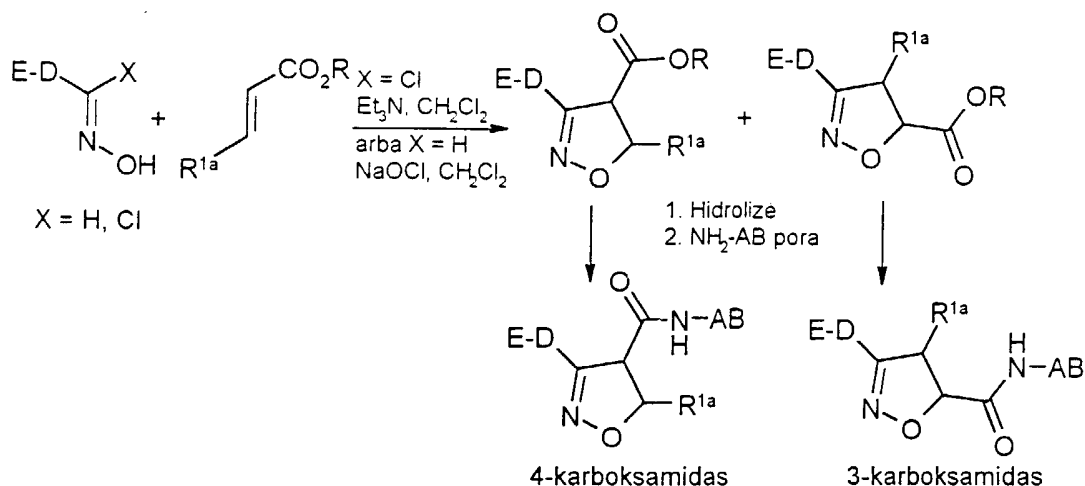
17 schema



I bendrosios formulės junginių izoksazolino M žiedas, kurio 4 ir 5 padėtyse yra pakaitai, gali būti pagaminami pagal 1,3-dipolinio cikloprisijungimo metodiką, parodytą 18 schemeje. Atitinkamas benzhidroksiminolio chloridas, heterociklinis oksiminoilo chloridas arba oksimas 1,3-dipolinio cikloprisijungimo reakcijoje su tinkamai 1,2-dipakeistu

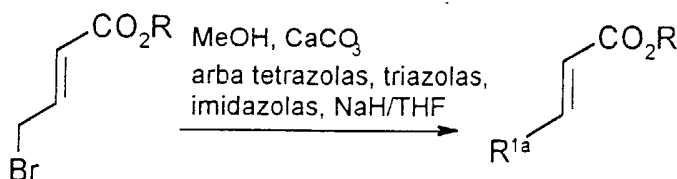
olefinu kaip dipoliarofilu turėtų duoti regioizomerų mišinį. Atskyrus regioizomerus kolonėlių chromatografijos metodu, po to atlikus anksčiau aprašytą reakcijų seką, turėtų duoti norimą junginį. Taip pat galima gauti optiškai aktyvius izoksazolinus, panaudojant regioizomerinių esterių fermentinį perskyrimą arba panaudojant atitinkamą chiralinį pagalbininką prie dipoliarofilo, kaip aprašyta Olsson et al. (*J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2468).

18 schema



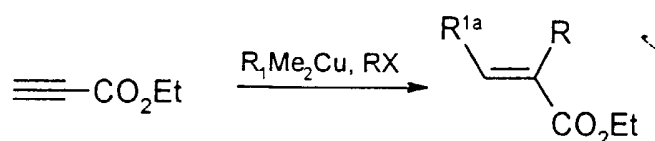
I bendrosios formulės junginių atveju, kuriuose Z yra amidas, 18 schemeje aprašytame cikloprijungimo procese substratu yra naudojamas atitinkamai pakeistas krotano rūgšties esteris. Krotano rūgšties esterius galima gauti iš prekybinių šaltinių arba iš etilo 4-bromkrotonato panaudojant 19 schemeje parodytą nukleofilinio pakeitimo reakciją.

19 schema



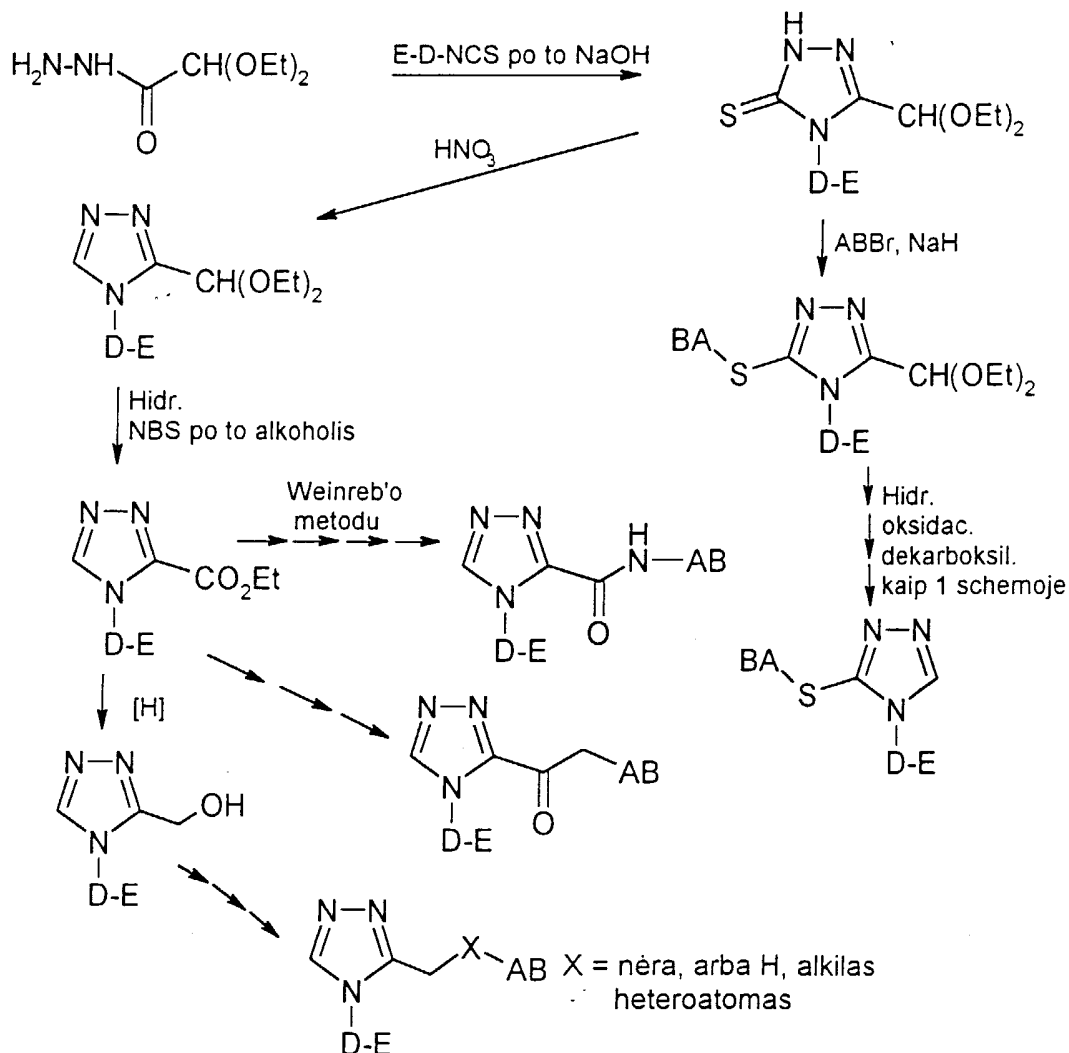
Tripakeisti olefinai kaip dipoliarofilai gali būti gaunami iš etilpropiolato panaudojant kuprato chemiją (20 schema) pagal Deslongchamps et al. (*Synlett* **1994**, 660).

20 schema



Šio išradimo junginiai, kuriuose M žiedas yra 1,3,4-triazolas, gali būti lengvai gaunami pagal Moderhack et al. (*J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 169) metodologiją, kaip parodyta 21 schemeje.

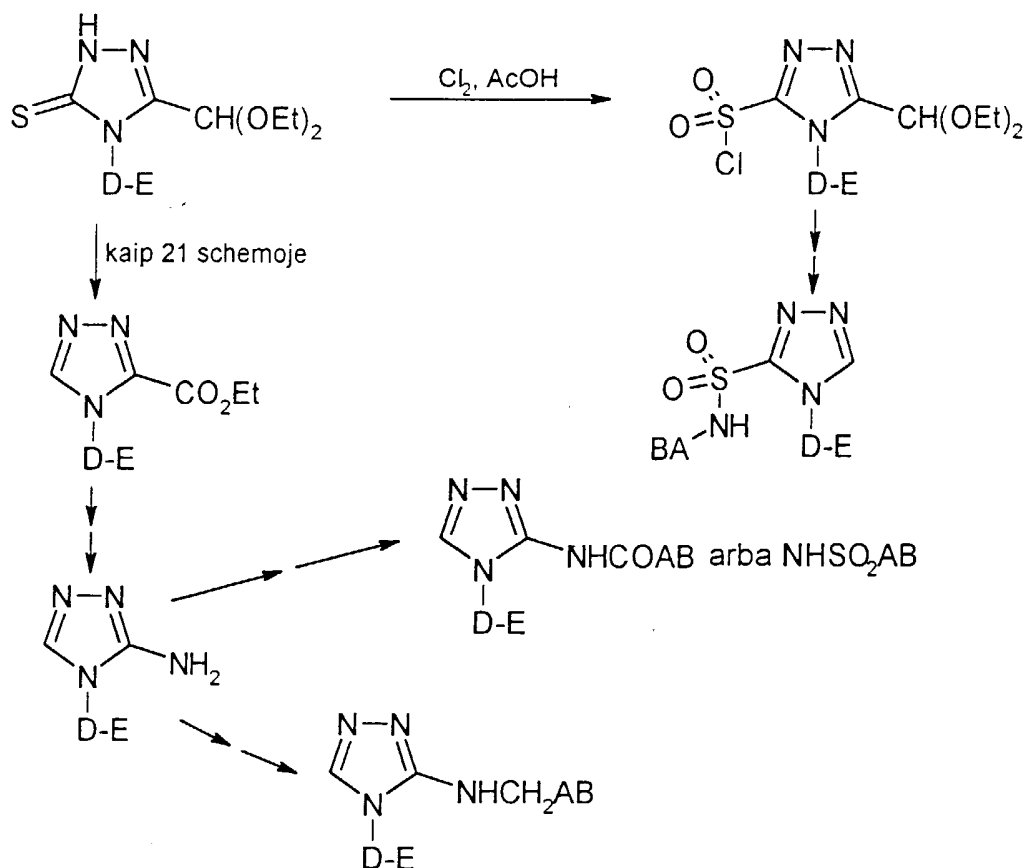
21 schema



Ši reakcija apima karbazido kondensaciją su reikiamai pakeistu prekybiniu tioizocianatu, susidarant cikliniam tiokarbamido dariniui, kaip aprašyta anksčiau. Po to alkilinimo arba nukleofilinio pakeitimo reakcijos, atliktos su šiuo tarpiniu tionu, duoda tarpinius tioalkil- arba aril-darinius, kurie gali būti hidrolizuojami, oksidunami ir dekarboksilinami, susidarant tarpiniam 5-H-2-tio-triazolo dariniui, kuris gali būti lengvai paverčiamas į šio išradimo junginius. Kitu atveju, tarpinis tiono-karbamidas gali būti oksidinamas tiesiogiai iki 2-H-triazolo, kuris po to gali būti paverčiamas į esterį, ir tada su juo atliekama daugybė aukščiau parodytų reakcijų, kurios duoda šio išradimo

junginius. Esteriai taip pat gali būti paverčiami į aminus per Hofmano persigrupavimą, ir pagal šią metodiką gaunami įvairūs analogai, panašūs į anksčiau parodytus junginius. Tarpinis ciklinis tiono-karbamidas taip pat gali būti oksidinas iki sulfonilchlorido ankstesniuose pavyzdžiuose parodytais būdais. Tai savo ruožtu gali duoti 22 schemeje parodytus sulfamidus.

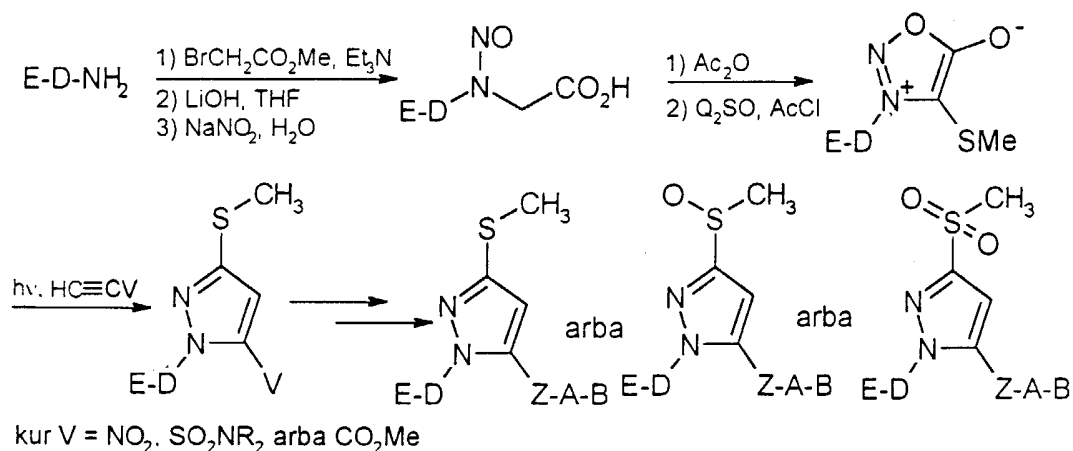
22 schema



23 schemeje aprašyta pirazolų, kurie yra tio- ir oksidinti sieros dariniai, bendroji sintezė. Reikiamai pakeistas aminos yra alkilinamas etilbromacetatu ir hidrolizuojamas iki glicino darinio. Panaudojant natrio nitritą, lengvai pagaminamas N-nitrozo junginys (*J. Chem. Soc.* **1935**, 899). Panaudojant acto rūgšties anhidridą, ciklinama iki sindono (*J. Chem. Soc.* **1935**, 899), po to įvedama sulfidinė grupė, naudojant sulfoksidą kaip tirpiklį ir acetilo chloridą kaip aktyvuojantį reagentą (*Tetr.* **1974**, 30, 409). Fotolitinis sindono skaldymas esant acetileninio junginio duoda 1,3,5-tripakeistą pirazolą kaip pagrindinį regioizomerą (*Chem. Ber.* **1979**, 112, 1206). Šie junginiai gali būti

apdirbami toliau anksčiau aprašytus būdais, gaunant galutinius junginius, turinčius sulfido, sulfoksido arba sulfono funkcines grupes.

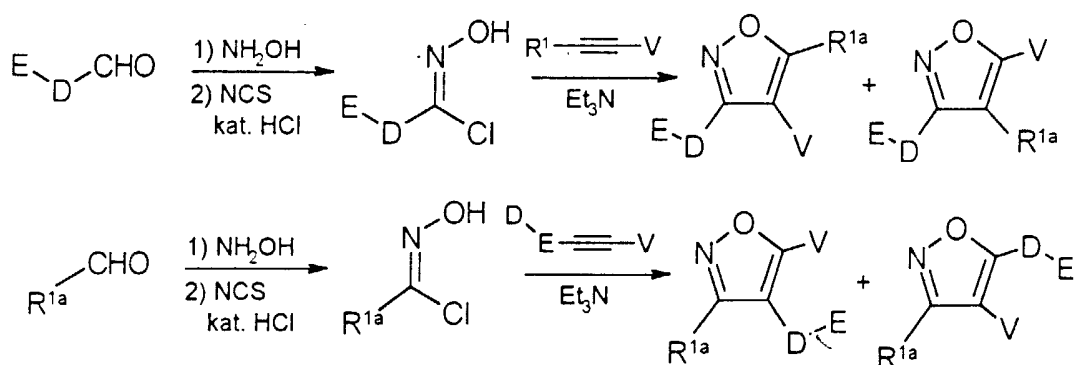
23 schema



24 schemeje parodytas vienas galimas izoksazolų sintezės kelias. Pakeisti benzaldehidai veikiami hidroksilaminu, po to chlorinama ir pagal (*J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916) aprašytą metodiką gaunamas hidroksiminoilo chloridas. Pagaminus nitrilo oksidą *in situ* su trietilaminu ir atlikus cikloprijungimo reakciją prie pakeisto alkino, gaunamas regiomerinių izoksazolų mišinys, kaip parodyta H. Kawakami (*Chem. Lett.* **1987**, *1*, 85). Dipakeistas alkinas pagaminamas panaudojant alkinilo anijono nukleofilinę ataką į elektrofila, kaip parodyta Jungheim et al. (*J. Org. Chem.* **1987**, *57*, 4007).

Kitu atveju, galima pagaminti hidroksiminoilo chloridą su R^{1a} grupe ir veikti jį atitinkamai pakeistu alkinu, gaunant kitą rinkinį regioizomerinių izoksazolų, kuriuos galima atskirti chromatografiškai.

24 schema

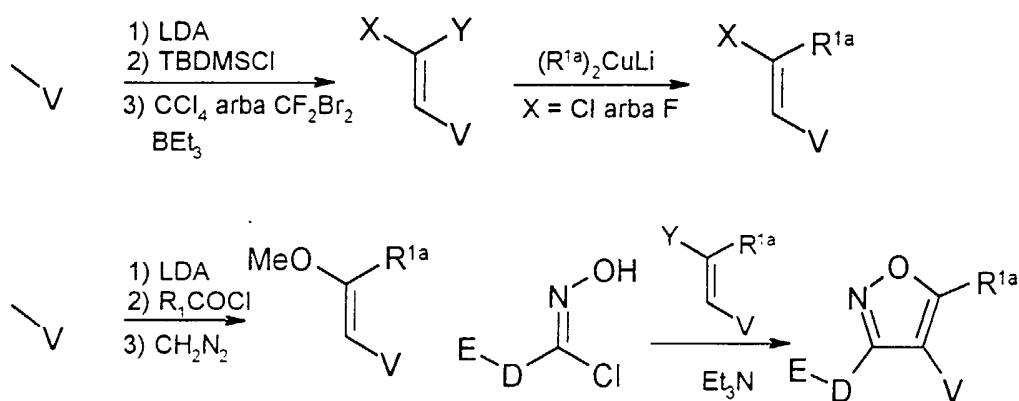


kur V = NO₂, SO₂NR₂ arba CO₂Me, sintetinis pirmtakas -Z-A-B gauti

Kita metodika, kurioje gaunamas tik vienas regioizomeras, aprašyta 25 schemeje. V grupės metilinta forma gali būti deprotonuojama ir sililinama. Chlorinimas anglies tetrachloridu arba fluorinimas difluordibrommetanu, katalizuojamas trietilborano, kaip parodė Sugimoto (*Chem. Lett.* **1991**, 1319), duoda geminalinį dihalogen-junginį. Kuprato tarpininkaujamas konjugato prijungimas-atskėlimas, kaip parodė Harding (*J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3874), duoda norimą alkeną.

Kitu atveju, galima acilinti rūgšties chloranhidridu, gaunant ketoną, kaip Andrews (*Tetr. Lett.* **1991**, 7731), po to veikti diazometanu, gaunant enoleterį. Kaip parodė Stevens (*Tetr. Lett.* **1984**, 4587), kiekvienas iš šių junginių gali reaguoti su hidroksiminoilo chloridu, esant trietilaminui, ir duoti vieną izoksazolo regioizomerą.

25 schema

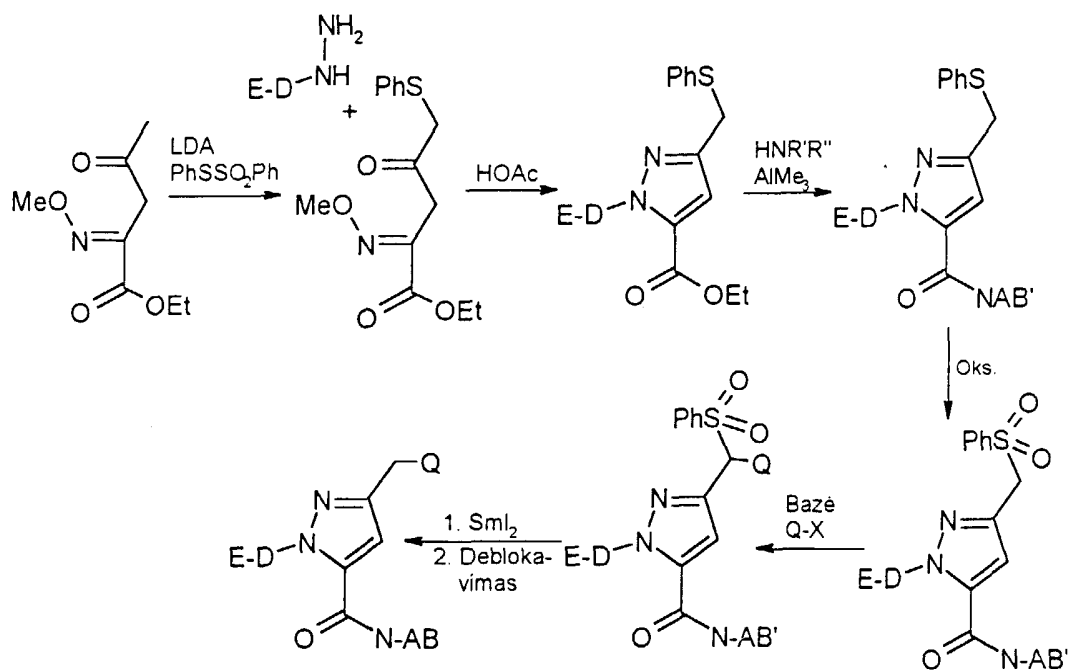


kur $\text{Y} = \text{OMe}$, Cl arba F

$\text{V} = \text{NO}_2$, SO_2NR_2 arba CO_2Me , sintetinis pirmtakas -Z-A-B gauti

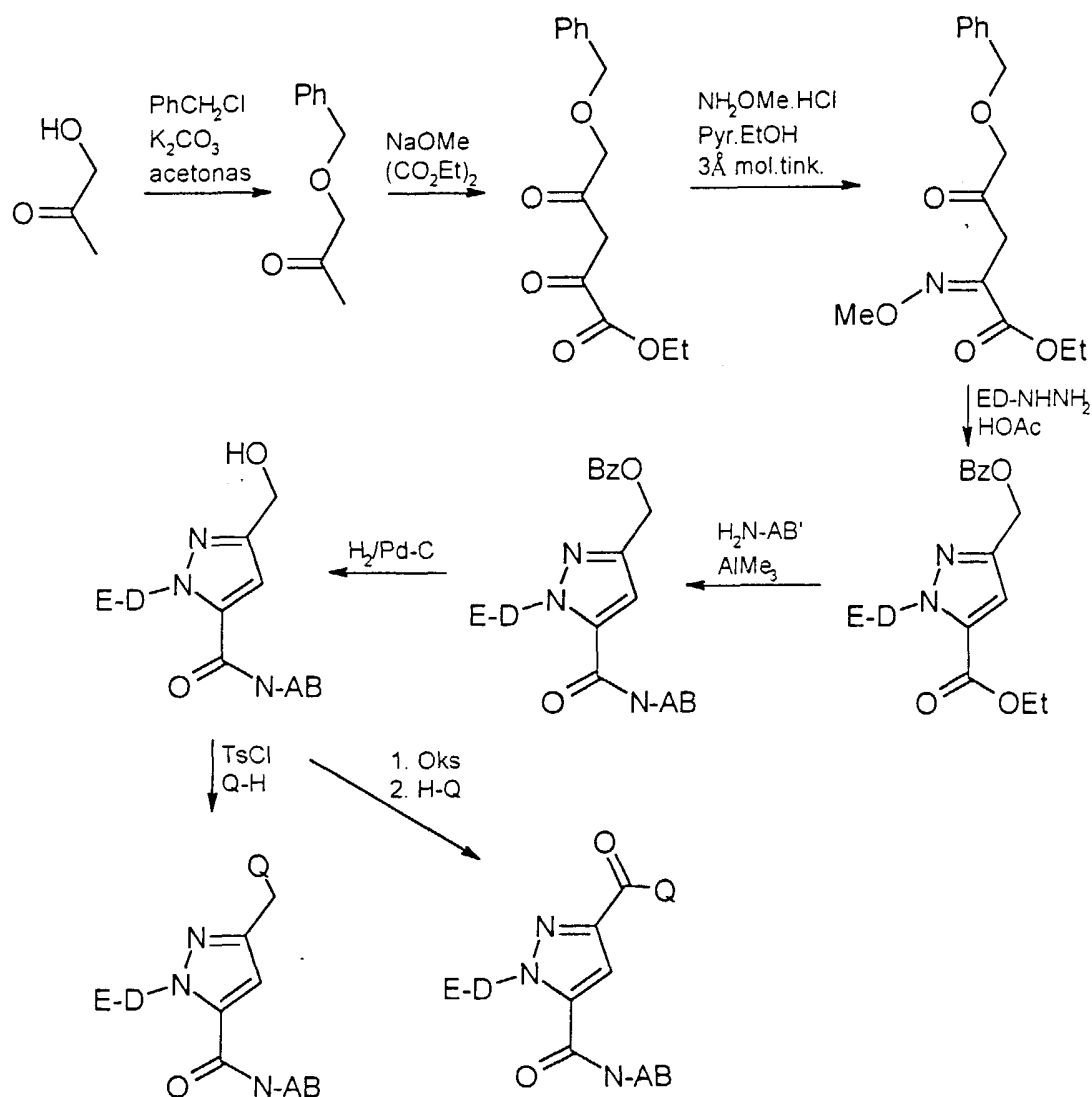
Kai karkaso pakaitas R^{1a} yra $\text{CH}_2\text{-Q}$, sintezė yra parodyta 26 schemeje. Paveikus LDA, pradinis ketonas veikiamas PhSSO_2Ph , ir gaunamas feniltiolintas junginys, kurį veikiant hidrazinu acto rūgštyje gaunamas pirazolo darinys. Šis pirazolo esteris reaguoja su aminu arba anilinu (anksčiau paveiktu AlMe_3), ir gaunamas amidas. Šio sulfido oksidinis mCPBA duoda atitinkamą sulfoną. Sulfono deprotonavimas baze, po to gaudymas elektrofiliu (Q-X) ir veikimas Sml_2 po deblokavimo duoda norimą junginį.

26 schema



27 schemeje parodyti kiti $R^{1a} = \text{CH}_2\text{Q}$ arba COQ sintezės metodai. Hidroksiacetono hidroksilo grupės užblokavimas benzilo halogenidu ir poveikis baze ir $\text{CO}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ duoda trikarbonilo junginį. Virinimas su $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ piridine ir etanolyje, pridėjus 3Å molekulinį tinklėlių, duoda oksimą. Oksimo ciklizacija su E-D-NHNH₂ duoda pirazolą, kuris gali būti paverčiamas į atitinkamą amidą, veikiant aminu arba anilinu (prieš tai aktyvuotu AlMe_3). Debenzilinimas katalitiškai hidrinant, duoda alkoholį. Panaudojus TsCl, alkoholis paverčiamas tozilatų, po to pakeičiant nukleofilu, gaunamas norimas junginys. Alkoholis taip pat gali būti oksidinas iki atitinkamo aldehido arba rūgšties, arba toliau paverčiamas esteriu arba amidu.

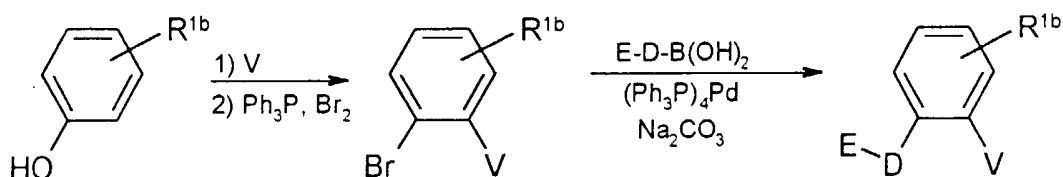
27 schema



I formulės junginių su šešianario heterociklo struktūra gavimas

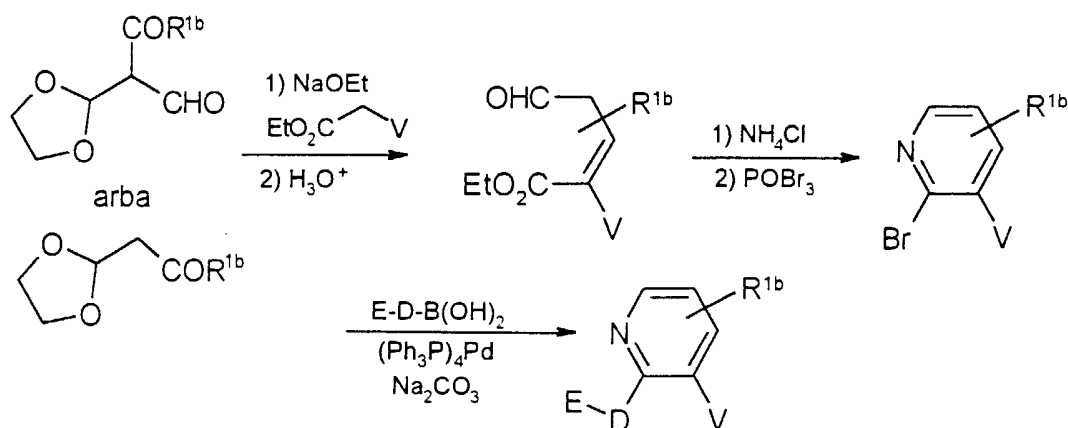
28 schemeje aprašyta junginių, kuriuose M yra benzeno žiedas, o V yra nitrogrupė, blokuota sulfonamido arba esterio grupė ir I formulės junginių Z grupės pirmtakas, sintezė. V grupė įvedama į reikiamai pakeistą fenolį arba nitrinant, kaip parodė Poirier et al. (*Tetrahedron* **1989**, 45(5), 1415), sulfonilinant, kaip parodė Kuznetsov (*Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1990**, 8, 1888) arba karboksilinant pagal Sartori et al. (*Synthesis* **1988**, 10, 763). Brominimas trifenilfosfinu ir bromu (*J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 964) duoda norimą bromidą. Suzuki kopuliavimas su atitinkama boro rūgštimi duoda norimą pakeistą piridiną.

28 schema



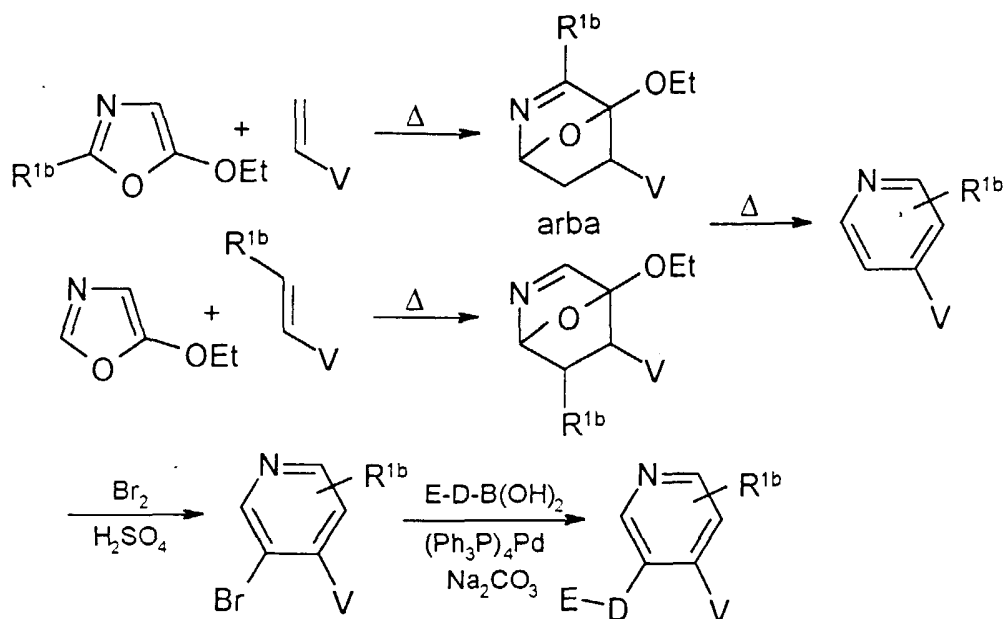
29-32 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra piridinas, sintezė. Kiekviena schema vaizduoja skirtingą pakaitų išsidėstymą piridino žiede. 29 schemeje tinkamai blokuotas aldehidas bazių katalizuojamos kondensacijos reakcijoje veikiamas aktyvuotu esteriu, po deblokavimo gaunant norimą aldehydą. Kaip parodė Dorow and Ische (*Chem. Ber.* **1956**, 89, 876), virinimas su amonio chloridu duoda piridinolį, kurį brominant POBr₃ (Tjeenk et al. *Rec. Trav. Chim.* **1948**, 67, 380), gaunamas norimas 2-brompiridinas. Suzuki kopuliavimas su atitinkama boro rūgštimi duoda norimą pakeistą piridiną.

29 schema



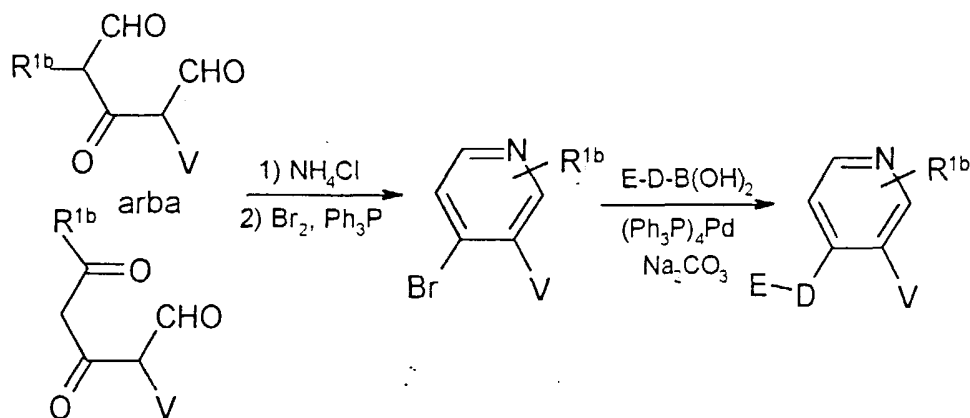
Veikiant atitinkamai pakeistą 5-etoksioksazolą alkenų, kaip parodė Kondrat'eva et al. (*Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1965**, 164, 816) duoda piridiną su V pakaitu para padėtyje. Brominimas į 3-padėtį pagal van der Does and Hertog (*Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 84, 951), po to paladžio katalizuojamas kopuliavimas su boro rūgštimi duoda norimą pakeistą piridiną.

30 schema



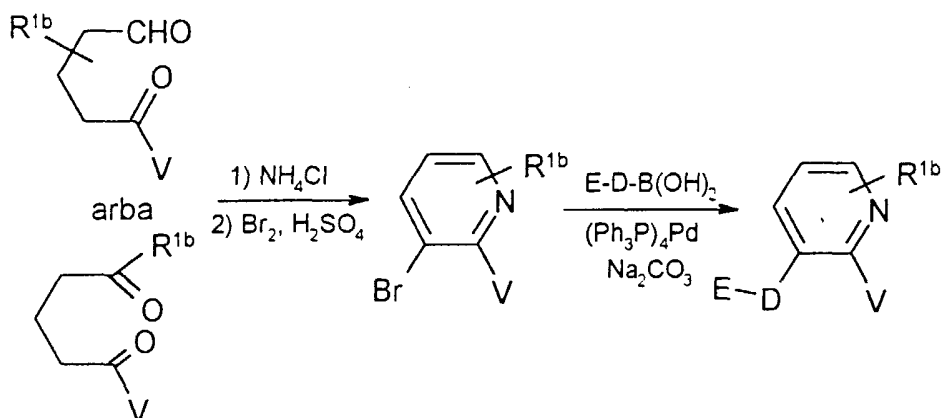
31 schemoje aprašyta trečio pakeitimo tipo piridino junginių sintezė. Atitinkamas trikarbonilinis junginys, kuris gali būti pagamintas 29 schemoje aprašytais būdais, veikiamas amonio chloridu, ir gaunamas piridinolis, kuris po to brominamas. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridiną.

31 schema



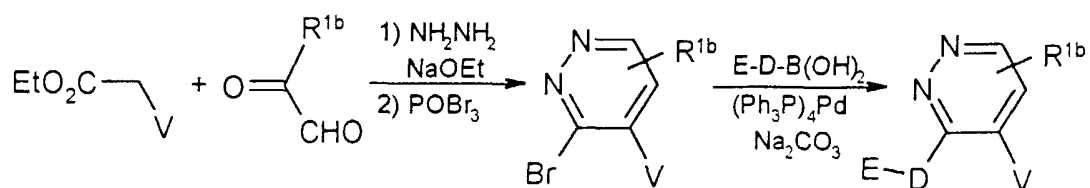
32 schemoje imamas tinkamai pakeistas dikarbonilinis junginys ir pagal 29 ir 31 schemose parodytas reakcijas veikiamas amonio chloridu. Brominimas duoda 3-brompiridiną, kuris po paladžiu katalizuojamo kopuliavimo duoda norimą pakeistą piridiną.

32 schema



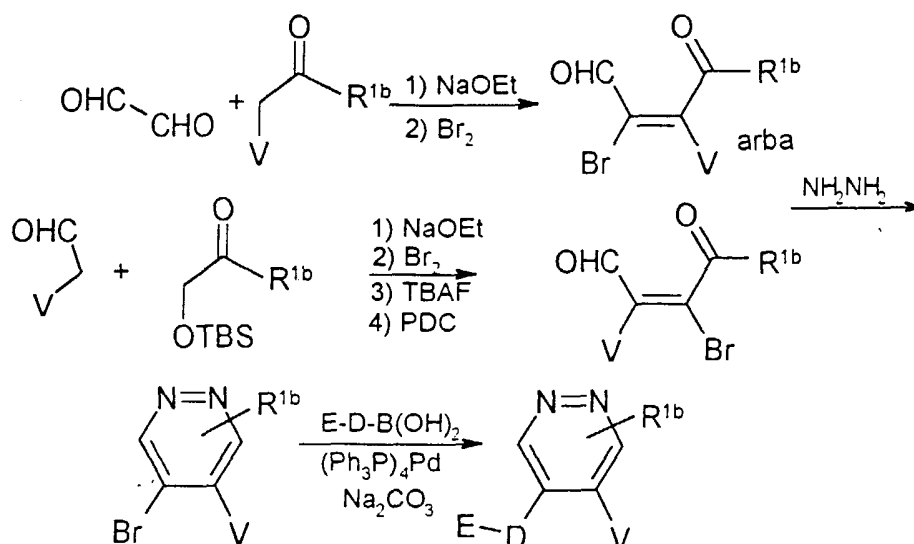
33-35 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra piridazinas, sintezė. Kiekviena schema vaizduoja skirtingą pakaitų išsidėstymą piridino žiede. 33 scheme aktyvuotas esteris veikiamas atitinkamai pakeistu α -ketoaldehydu ir hidrazinu pagal Schmidt and Druey (*Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 134 ir 1467). Piridazinonas paverčiamas bromidu naudojant POBr₃, o paladžiu katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridaziną.

33 schema



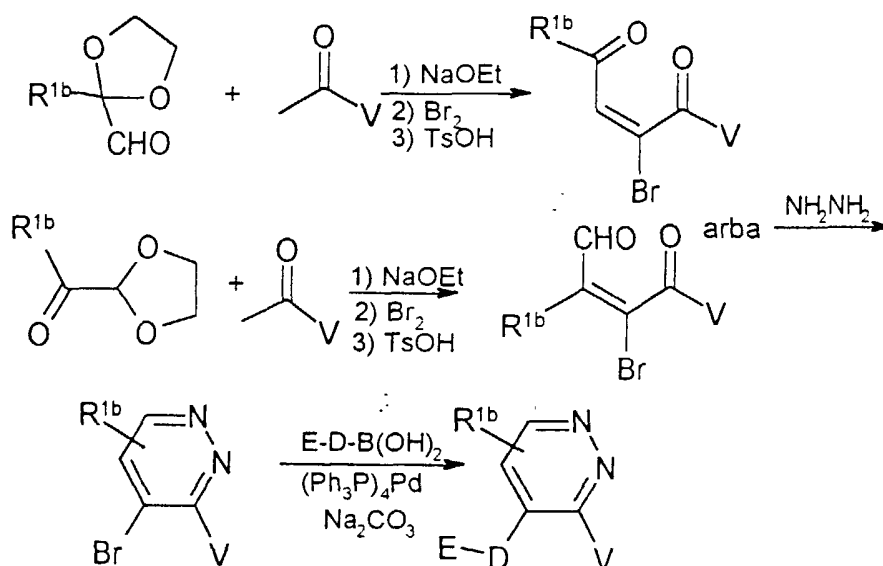
34 scheme bazinėmis sąlygomis glioksalis gali reaguoti su aktyviu ketonu ir po brominimo/dehidrobrominimo duoti norimą ketoaldehydą. Kitu atveju, blokuotas ketonas gali reaguoti su aktyviu aldehydu, po brominimo/dehidrobrominimo būti deblokuojamas ir oksidinas, gaunant regioizomerinį ketoaldehydą. Ciklizacija pagal Sprio and Madonia (*Ann. Chim.* **1958**, 48, 1316) su hidrazinu, o po to paladžiu katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridaziną.

34 schema



Analogiškai 34 schemai, 35 schemeje aldehidas gali būti veikiamas aktyviu ketonu, brominamas, dehidrobrominamas ir deblokuojamas, gaunant norimą diketoną. Kitu atveju, su regioizomeriniu ketonu gali būti įvykdyta ta pati reakcijų seka, ir gaunamas izomerinis ketoaldehidas. Reakcija su hidrazinu, o po to paladžiu katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridaziną.

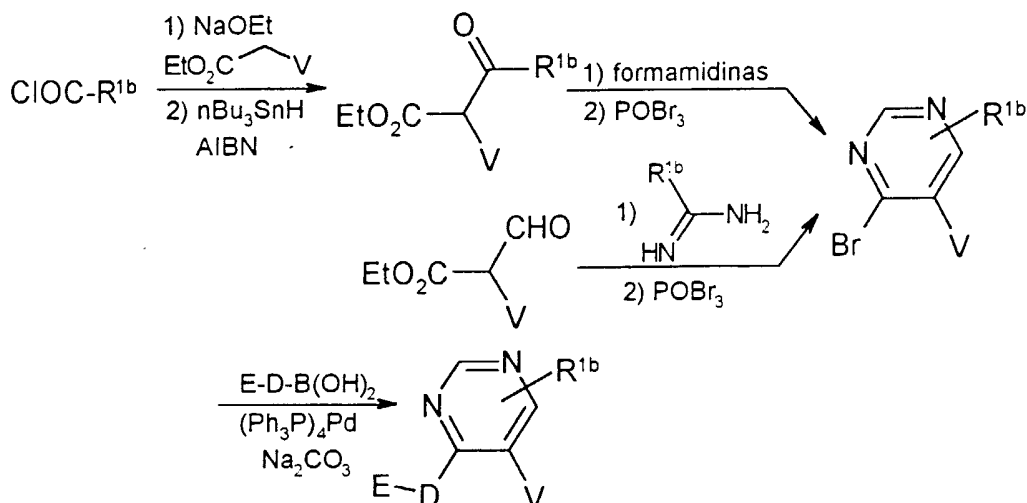
35 schema



36 ir 37 schemose aprašoma junginių, kuriuose M yra pirimidinas, sintezė. Kiekvienoje schemeje pavaizduotas skirtingas pakaitų išsidėstymas pirimidino žiede. 36 schemeje kondensacija su atitinkamai pakeistu rūgšties chloranhidridu ir aktyviu esteriu, po to konjugato redukcija alavo hidridu

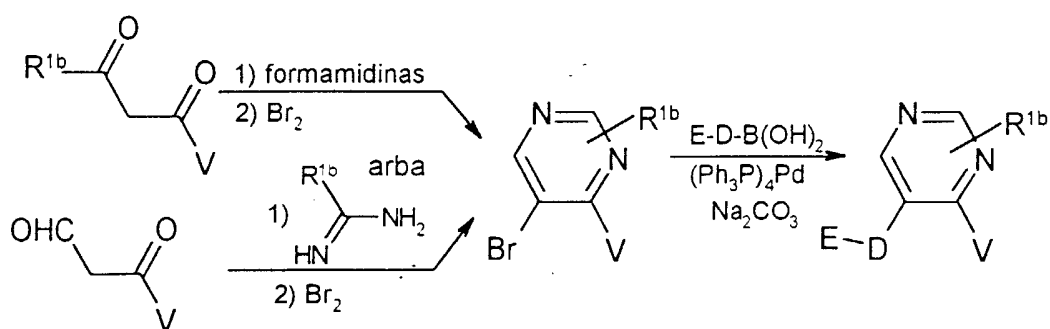
(Moriya et al. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4708) duoda norimą 1,4-dikarbonilinį junginį. Ciklinimas su formamidinu arba pakeistu amidinu, po to brominimas duoda norimą regioizomerinį pirimidiną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą pirimidiną.

36 schema

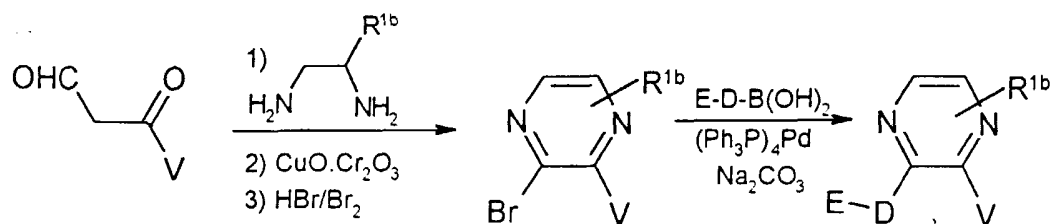


Naudojant panašius cheminius virsmus, 37 schemoje parodyta, kaip amidinas gali būti kondensuojamas su 1,3-dikarboniliniu junginiu ir po to brominamas 5-je padėtyje (*J. Het. Chem.* **1973**, 10, 153), gaunant konkretų regioizomerinį brompiridiną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą pirimidiną.

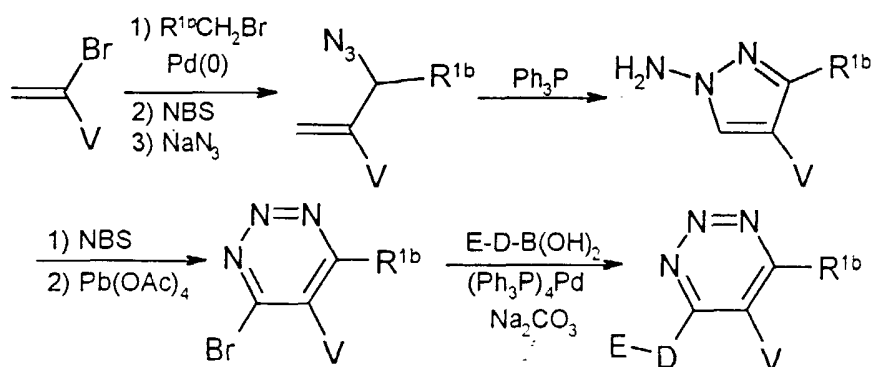
37 schema



Naudojant tą patį ketoaldehidą iš 37 schemos, ciklizacija su atitinkamai pakeistu 1,2-diaminu (*Chimia* **1967**, 21, 510), po to aromatizacija (*Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1734) duoda pirazinų regioizomerų mišinį kaip parodyta 38 schemoje. Hidrobromido druskos brominimas (U.S. Patent No. 2,403,710) duoda tarpinį junginį paladžio katalizuojamo kopuliavimo stadijai, kuri vyksta taip, kaip parodyta aukščiau.

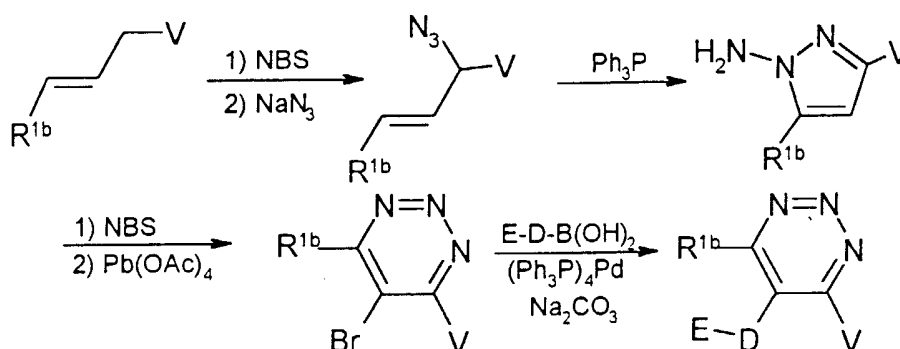
38 schema

39 ir 40 schemose aprašoma junginių, kuriuose M yra 1,2,3-triazinas, sintezė. 39 schemeje vinilbromidas, katalizuojant paladžiui, kopuliuojamas su molekule, turinčia pakaitą R^{1b} . Alilinis brominimas, po kurio pakeičiama azidu duoda pirmtaką ciklizacijai. Ciklizacija, kurioje tarpininkauja trifenilfosfinas (*J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4724), duoda 1-aminopirazolą, kuris po to brominamas N-bromosukcinimidu. Persigrupavimas, kuriame tarpininkauja švino acetatas, kaip parodė Neunhoeffer et al. (*Ann.* **1985**, 1732), duoda norimą regiometinį 1,2,3-triaziną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda pakeistą triaziną.

39 schema

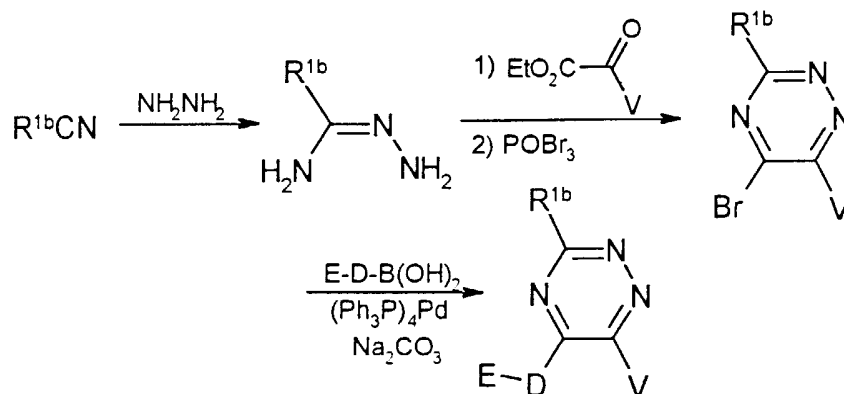
40 schemeje alkenas yra aliliškai brominamas, ir šis bromidas pakeičiamas, gaunant 39 schemos azido regioizomerą. Atlikus aukščiau parodytą reakcijų seką, ciklizacijoje gaunamas 1-aminopirazolas. Brominimas, po to švino acetato tarpininkaujamas persigrupavimas duoda 1,2,3-triaziną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda kitą norimą triaziną.

40 schema



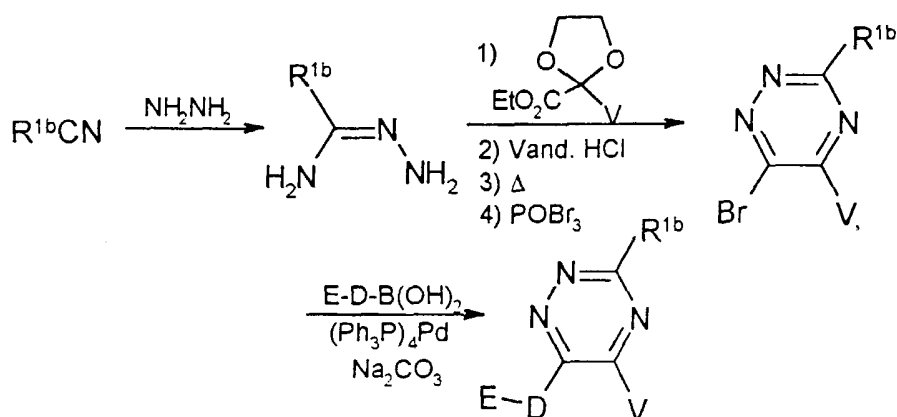
41 ir 42 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra 1,2,4-triazinas, sintezė. 41 schemoje panaudojant hidraziną nitrilas paverčiamas amidrazonu, kurį po to kondensuojant su α -ketoesteriu gaunamas triazinonas, kaip parodė Paudler and Lee (*J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3921). Brominimas pagal Rykowski and van der Plas (*J. Org. Chem.* **1987**, 52, 71) po to paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą 1,2,4-triaziną.

41 schema



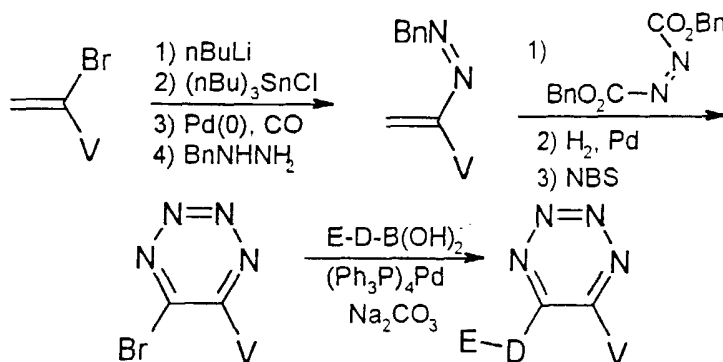
42 schemoje, norint gauti priešingą regioizomerą, aukščiau parodyta reakcijos schema modifikuojama pakeičiant blokuotą α -ketoesterį. Tai leidžia labiausiai nukleofiliniam azotui atakuoti esterinę funkcinę grupę, įvykstant priešingos krypties regiocheminiam virsmui. Deblokavimas ir terminė ciklizacija duoda triazinoną, kuris yra brominamas aukščiau parodytu būdu. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda kitą norimą 1,2,4-triaziną.

42 schema



43 schemoje aprašyta junginių, kuriuose M yra 1,2,3,4-tetrazinas, sintezė. Ličio įvedimas į vinilbromidą, transmetalimas alavu, paladžio katalizuojamas karbonilimas ir hidrazono sudarymas duoda dieną tolimesnei Diels'o-Alder'io reakcijai pagal Carboni and Lindsey (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342). Reakcija su dibenzilazodikarboksilatu, po to katalitinis hidrinimas iki debenzilato ir dekarboksilato po brominimo turėtų duoti norimą 1,2,3,4-tetraziną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakaitų išsidėstymą.

43 schema

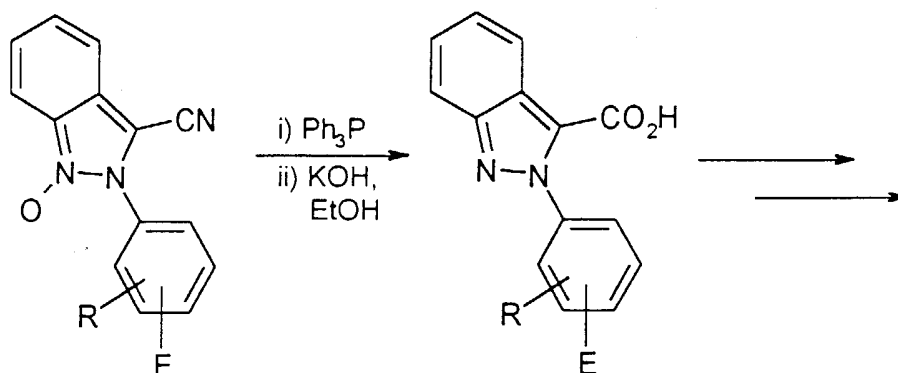


I formulės junginių, turinčių biciklinę struktūrą, gavimas

44 ir 45 schemose parodytas benzopirolo ir indolo karkasą turinčių tarpinių junginių, tinkančių I formulės junginiams sintezuoti, gavimas. Pradinis 44 schemos pirazolo N-oksidas gali būti gaunamas pagal *Chem. Ber.* (1926) 35-359 aprašytą metodą. Šis pirazolo N-oksidas gali būti redukuojamas bet

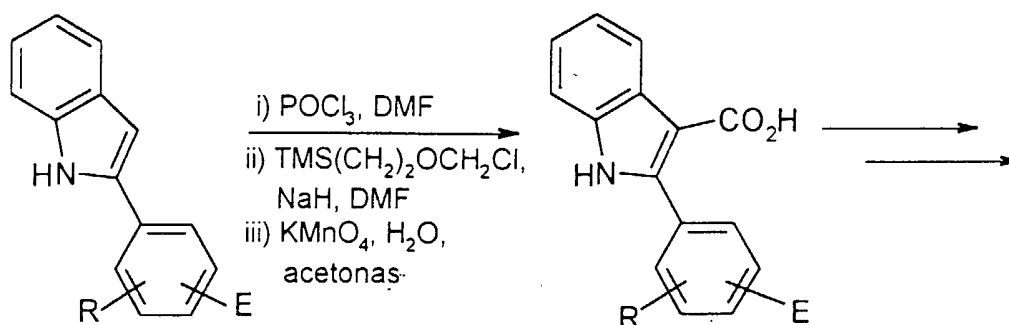
kuriuo iš įvairiausių metodų, įskaitant trifenilfosfiną verdančiame toluene, po to hidrolizuojamas nitrilas iki karboksirūgšties su baze, gaunant tarpinį benzopirazolą, kuris gali būti kopuliuojamas įprastu būdu ir gaunamas I formulės junginys.

44 schema



45 schemeje pradinis indolas gali būti gaunamas pagal Fišerio indolų sintezę (*Org. Syn. Col. Vol. III 725*) iš atitinkamai pakeisto fenilhidrazino ir acetofenono. Toliau apdirbama panaudojant standartinius sintezės metodus, įskaitant 3-formilo grupės įvedimą veikiant POCl₃ DMF, jeigu reikia, blokuojama indolo NH grupė SEM grupe (TMSCH₂CH₂OCH₂Cl, NaH, DMF) ir aldehidas oksidinimas iki karboksirūgšties, kuri dabar yra paruošta transformavimui į I formulės junginius.

45 schema

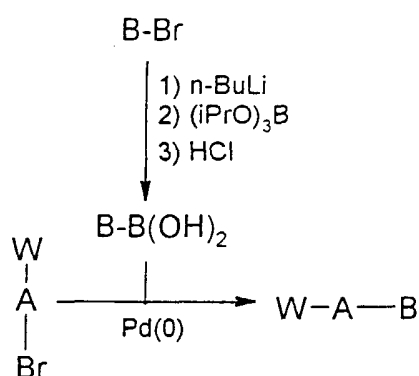


I formulės A-B grupės gavimas

Šio išradimo junginiai, kuriuose B yra I formulės arba karbociklinė, arba heterociklinė liekana, yra kopuliuojami su A, kaip parodyta bendrai ir konkrečiu pavyzdžiu atitinkamai 46 ir 47 schemose. Viena iš jų, arba ir A, ir B

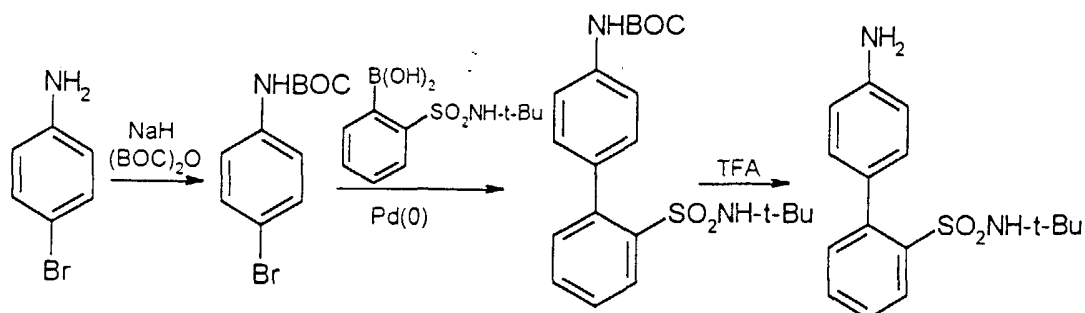
gali turėti 0-2 pakaitus R^4 . W reiškia tinkamai blokuotą azotą, kaip antai NO_2 arba NHBOC ; blokuotą sierą, kaip antai S-tBu arba SMOM ; arba metilo esterį. Halogeno-metalo mainai brom-B junginyje pakeičiant bromą su n-butilličiu, skaldymas triizopropilboratu ir rūgšinė hidrolizė duoda reikalingą boro rūgštį B-B(OH)_2 . Prieš Suzuki kopuliavimo reakciją prie M žiedo jau gali būti prijungiamas W-A-Br subvienetas. Deblokavus gaunamas pilnas subvienetas.

46 schema



47 schemoje aprašytas tipiškas pavyzdys, kaip gali būti pagaminamas prijungimui prie M žiedo skirtas A-B subvienetas. 4-Bromanilinas gali būti blokuojamas, paverčiant jį Boc-dariniu, ir kopuliuojamas su 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboro rūgštimi Suzuki sąlygomis. 2-(t-Butilamino)-sulfonilfenilboro rūgštis pagaminama pagal Rivero (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 189) aprašytą metodą. Deblokavimas TFA gali duoti aminobifen-4-ilo junginį. Po to šis aminobifen-4-ilas gali būti kopuliuojamas su karkaso žiedinėmis struktūromis, kaip aprašyta žemiau.

47 schema



Kai B yra apibūdinamas kaip X-Y, taikomas toks aprašymas. A ir B grupės yra arba prieinamos iš prekybinių šaltinių, žinomos literatūroje arba

lengvai susintetinamos, pritaikant standartinius organinės sintezės specialistams žinomus metodus. Reikalingos reakingos grupės, prijungtos prie A ir B analogų, taip pat yra arba prieinamos iš prekybinių šaltinių, žinomos literatūroje arba lengvai susintetinamos, pritaikant standartinius organinės sintezės specialistams žinomus metodus. Toliau duodomose lentelėse yra parodomi A sujungimui su B reikalingi cheminiai virsmai.

A lentelė: Amidinio, esterinio, karbamidinio, sulfonamidinio ir sulfamidinio ryšio tarp A ir B gavimas

jeigu A turi:	tai reakingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
A-NHR ² kaip pakaitą	ClC(O)-Y	A-NR ² -C(O)-Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClC(O)-Y	A-C(O)-Y
A-OH kaip pakaitą	ClC(O)-Y	A-O-C(O)-Y
A-NHR ² kaip pakaitą	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
A-OH kaip pakaitą	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-O-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
A-NHR ² kaip pakaitą	ClC(O)-CNR ² -Y	A-NR ² -C(O)CNR ² -Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClC(O)-CNR ² -Y	A-C(O)-CNR ² -Y
A-OH kaip pakaitą	ClC(O)-CNR ² -Y	A-O-C(O)-CNR ² -Y
A-NHR ² kaip pakaitą	ClSO ₂ -Y	A-NR ² -SO ₂ -Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClSO ₂ -Y	A-SO ₂ -Y
A-NHR ² kaip pakaitą	ClSO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClSO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
A-NHR ² kaip pakaitą	ClSO ₂ -NR ² -Y	A-NR ² -SO ₂ -NR ² -Y
antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClSO ₂ -NR ² -Y	A-SO ₂ -NR ² -Y
A-C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-C(O)-O-Y
A-C(O)Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-C(O)-NR ² -Y
A-C(O)Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-C(O)-Y
A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-CR ² R ^{2a} C(O)-O-Y
A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-CR ² R ^{2a} C(O)-NR ² -Y
A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-CR ² R ^{2a} C(O)-Y
A-SO ₂ Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-SO ₂ -NR ² -Y
A-SO ₂ Cl	antrinis NH kaip žiedo	A-SO ₂ -Y

	arba grandinės dalis	
$A-CR^2R^{2a}SO_2Cl$	NHR^2-Y kaip pakaitas	$A-CR^2R^{2a}SO_2-NR^2-Y$
$A-CR^2R^{2a}SO_2Cl$	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	$A-CR^2R^{2a}SO_2-Y$

A lentelėje parodyti cheminiai virsmai gali būti vykdomi aprotoniniuose tirpikliuose, kaip antai chlorangliavandeniliuose, piridine, benzene arba toluene nuo $-20\text{ }^{\circ}C$ iki tirpiklio virimo temperatūros, pridėjus arba ne pridėjus trialkilamino bazės.

B lentelė: Ketoninio ryšio tarp A ir B gavimas

jeigu A turi:	tai reakingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
$A-C(O)Cl$	$BrMg-Y$	$A-C(O)-Y$
$A-CR^2R^{2a}C(O)Cl$	$BrMg-Y$	$A-CR^2R^{2a}C(O)-Y$
$A-C(O)Cl$	$BrMg-CR^2R^{2a}-Y$	$A-C(O)-CR^2R^{2a}-Y$
$A-CR^2R^{2a}C(O)Cl$	$BrMg-CR^2R^{2a}-Y$	$A-CR^2R^{2a}C(O)CR^2R^{2a}-Y$

B lentelėje parodyti cheminiai virsmai gali būti vykdomi įvairiais būdais. Y reikalingas Grinjaro reagentas pagaminamas iš Y halogeninio analogo sausame eteriye, dimetoksietane arba tetrahidrofurane nuo $0\text{ }^{\circ}C$ iki tirpiklio virimo temperatūros. Šis Grinjaro reagentas gali būti veikiamas tiesiogiai labai kontroliuojamomis sąlygomis, t.y. žemoje temperatūroje ($-20\text{ }^{\circ}C$ arba žemiau) ir esant dideliame kiekiui chloranhidrido, arba katalitiniam arba stochiometriniam kiekiui vario bromido-dimetilsulfido komplekso dimetilsulfide kaip tirpiklyje, arba su jų variantais. Kiti prieinami būdai yra Grinjaro reagento pavertimas kadmio reagentu ir kopuliavimas pagal Carson and Prout (Org. Syn. Col. Vol.3 601, 1955) metodiką, arba kopuliuojama tarpininkaujant $Fe(acac)_3$ pagal Fiandanese et al. (Tetr. Lett. 4805, 1984), arba kopuliuojama tarpininkaujant mangano(II) katalizei (Cahiez and Laboue, Tetr. Lett. 33(31), 4437, 1992).

C lentelė: Eterinio ir tioeterinio ryšio tarp A ir B gavimas

jeigu A turi:	tai reakingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
$A-OH$	$Br-Y$	$A-O-Y$
$A-CR^2R^{2a}-OH$	$Br-Y$	$A-CR^2R^{2a}O-Y$
$A-OH$	$Br-CR^2R^{2a}-Y$	$A-OCR^2R^{2a}-Y$
$A-SH$	$Br-Y$	$A-S-Y$

$A-CR^2R^{2a}-SH$	$Br-Y$	$A-CR^2R^{2a}S-Y$
$A-SH$	$Br-CR^2R^{2a}-Y$	$A-SCR^2R^{2a}-Y$

C lentelėje parodyti eterinis ir tioeterinis ryšys gali būti pagaminami reaguojant abiems komponentams poliniame aprotoniniame tirpiklyje, kaip antai acetone, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido, esant bazės, kaip antai kalio karbonato, natrio hidrido arba kalio t-butoksido, nuo kambario temperatūros iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

D lentelė: -SO- ir -SO₂- ryšių iš C lentelės tioeterių gavimas

jeigu pradinė medžiaga yra:	tai ji yra oksidinama drėgnu aliuminio oksidu/oksonu ir gaunama:	tai ji yra oksidinama m-chlorperbenzenkarboksirūgštimi ir gaunama:
$A-S-Y$	$A-S(O)-Y$	$A-SO_2-Y$
$A-CR^2R^{2a}S-Y$	$A-CR^2R^{2a}S(O)-Y$	$A-CR^2R^{2a}SO_2-Y$
$A-SCR^2R^{2a}-Y$	$A-S(O)CR^2R^{2a}-Y$	$A-SO_2CR^2R^{2a}-Y$

C lentelės tioeteriai yra patogi pradinė medžiaga D lentelės sulfoksidiniams ir sulfoniniams analogams pagaminti. Drėgno aliuminio oksido ir oksono kombinacija gali duoti patikimus reagentus tioeterio oksidiniui iki sulfoksido, kaip parodė Greenhalgh (Syn. Lett., 235, 1992). Sulfonas gali būti pagaminamas pagal Satoh (Chem. Lett., 381, 1992), naudojant m-chlorperbenzenkarboksirūgštį.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės iš toliau duodamo pavyzdinių įgyvendinimo variantų aprašymo, kurie yra duoti išradimo iliustracijai ir laikomi neapribojančiais jo apimtį.

PAVYZDŽIAI

Pavyzdžiuose naudojami tokie sutrumpinimai: "°C" - Celsijaus laipsniai, "d" - dubletas, "dd" - dvigubas dubletas, "ekv." - ekvivalentas arba ekvivalentai, "ESMS" - elektronų srauto masių spektroskopija, "H" - vandenilis arba vandeniliai, "val." - valanda arba valandos, "g" - gramas arba gramai, "m" - multiplėtas, "M" - moliaringumas, "mg" - miligramas arba miligramai, "MHz" - megahercas, "min." - minutė arba minutės, "ml" -

mililitras arba mililitrai, "MS" - masių spektroskopija, "BMR" - branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija, "t" - tripletas, "TLC" - plonasluoksnė chromatografija, "BOP" - benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas, "DMAP" - dimetilaminopiridinas, "DME" - dimetoksietanas, "EDAC" - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas, "LAH" - ličio aliuminio hidridas, "NBS" - N-bromsukcinimidas, "PyBrop" - brom-tris-pirolidino fosfonio heksafluorofosfatas, "TBAF" - tetrabutilamonio fluoridas, "TBS-Cl" - t-butildimetilsililo chloridas ir "TEA" - trietilaminas.

1 PAVYZDYS

3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Etilo 2-N-(metoksi)imino-4-oksopentanoatas: Etilpentanoat-2,4-diono (24,5 g, 154,9 mmol) ir metoksiamino hidrochlorido (13,58 g, 162,6 mmol) mišinys etanolyje (100 ml) laikomas ant aktyvuotų 3 Å molekulinų tinklelių (75 g) kambario temperatūroje 18 val. Nufiltravus molekulinus tinklelius, įpilama dichlormetano (100 ml) ir reakcijos mišinys nufiltruojamas. Gautas tirpalas nugarinamas, ir liekana supilama į silikagelio kolonėlę. Norimas junginys išskiriamas homogeninėje formoje eliuuojant 5:1 heksanu:etilacetatu, ir gaunama 9,09 g produkto.

Etilo 3-metil-1-fenil-1H-pirazolkarboksilatas: Etilo 2-N-(metoksi)imino-4-oksopentanoatas (0,5 g, 2,67 mmol) ir fenilhidrazinas (0,58 g, 5,35 mmol) acto rūgštyje (10 ml) 2-metoksietanolyje (5 ml) šildomi 105 °C temperatūroje 5 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, ištirpinamas etilacetate ir plaunamas 0,2 N HCl, o po to vandeniu. Tirpalas džiovinamas (Na_2SO_4), nugarinamas ir liekana supilama į silikagelio kolonėlę. Eliuojant nuo 10:1 iki 5:1 heksano:etilacetato gradientu, gaunama 160 mg etilo 3-metil-1-fenil-1H-pirazolkarboksilato; MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 231.

3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-N-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas: Į 0 °C temperatūros 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenil)anilino

(0,22 g, 0,73 mmol) tirpalą dichlormetane (10 ml) supilamas trimetilaliuminio tirpalas (2,0 M heksane, 5 ekv., 1,75 ml). Šis mišinys maišomas 15 min., po to supilamas etilo 3-metil-1-fenil-1H-pirazolkarboksilato (0,16 g, 0,69 mmol) tirpalas dichlormetane (5 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Šis mišinys atsargiai skaldomas vandeniu, po to praskiedžiamas etilacetatu, atskiriami sluoksniai, džiovinama ir nugarinama. Liekana supilama į silikagelio kolonėlę, ir norimas junginys išskiriamas gradientiniu eliuavimu, panaudojant nuo 3:1 iki 1:1 heksano:etilacetato mišinį. Gaunama 150 mg 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-N-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 489,196038, rasta: 489,194346.

3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

karboksamidas: 150 mg 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-N-t-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas tirpalas trifluoracto rūgštyje (15 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama 1N natrio hidroksido tirpalu. Organinis tirpalas džiovinamas ir nugarinus gaunama 140 mg produkto. Toliau 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas gryninamas HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 433,1333438, rasta: 433,131005.

2 PAVYZDYS

3-Metil-1-(2-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagamintas pagal tą pačią 1 pavyzdyje aprašytą metodiką fenilhidraziną pakeičiant 2-metoksifenilhidrazino hidrochloridu. Gaunamas 3-metil-1-(2-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 463,144002, rasta: 463,144162.

3 PAVYZDYS

3-Metil-1-(3-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagamintas pagal tą pačią 1 pavyzdyje aprašytą metodiką fenilhidraziną pakeičiant 3-metoksifenilhidrazino hidrochloridu. Gaunamas 3-metil-1-(3-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas; DSGMS $(M+H)^+$ išskaičiuota m/z : 463,144002, rasta: 463,144301.

4 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagamintas pagal tą pačią 1 pavyzdyje aprašytą metodiką fenilhidraziną pakeičiant 4-metoksifenilhidrazino hidrochloridu. Gaunamas 3-metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas; DSGMS $(M+H)^+$ išskaičiuota m/z : 463,144002, rasta: 463,141980.

5 PAVYZDYS

3-Metil-1-(2-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

2 pavyzdžio produktas - 3-metil-1-(2-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas (0,245 g, 0,53 mmol) dichlormetane (20 ml) atšaldomas iki 0 °C temperatūros ir supilamas bortribromido tirpalas dichlormetane (1,0 M, 6 ekvivalentai, 3,2 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana supilama ant nedidelio sluoksnio silikagelio ir eliuuojama etilacetatu. Šis etilacetatinis tirpalas džiovinamas ir

nugarinamas. Medžiaga gryninama HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę ir gaunamas norimas junginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 449,128352, rasta: 449,129006.

6 PAVYZDYS

3-Metil-1-(3-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

3 pavyzdžio produktas - 3-metil-1-(3-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas veikiamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką, ir gaunamas norimas junginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 449,128352, rasta: 449,127620.

7 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

4 pavyzdžio produktas - 3-metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas veikiamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką, ir gaunamas norimas junginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 449,128352, rasta: 449,127304.

8 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-fluor-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolkarboksirūgštis: Etilo 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolkarboksilato (0,01997 mol, 5,197 g) ir kalio hidroksido (3,362 g, 3,0 ekv.) mišinys etanolyje (70 ml) maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir liekana ištirpinama vandenyje. Šis tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu (3 x), norint

pašalinti nesureagavusią pradinę medžiagą. Vandeninis tirpalas parūgštinamas (pH 3) lašinant konc. HCl 0 °C temperatūroje ir gaunamos baltos rūgšties nuosėdos. Kieta rūgštis nufiltruojama ir keletą valandų vakuumuojama, kad išdžiūtų. Ši metodika duoda 4,23 g gryno produkto (91 %); lyd. temp. 161,8 °C.

2-Fluor-4-(2-aminosulfonilfenil)anilinas: 2-Fluor-4-bromanilino (0,01 mol, 2,51 g), boro rūgšties (2,57 g, 1,0 ekv.), natrio karbonato (3,18 g, 3,0 ekv.) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0,23 g, 0,02 ekv.) mišinys tetrahidrofurane (100 ml) ir vandenyje (50 ml) maišomas kambario temperatūroje 30 min. per mišinį burbuliuokais leidžiant azotą deguoniui pašalinti. Po to šis reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą katalizatoriui pašalinti ir plaunama tetrahidrofuranu (50 ml). Filtratas nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama vandenyje ir tada ekstrahuojama etilacetatu (3x); etilacetatiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Liekana gryninama sparciosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę (150 g) metodu, eliuuojant 2,5:1 heksanu:etilacetatu, ir gaunama 1,976 g gryno produkto (61 %).

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-fluor-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas:  3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-karboksirūgšties (0,001 mol, 0,232 g) tirpalą sausame acetonitrile (10 ml) pridedama tionilo chlorido (0,3 ml, 4,0 ekv.). Šis reakcijos mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 1 val., po to leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir maišoma 1 val. Tirpiklis ir tionilo chlorido perteklius nugarinami vakuume, o liekana vakuumuojama keletą valandų, kad dar labiau išdžiūtų.

Į šią išdžiovintą liekaną pridedamas 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)anilino (0,322 g, 1,0 ekv.) ir trietilamino (0,14 ml, 1,0 ekv.; 2,0 ekv. HCl druskos atveju) mišinys sausame metileno chloride (10 ml). Šis reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir gryninamas sparciosios chromatografijos per

silikagelio kolonėlę (50 g) metodu, eliuuojant 3:1 heksanu:etilacetatu, ir gaunama 0,301 g gryno produkto su t-butilsulfonamidu (56 %).

Šis produktas veikiamas trifluoracto rūgštimi 55 °C temperatūroje 2 val., norint deblokuoti sulfonamidą; išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunama 0,287 g gryno produkto; norimo produkto DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 481,134581, rasta: 481,133650.

9 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-brom-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

2-Brom-4-(2-aminosulfonilfenil)anilinas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytą 2-fluor-4-(2-aminosulfonilfenil)anilino gavimo metodą vietoj 2-fluor-4-bromanilino pradine medžiaga naudojant 2,4-dibromaniliną.

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-brom-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytas metodikas, vietoj 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)-anilino kopuliuojant 2-brom-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)aniliną. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas grynas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 541,054513, rasta: 541,055340.

10 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-jod-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

2-Jod-4-(2-aminosulfonilfenil)anilinas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytą 2-fluor-4-(2-aminosulfonilfenil)anilino gavimo metodą vietoj 2-fluor-4-bromanilino pradine medžiaga naudojant 2-jod-4-bromaniliną.

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-jod-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje

aprašytas metodikas, vietoj 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)-anilino kopuliuojant 2-jod-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)aniliną. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas grynas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 589,040654, rasta: 589,039223.

11 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-metil-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

2-Metil-4-(2-aminosulfonilfenil)anilinas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytą 2-fluor-4-(2-aminosulfonilfenil)anilino gavimo metodą vietoj 2-fluor-4-bromanilino pradine medžiaga naudojant 2-metil-4-bromaniliną.

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(3-metil-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytas metodikas, vietoj 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)-anilino kopuliuojant 2-metil-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)aniliną. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas grynas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 477,159652, rasta: 477,159337.

12 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-karboksidimetilamino)fenil)karboksamidas

4-(N-karboksidimetilamino)anilinas: Į 0 °C temperatūros p-nitrobenzoil-chlorido (1,5 g, 8,1 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml) pridedamas dvigubas kiekis dimetilamino (apie 0,73 g). Po to reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir liekana ištirpinama etilacetate. Šis tirpalas plaunamas 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas ir nugarinus gaunamas 4-(N-karboksildimetilamino)nitrobenzenas.

Ši medžiaga redukuojama dujinio vandenilio atmosferoje (345 kPa) metanolyje (100 ml), esant 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus (100 mg). Po maždaug 2 val. redukcija įvyksta; reakcijos mišinys prapučiamas dujiniu azotu, ir per celito sluoksnėlį nufiltruojamas katalizatorius. Nugarinus tirpiklį, gaunamas norimas junginys.

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(4-N-karboksidimetilamino)-

fenil)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytas metodikas, vietoj 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)-anilino kopuliuojant 4-(N-karboksildimetilamino)aniliną ir po to praleidžiant galutinę deblokavimo trifluoractorūgštimi stadiją. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas grynas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 379,177016, rasta: 379,176235.

13 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

4-(N-pirolidinokarbonil)anilinas: Į 0 °C temperatūros p-nitrobenzoi-chlorido (1,5 g, 8,1 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml) pridedamas dvigubas kiekis pirolidino (1,15 g, 16,2 mmol). Po to reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir liekana ištirpinama etilacetate. Šis tirpalas plaunamas 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas ir nugarinus gaunamas 4-(N-pirolidinokarbonil)nitrobenzenas.

Ši medžiaga redukuojama dujinio vandenilio atmosferoje (345 kPa) metanolyje (100 ml), esant 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus (100 mg). Po maždaug 2 val. redukcija įvyksta; reakcijos mišinys prapučiamas dujiniu azotu, ir per celito sluoksnėlį nufiltruojamas katalizatorius. Nugarinus tirpiklį, gaunamas norimas junginys.

3-Metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)-

fenil)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje

aprašytas metodikas, vietoj 2-fluor-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)-anilino kopuliuojant 4-(N-pirolidinokarbonil)aniliną ir po to praleidžiant galutinę deblokavimo trifluoractorūgštimi stadiją. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunamas grynas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 404,184841, rasta: 404,182119.

14 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4- α -metil-N-pirolidino)fenil)karboksamidas

4-(α -N-pirolidino)metilanilinas: Į pirolidino (0,67 g, 0,79 ml, 9,4 mmol) tirpalą chloroforme (50 ml) pridedama 4-nitrobenzilbromido (2,03 g, 9,4 mmol) ir natrio karbonato (2 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to maišomas kambario temperatūroje 18 val. Į reakcijos mišinį pridedama vandens, po to atskiriami sluoksniai. Chloroformo sluoksnis išdžiovinamas ir nugarinus gaunama 1,55 g N-alkilinio produkto; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 207,2.

Aukščiau gautos medžiagos nitrogrupės redukcija vykdoma maišant šią medžiagą su alavo(II) chlorido dihidratu (8,5 g, 37,6 mmol) etanolyje (50 ml) kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 1N natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x). Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir nugarinus gaunama 1,23 g 4-(α -N-pirolidino)metilanilino; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 177,2.

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4- α -metil-N-

pirolidino)fenil)-karboksamidas: 3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolkarboksirūgšties (100 mg, 0,43 mmol), 4-(α -N-pirolidino)metilanilino (76 mg, 0,43 mmol) mišinys dimetilformamide (3 ml) atšaldomas iki 0 °C. Pridedama N-metilmorfolino. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 1N natrio hidroksidu, po to ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir nugarinami. Ši medžiaga gryninama HPLC metodu,

naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, ir gaunamas norimas junginys (70 mg); MSGMS (M+H)⁺ m/z: 391,2.

15 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

3-Trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolas: 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandiono (0,02 mol, 2,4 ml) ir 4-metoksifenilhidrazino hidrochlorido (4,54 g, 1,3 ekv.) mišinys 2-metoksietanolyje (100 ml) ir acto rūgštyje (30 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę (400 g) metodu, eliuuojant 4:1 heksanu:etilacetatu, gaunama 4,5 g gryno produkto (88 %).

3-Trifluormetil-5-hidroksimetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolas: 3-Trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo (0,01756 mol, 4,5 g), N-bromsukcinimido (3,439 g, 1,1 ekv.) ir AIBN (0,1 g) mišinys anglies tetrachloride (100 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, kad būtų pašalinamos kietos priemaišos, ir perplaunama anglies tetrachloridu (100 ml). Nugarinus filtratą ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę (400 g) metodu, eliuuojant 4:1 heksanu:etilacetatu, gaunama 3,826 g gryno produkto (65 %).

Ši medžiaga veikiama kalcio karbonatu (2,637 g, 1,5 ekv.) dioksane (80 ml) ir vandenyje (20 ml) 55-60 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelio kolonėlę (400 g) metodu, eliuuojant 4:1 heksanu:etilacetatu, gaunama 1,198 g gryno produkto (39 %). Perkristalinus iš benzeno:heksano mišinio, gaunamas analitiškai grynas mėginys; lyd. temp. 79,0 °C; CHNF: teoriškai: %C 52,95, %H 4,07, %N 10,29, %F 20,94; rasta: %C 52,88, %H 3,98, %N 10,11, %F 20,62.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis: Į 3-trifluormetil-5-hidroksimetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo (4,4007 mmol, 1,198 g) tirpalą acetonitrile (20 ml) ir vandenyje (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio periodato (1,977 g, 2,1 ekv.) ir keletas kristaliukų rutenio(III) chlorido. Šis reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Kietoms priemaišoms pašalinti reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir nuosėdos ant filtro perplaunamos 1:1 acetonitriliu:vandeniu. Filtratas nugarinamas vakuumu, ir liekana ištirpinama vandenyje. Vandeninis tirpalas parūgštinamas (pH 3) lašinant konc. HCl 0 °C temperatūroje, po to ekstrahuojamas etilacetatu (3x); etilacetatiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 1,13 g gryno produkto (90 %).

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 300 mg 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgšties (1,05 mmol) dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama oksalilo chlorido tirpalo dichlormetane (2M, 1,5 ekv., 1,58 mmol, 0,8 ml) ir lašas dimetilformamido. Po 4 val. reakcija pasibaigia, tirpiklis nugarinamas ir chloranhidridas naudojamas sekančioje reakcijoje.

Aukščiau pagaminta medžiaga ištirpinama dichlormetane (20 ml), ir po to per 15-20 min. supilama į 0 °C temperatūros 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenil)anilino (1,2 ekv., 1,25 mmol, 0,365 g), piridino (10 ekv., 12,5 mmol, 0,99 g, 1,0 ml) ir N,N-dimetilaminopiridino (1,2 ekv., 1,25 mmol, 0,155 g) tirpalą dichlormetane (20 ml). Reakcijos mišinys laikomas 0 °C temperatūroje tol, kol plonasluoksni chromatografija parodo, kad sureagavo visas pradinis chloranhidridas. Reakcijos mišinys nugarinamas, po to liekana suspenduojama 1N vandenilio chlorido rūgšties tirpale. Ši suspensija ekstrahuojama etilacetatu; ekstraktai plaunami 1N vandenilio chlorido rūgšties tirpalu (2x), džiovinami ir nugarinami. Gaunama 660 mg norimo produkto; MSGMS (M+Na)⁺ m/z: 594,5.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: 3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas (0,66 g) ištirpinamas trifluoracto rūgštyje (20 ml) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 min. Reakcijos mišinys nugarinamas, po to ištirpinamas etilacetate ir plaunamas 1N natrio hidroksido tirpalu (2x) ir sočiu NaCl tirpalu. Šis tirpalas džiovinamas ir nugarinamas iki 0,48 g negryno produkto. Ši medžiaga padaroma analitiškai gryna iš pradžių chromatografuojant sparčiosios chromatografijos metodu per 200 g silikagelio kolonėlę, eliuuojant 2:1 heksanu:etilacetatu, po to perkristalinant homogeninišką chromatografijos produktą iš chloroformo. Gaunama 0,262 g norimo junginio; lyd. temp. 237,3 °C; CHNF: teoriškai: %C 55,81, %H 3,718, %N 10,85, %S 6,218, %F 11,03; rasta: %C 56,02, %H 3,77, %N 10,51, %S 5,84, %F 11,29.

16 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidino-karbonil)fenil)karboksamidas: 3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (500 mg) ištirpinama bevandeniame CH_2Cl_2 (25 ml) su tionilo chloridu (0,257 ml). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje ir liekana džiovinama vakuume. 4-(N-pirolidinokarbonil)anilinas (0,369 g) ištirpinamas bevandeniame CH_2Cl_2 (30 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Pridedama bevandenio piridino (1,43 ml) ir DMAP (0,259 g), ir mišinys maišomas 15 min. Gautas chloranhidridas ištirpinamas bevandeniame CH_2Cl_2 (5 ml) ir sulašinamas į reakcijos mišinį. Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Mišinys sukonzentruojamas vakuume. Gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant etilacetatą:heksanus (1:1), ir gaunama 325 mg (95 % grynumo pagal HPLC). MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 459$ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$. DSGMS: pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ išskaičiuota

458,156576, rasta 458,156478. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,85-1,99 (m, 4H), 3,41 (t, 2H, $J = 6,23$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 6,59$ Hz), 3,85 (s, 3H), 6,99 (d, 2H, $J = 6,95$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,31 (s, 4H), 7,42 (d, 2H, $J = 6,59$ Hz), 8,42 (s, 1H).

17 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)fenil)piridin-2-il)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)fenil)piridin-2-il)karboksamidas: Ši medžiaga pagaminama pagal 15 pavyzdyje aprašytus metodus išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje 4-(2N-t-butilaminosulfonil)fenilanolinas pakeičiamas 2-amino-5-(2-N-t-butilaminosulfonil)-fenil)piridinu. Išgryninus HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetoneitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, gaunamas grynas norimo junginio mėginys; MSGMS ($M+H$) $^+$ m/z : 517, ($M+Na$) $^+$ m/z : 539.

18 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)piridin-2-il)karboksamidas

2-Amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridinas: 2-Aminonikotino rūgšties (2,26 g, 16,4 mmol) ir pirolidino (1,16 g, 16,4 mmol) mišinys dimetilformamide (20 ml) atšaldomas iki 0 °C. Į šį mišinį pridedama N-metilmorfolino (3,31 g, 32,7 mmol) ir HBTU (6,2 g, 16,4 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Mišinys praskiedžiamas 1N natrio hidroksidu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant 10 % metanolį chloroforme; išskiriama 1,65 g produkto; MSGMS ($M+H$) $^+$ m/z : 192.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidino-karbonil)piridin-2-il)karboksamidas: Ši medžiaga pagaminama pagal 15

pavyzdyje aprašytus metodus išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje 4-(2N-t-butilaminosulfonil)fenilanolinas pakeičiamas 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridinu. Išgryninus HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, gaunamas grynas norimo junginio mėginys; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 517, (M+Na)⁺ m/z: 460,2.

19 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)piridin-2-il)karboksamidas

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)piridin-2-il)karboksamidas: Į 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolkarboksirūgšties (1,02 g, 4,4 mmol) tirpalą dichlormetane (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 4,4 ml 2M oksalilo chlorido tirpalo dichlormetane, po to lašas dimetilformamido. Po 2 val. tirpiklis nugarinamas ir gaunama 1,12 g chloranhidrido. Ši medžiaga naudojama sekančioje stadijoje be papildomo gryninimo.

Į 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridiną (0,4 g, 2,1 mmol) su trietilaminu (0,3 g, 3,0 mmol) dichlormetane (40 ml) pridedamas anksčiau pagaminto chloranhidrido (0,5 g, 2,0 mmol) tirpalas dichlormetane (10 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir nugarinama. Produktas išskiriamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 10 % chloroformu metanolyje. Išgryninus HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, gaunamas grynas norimo junginio mėginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuotas m/z: 405,180090, rasta: 405,180328.

20 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-sulfonamido)fenil)piridin-2-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 19 pavyzdyje aprašytus metodus išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje vietoj 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)-piridino yra naudojamas 2-amino-5-(2-N-t-butilsulfonamido)fenilpiridinas. Gautas produktas maišomas trifluoracto rūgštyje (20 ml) 18 val., po to tirpiklis nugarinamas distiliuojant sumažintame slėgyje. Išgryninus negryną produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, gaunamas grynas norimo junginio mėginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuotas m/z: 464,139251, rasta: 464,138485.

21 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-hidroksipirolidino)fenil)karboksamidas

4-(N-Karboksil-3-t-butildimetilsililoksipirolidino)anilinas: | 3-hidroksipirolidino hidrochloridą (1,63 g, 14,9 mmol) ir trietilaminą (1,51 g, 14,9 mmol) dichlormetane (50 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas p-nitrobenzoilchlorido (2,5 g, 12,4 mmol) tirpalas dichlormetane (50 ml). Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir ši liekana ištirpinama etilacetate. Tirpalas plaunamas 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas ir nugarinus gaunama 2,22 g produkto; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 237.

Aukščiau pagamintos medžiagos (2,2 g, 9,4 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (75 ml), t-butildimetilsililchloridas (1,54 g, 10,2 mmol) ir imidazolas (0,89 g, 13,0 mmol) atšaldomi iki 0 °C ir maišoma 72 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir nugarinamas. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ir nugarinama. Po sparčiosios chromatografijos, naudojant 2:1 heksaną:etilacetatą, gaunama 2,07 g gryno produkto; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 351.

Aukščiau pagaminta medžiaga (2,07 g) redukuojama dujinio vandenilio atmosferoje (345 kPa) metanolyje (100 ml) esant 10 % paladžio ant

anglies kaip katalizatoriaus (200 mg). Po maždaug 2 val. reakcija pasibaigia; reakcijos mišinys prapučiamas azotu ir katalizatorius nufiltruojamas per celito sluoksnėlį. Nugarinus tirpiklį, gaunama 1,75 g 4-(N-karboksil-3-t-butildimetilsilil-oksipirolidino)anilino; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 321.

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-hidroksi-

pirolidino)fenil)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 19 pavyzdyje aprašytą metodiką išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje vietoj 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridino yra naudojamas 4-(N-karboksil-3-t-butildimetilsililoksipirolidino)anilinas. Blokuojanti t-butildimetilsililo grupė atskeliama veikiant 2 ekvivalentais tetrabutilamonio fluorida tetrahidrofurane. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu. Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį, negrynas produktas gryninamas HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, ir gaunamas grynas norimo junginio mėginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuotas m/z: 420,179756, rastas: 420,175589.

22 PAVYZDYS

2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas

1-(4-Metoksifenil)-1'-(4-bromfenil)aminokarbonilacetonas: 4-Metoksiacetofenonas (3,00 g, 19,97 mmol) ištirpinamas 60 ml THF, po to pridedama LDA (2,0 M THF, 10,0 ml, 20 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 1 val. Pridedama 4-bromfenilizocianato (3,95 g, 19,97 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas parūgštinamas 10 % HCl ir praskiedžiamas 300 ml EtOAc. Šis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (300 ml), džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Produktas išskiriamas perkristalinant iš karšto dietilc eterio (3,08 g, 44 %).

2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)thiazolas: 1-(4-Metoksifenil)-1'-(4-bromfenil)aminokarbonilacetonas (3,08 g, 8,84 mmol) ir hidroksi(toziloksi)-jodbenzenas (3,46 g, 8,84 mmol) sumaišomi 100 ml acetonitrilo, pavirinama su grįžtamu šaldytuvu 45 min., po to pridedama tiokarbamido (0,673 g, 8,84 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana trinama karštame MeOH (1,68 g, 47 %). MS (NH₃-DCI) 404,0 (M+H)⁺.

2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas: 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)thiazolas (1,68 g, 4,15 mmol), natrio karbonatas (0,88 g, 8,31 mmol), tetrabutylamonio bromidas (0,134 g, 0,415 mmol) ir 2-(tret-butylaminosulfonil)fenilboro rūgštis (1,50 g, 5,82 mmol) sumaišomi tirpale, susidedančiame iš 1:1:4 benzeno:acetonitrilo:vandens ir degazuojama N₂ 15 min. Po degazavimo N₂ pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpalas praskiedžiamas EtOAc, supilamas į dalijamąjį piltuvą ir plaunamas trimis sotaus NaCl tirpalo porcijomis po 150 ml. Organinis tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama minimaliame kiekyje karšto CHCl₃, produktas trinamas su Et₂O ir išskiriamas vakuuminio filtravimo būdu (1,59 g, 71,3 %). MS (NH₃-DCI) 537,2 (M+H)⁺.

2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas: 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]thiazolas (1,59 g, 2,96 mmol) ištirpinamas 20 ml TFA ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o norimas junginys gryninamas preparatinės HPLC metodu. MS (NH₃-DCI) 481,1 (M+H)⁺.

23 PAVYZDYS

2-Brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]thiazolas

Metil-3-(metoksifenil)-3-oksopropionatas: Bis-(trimetilsilil)aminas (158,2 ml, 0,750 mol) ištirpinamas 150 ml THF ir atšaldoma iki -78 °C sauso ledo/acetono vonioje. Į šią sistemą švirkštu suleidžiamas N-butillitis (2,5 M heksane, 300 ml, 0,750 mol) ir maišoma šioje temperatūroje 20 min. Per kietos medžiagos pridėjimo piltuvėlį pridedama 4-metoksiacetofenono (51,20 g, 0,340 mol) ir maišoma -78 °C temperatūroje 3 val. Per kanulę pridedama dimetilkarbonato (87,0 ml, 1,02 mol), ir sistema maišoma per naktį leidžiant sušilti iki kambario temperatūros. Tirpalas parūgštinamas 10 % HCl, praskiedžiamas 1 l EtOAc ir plaunamas tris kartus po 400 ml 10 % HCl. Organinis tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Norimas junginys gaunamas klampios rudos alyvos pavidalu (65,09 g, 91,7 %). MS (NH₃-DCI) 347,9 (M+H)⁺.

2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-(karbometoksi)thiazolas: Metil-3-(metoksifenil)-3-oksopropionatas (33,34 g, 95,75 mmol) ir hidroksi(toziloksi)-jodbenzenas (37,55 g, 95,75 mmol) sumaišomi 350 ml acetonitrilo, pavirinama su grįžtamu šaldytuvu 45 min., po to pridedama tiokarbamido (7,29 g, 95,75 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana ištirpinama 50/50 EtOAc/heksane ir perleidžiama per silikagelio sluoksnėlį. Išplovus priemaišas, produktas išgaunamas eliuuojant 100 % EtOAc ir lakias medžiagas nugarinant vakuume. Norimas junginys gaunamas gelsvai rudos kietos medžiagos pavidalu (38,52 g, 75 %). MS (NH₃-DCI) 254,2 (M+H)⁺.

2-Brom-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)thiazolas: Vario bromidas (11,42 g, 51,17 mmol) ir tret-butilnitritas (6,93 ml, 58,16 mmol) sumaišomi 75 ml acetonitrilo ir virinama su grįžtamu šaldytuvu tol, kol nustoja skintis dujos. Į šį tirpalą acetonitrile pridedama 2-amino-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)thiazolo (12,3 g, 46,55 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu tol, kol nustoja skintis dujos. Tirpalas praskiedžiamas 300 ml EtOAc ir pakartotinai

plaunamas 250 ml sotaus Na_2CO_3 tirpalo. Organinis tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra ruda alyva, 8,95 g (57 %), MS ($\text{NH}_3\text{-DCI}$) 328,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-Brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas: Į (2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (2,57 g, 8,47 mmol) tirpalą 50 ml metileno chlorido 25 °C temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (12,7 ml 2,0 M tirpalo toluene). Gautas tirpalas maišomas tol, kol nebesimato, kad skiriasi dujos (~15 min.). Į šį tirpalą pridedama 2-brom-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)tiazolo (2,94 g, 9,31 mmol) ir maišoma virinant su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpalas skaldomas sočiu NH_4Cl , praskiedžiamas 200 ml EtOAc ir plaunamas du kartus po 200 ml sotaus NaCl tirpalo. Organinis tirpalas džiovinamas MgSO_4 , nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir nugarinus lakias medžiagas vakuume, gaunamas norimas junginys, kuris yra aukso spalvos kieta medžiaga (5,0 g, 98 %), MS ($\text{NH}_3\text{-DCI}$) 600,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-Brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas: 2-Brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo (1,00 g, 1,66 mmol) deblokavimas panaudojant trifluoracto rūgštį, kaip ir 1 pavyzdžio paskutinėje stadijoje, duoda norimą junginį. Preparatinės HPLC metodu jis buvo išskirtas kaip balta kieta medžiaga, MS (ESI) 543,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

24 PAVYZDYS

2-Chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

Naudojant panašius į 2 pavyzdyje aprašytus metodus, išskyrus tai, kad 2-amino-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)tiazolo diazotinimo ir halogeninimo

reakcijoje naudojamas CuCl_2 vietoj CuBr_2 , gaunamas atitinkamas 2-chlor-4-(4-metoksifenil)-5-(4-bromfenil)thiazolas. Galutinis produktas - 2-chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]thiazolas - išskiriamas baltos kietos medžiagos pavidalu panaudojant preparatinę HPLC; MS ($\text{NH}_3\text{-DCI}$) 500,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 PAVYZDYS

2-Chlor-4-(4-fenoksi)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas

2-Chlor-4-(4-fenoksi)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-thiazolas: 2-Chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas (0,40 g, 0,8 mmol) ištirpinamas 5 ml CH_2Cl_2 , atšaldoma iki 0 °C, po to pridedama BCl_3 (1,0 M tirpalas CH_2Cl_2 , 4,8 ml, 4,8 mmol) ir maišoma 72 val. kambario temperatūroje. Tirpalas skaldomas 10 % HCl ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Norimas junginys gryninamas preparatinės HPLC metodu, MS ($\text{NH}_3\text{-DCI}$) 485,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

26 PAVYZDYS

2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas

2-Metoksi-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas: 2-Chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]thiazolas (0,120 g, 0,240 mmol) ir natrio metoksidas (0,10 g, 2,0 mmol) ištirpinami 20 ml metanolio ir virinami su grįžtamu šaldytuvu; reakcija kontroliuojama TLC. Preparatinės HPLC metodu išskiriamas norimas junginys, MS (ESI) 518,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

27 PAVYZDYS

2-Tiometil-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]thiazolas

2-Tiometil-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

aminokarbonil]tiazolas: 2-Chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas (0,700 g, 1,4 mmol) ir natrio tiometoksidas (0,490 g, 7,0 mmol) virinami su grįžtamu šaldytuvu 50 ml THF, ir reakcija kontroliuojama TLC (~4 val). Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir norimas junginys išgryninamas preparatinės HPLC metodu; MS (ESI) 534,0 (M+H)⁺.

28 IR 29 PAVYZDŽIAI

2-Metilsulfoksid-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas ir 2-metilsulfon-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas

2-Tiometil-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas (0,54 g, 1,05 mmol) ir Oxone[®] (1,94 g, 3,16 mmol) ištirpinami 300 ml 50/50 metanolio/vandens ir maišoma kambario temperatūroje 72 val. Tirpalas praskiedžiamas 400 ml EtOAc ir plaunamas trimis porcijomis po 200 ml sotaus NaCl tirpalo. Organinis tirpalas džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį, lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu. Iš HPLC išgaunami abu 28 ir 29 pavyzdžių junginiai.

2-Metilsulfoksid-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas, MS (ESI) 527,9 (M+H)⁺.

2-Metilsulfon-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas, MS (ESI) 543,9 (M+H)⁺.

30 PAVYZDYS

2-Ciano-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

2-Ciano-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

aminokarbonil]tiazolas: 2-Metilsulfon-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas (0,500 g, 0,920 mmol) ir natrio cianidas (0,225 g, 4,60 mmol) sumaišomi 35 ml DMF, maišoma kambario temperatūroje per naktį, po to keletą valandų pašildoma 70 °C temperatūroje. Tirpalas praskiedžiamas 300 ml EtOAc, plaunamas trimis porcijomis po 200 ml sotaus NaCl tirpalo, džiovinamas MgSO₄, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Preparatinės HPLC metodu išskiriamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (ESI) 490,9 (M+H)⁺.

31 PAVYZDYS

2-N,N-Dimetilamino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas

2-N,N-Dimetilamino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas: 2-Chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas (0,200 g, 0,4 mmol) ir dimetilaminas (40 % tirpalas vandenyje, 1,00 ml, 2,0 mmol) 50 ml THF maišomi kambario temperatūroje per naktį. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir norimas junginys išgryninamas preparatinės HPLC metodu; MS (ESI) 509,0 (M+H)⁺.

32 PAVYZDYS

2-(1-Pirol)-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

2-(1-Pirol)-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas: 2-Amino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolas (0,050 g, 0,104 mmol) ir 2,5-dimetoksitetrahidrofuranas (0,015 ml, 0,114 mmol) virinami su grįžtamu šaldytuvu 20 ml acto rūgšties 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume

ir norimas junginys išgryninamas preparatinės HPLC metodu; MS (ESI) 531,0 (M+H)⁺.

33 PAVYZDYS

3-(4-Metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolinas

4-Metoksibenzaldehido oksimas: 4-Metoksibenzaldehidas (10,0 g, 73,4 mmol) ištirpinamas 200 ml etanolio. Supilamas hidroksiamino hidrochlorido (6,38 g, 91,8 mmol) tirpalas 50 ml H₂O, po to natrio acetato (12,1 g, 146,8 mmol) tirpalas 50 ml H₂O. Mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 12 val. Etanolis nugarinamas vakuume ir vandeninis mišinys ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentravus gaunama 12,8 g gelsvos alyvos. ¹H BMR parodė, kad ji yra 80 % grynumo (92 % išeiga). Ši medžiaga naudojama tolesnėje stadijoje be papildomo gryninimo (CDCl₃): δ 2,15 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,92 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,10 (s, 1H).

3-(4-Metoksifenil)-5-karbometoksimetil-izoksazolin-5-ilkarboksirūgštis: 4-Metoksibenzaldehido oksimas (5,00 g, 33,1 mmol) ir itakono rūgšties monometilo esteris (5,72 g, 39,7 mmol) supilami kartu su 200 ml THF. Į šį mišinį kambario temperatūroje sulašinamas hipochloritas (84 ml 0,67 M vandeninio tirpalo). Po to reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 12 val. THF nugarinamas vakuume. Vandeninis mišinys parūgštinamas vandeniniu HCl ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄, sukonzentruojamas ir po chromatografijos per silikagelį, eliuuojant 10-30 % MeOH CH₂Cl₂, gaunama 5,58 g norimo produkto (58 %). ¹H BMR (DMSO-d₆): δ 3,08 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,55-3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,00 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).

3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-

aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolinas: 3-(4-Metoksifenil)-5-karbometoksimetil-izoksazolin-5-ilkarboksirūgštis (1,89 g, 6,44 mmol) virinama su grįžtamu šaldytuvu su 100 ml acetonitrilo ir 4,70 ml (64,4 mmol) tionilo chlorido N_2 atmosferoje 1 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume. Likęs tionilo chloridas pašalinamas pridėjus tolueno ir po to nugarinus iki sausos liekanos. Gauta kieta medžiaga ištirpinama 100 ml CH_2Cl_2 , pridedama 2-amino-5-[(2'-t-butilaminosulfonil)fenil]piridino (1,57 g, 5,15 mmol), o po to N,N-dimetilpiridino (0,94 g, 7,73 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje; reakcija pasibaigia greičiau nei per 30 min. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Jis džiovinamas $MgSO_4$ ir koncentruojamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant metileno chloridu/etilacetatu (9:1) ir gaunama 2,55 g norimo produkto (68 %). MS (ES^+) 581,1 (M+H); 603,1 (M+Na).

3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-

aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolinas: 3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolinas (1,26 g, 2,17 mmol) ištirpinamas 15 ml TFA ir maišoma kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 22 val. TFA nugarinama vakuume ir negrynas produktas chromatografuojamas (per silikagelį, eliuuojant etilacetatu ir 5 % metanolio CH_2Cl_2); gaunama 1,10 g norimo produkto (97 %). MS (ES^+) 525,0 (M+H); 547,0 (M+Na).

34 PAVYZDYS

3-(4-Metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-karboksimetil-izoksazolinas

3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolinas (0,95 g, 1,78 mmol) ištirpinamas 20 ml THF. Pridedama vandeninio LiOH (2,3 ml 1M tirpalo). Mišinys

maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 1,5 val. THF nugarinamas vakuume, liekana praskiedžiama vandeniu ir ekstrahuojama EtOAc. Po to vandeninis mišinys parūgštinamas HCl ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunama gelsva putų pavidalo medžiaga (0,85 g, 94 %). MS (ES^+) 511,0 ($M+H$); 533,0 ($M+Na$).

35 PAVYZDYS

3-(4-Metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(N-karbometoksimetil)karboksamidometil-izoksazolinas

3-(4-Metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-amino-karbonil-5-karboksimetil-izoksazolinas (0,20 g, 0,39 mmol) ištirpinamas 20 ml EtOAc ir 5 ml DMF. Į šį tirpalą pridedama glicino metilo esterio hidrochlorido (49,0 mg, 0,039 mmol), TBTU (0,13 g, 0,39 mmol) ir Et_3N (0,16 ml, 1,17 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 22 val. Jis praskiedžiamas H_2O ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$, sukonzentruojamas ir chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant 5 % MeOH CH_2Cl_2 ; gaunama 0,11 g norimo produkto (49 %). MS (ES^+) 582,0 ($M+H$); 604,0 ($M+Na$).

36 PAVYZDYS

3-(4-Metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolinas

3-(4-Metoksifenil)-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolin-5-ilkarboksirūgštis: 1,2,4-Tetrazolas (5,04 g, 73,0 mmol) ir K_2CO_3 (11,23 g, 31,3 mmol) sudedami į 100 ml DMF. Pridedama metilo 2-(brommetil)akrilato 13,0 g, 72,6 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 4 val. Šis mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojama EtOAc. Sumaišyti organiniai

tirpalai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami MgSO_4 ir sukonzentravus gaunama 8,38 g metilo 2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)akrilato.

4-Metoksibenzaldehido oksimas (1,63 g, 10,8 mmol) ir metilo 2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)akrilatas (1,50 g, 8,97 mmol) sudedami į 100 ml CH_2Cl_2 . Į šį mišinį kambario temperatūroje sulašinamas hipochloritas (23 ml 0,67 M vandeninio tirpalo). Po to reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 12 val. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Jis džiovinamas MgSO_4 , koncentruojamas ir po chromatografijos per silikagelį, eliuuojant 30-100 % EtOAc CH_2Cl_2 , gaunama 1,81 g norimo produkto (66 %).

Aukščiau aprašytas esteris (1,81 g) ištirpinamas 25 ml THF ir pridedama vandeninio LiOH (7,2 ml 1M tirpalo). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 0,5 val. THF nugarinamas vakuume. Vandeninis mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc. Gautas vandeninis tirpalas parūgštinamas, po to ekstrahuojamas EtOAc. Susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos (1,30 g). ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,75 (kv, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,74 (kv, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).

3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-

aminokarbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolinas: 3-(4-Metoksifenil)-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolin-5-ilkarboksirūgštis (0,30 g, 1,03 mmol) virinama su grįžtamu šaldytuvu su 20 ml acetonitrilo ir 0,75 ml (10,3 mmol) tionilo chlorido N_2 atmosferoje 1 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume. Likęs tionilo chloridas pašalinamas pridedant tolueno ir tada nugarinant iki sausos liekanos. Gauta kieta medžiaga ištirpinama 20 ml CH_2Cl_2 ir pridedama 2-amino-5-[(2'-t-butilaminosulfonil)fenil]piridino (0,25 g, 0,82 mmol) ir po to N,N-dimetilpiridino (0,15 g, 1,24 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje; reakcija pasibaigia greičiau nei per 30 min. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Jis džiovinamas MgSO_4 ir koncentruojamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuojant metileno chloridu/etilacetatu

(30-100 %) ir gaunama 0,31 g norimo produkto (51 %). MS (ES^+) 590,2 ($M+H$); 612,1 ($M+Na$).

3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]amino-karbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolinas: 3-(4-Metoksifenil)-5-N-[5-(2'-t-butylaminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)-metil-izoksazolinas (0,24 g, 0,41 mmol) ištirpinamas 5 ml TFA ir maišoma kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 12 val. TFA nugarinama vakuume ir negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant etilacetatu; gaunama 0,19 g norimo produkto (87 %). MS (ES^+) 534,0 ($M+H$); 556,0 ($M+Na$).

37 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-tetrazolas

1-(4-Metoksifenil)-5-karboetoksi-tetrazolas: 4-Metoksianilinas (20,0 g, 0,16 mol) ir trietilaminas (26,3 ml, 0,19 mol) ištirpinami CH_2Cl_2 (200 ml). Sulašinamas etiloksalilchloridas (18,1 ml, 0,16 mol). 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 sukonzentruojamas iki geltonai rudos kietos medžiagos (34,7 g, 96 %). MS ($DCI-NH_3$) 244, ($M+H$), 241 ($M+NH_4$).

Aukščiau aprašytas amidas (34,0 g, 0,15 mol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 val. su trifenilfosfino (56,6 g, 0,22 mol) tirpalu 500 ml CCl_4 . (Prieš pridedant amido, tirpalas pamaišomas 0 °C temperatūroje 15 min.). Reakcijos mišinys atšaldomas ir pridedama heksano. Nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas sukonzentruojamas iki kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama 400 ml CH_3CN ir pridedama NaN_3 (10,0 g, 0,15 mol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Kieta medžiaga ištirpinama EtOAc ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas džiovinamas $MgSO_4$, sukonzentruojamas ir po

chromatografijos per silikagelį (eliuuojama CH_2Cl_2) gaunama 27,7 g norimo produkto (58 %). MS (DCI- NH_3) 249 (M+H), 266 (M+ NH_4)⁺.

1-(4-Metoksifenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

aminokarbonil]-tetrazolas: 2'-t-Butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilas (1,84 g, 6,04 mmol) ištirpinamas 100 ml bevandenio CH_2Cl_2 ir lėtai pridedama trimetilaluminio (15,2 ml 2,0 M tirpalo heptane). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min., po to pridedama 1-(4-metoksifenil)-5-karboetoksitetrazolo (1,50 g, 6,04 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 18 val. Mišinys atsargiai skaldomas 0,1 N vandenine 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 (10 % EtOAc/ CH_2Cl_2) gaunama 1,20 g norimo produkto (39 %). MS(ESI) 507,0 (M+H)⁺.

1-(4-Metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-

tetrazolas: 1-(4-Metoksifenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-tetrazolas (1,20 g, 2,37 mmol) ištirpinamas 10 ml TFA. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 1 val. TFA nugarinama vakuume. Išgryninus negryną medžiagą atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunama 0,12 g norimo produkto (11 %). MS(ESI) 451,0 (M+H)⁺.

38 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksi-3-chlor)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką vietoj fenilhidrazino naudojant 4-metoksi-3-chlorfenilhidrazino·HCl. Gaunamas 3-metil-1-(4-metoksi-3-chlor)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 497,1050, rasta: 497,1045.

39 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-trifluormetoksi)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką vietoj fenilhidrazino naudojant 4-trifluormetoksifenilhidrazino·HCl. Gaunamas 3-metil-1-(4-trifluormetoksi)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 517,1170, rasta: 517,1176.

40 PAVYZDYS

1-(3-Bromfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką vietoj fenilhidrazino naudojant 3-bromfenilhidrazino·HCl. Gaunamas 1-(3-bromfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 511,043949, rasta: 511,043295.

41 PAVYZDYS

1-(3-Jodfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj fenilhidrazino naudojant 3-jodfenilhidrazino·HCl. Gaunamas 1-(3-jodfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 559,030090, rasta: 559,027878.

42 PAVYZDYS

1-(3,4-Metilendioksanfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką vietoj fenilhidrazino naudojant 3,4-metilendioksanfenilhidrazino-HCl. Gaunamas 1-(3,4-metilendioksanfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 477,123267, rasta: 477,124553.

43 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-hidroksimetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilidas

1-(4-Metoksifenil)-3-hidroksimetilen-1H-pirazol-5-etilkarboksilatas: Į 1-(4-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-etilkarboksilato (1,58 g, 7,1 mmol) tirpalą CCl₄ (250 ml) pridedama NBS (1,5 g, 8,5 mmol) ir benzoilo peroksido (73 mg, 4 mmol), mišinys degazuojamas, po to prisotinamas azotu. Pavirinus mišinį su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 18 val., atvėsinama iki kambario temperatūros, praskiedžiama CH₂Cl₂ (100 ml), plaunama 10 % NaOH (20 ml x 3), vandeniu (20 ml x 3) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 2), ir džiovinama MgSO₄. Nufiltravus ir sukonzentravus gaunamas negrynas bromidas (2,4 g). Į šio negryno bromido tirpalą vandeniniame DMSO (75 %, 40 ml) pridedama Cu₂O (1,5 g, 10,5 mmol), ir mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val. Mišinys nufiltruojamas Cu₂O pertekliui pašalinti ir filtratas ekstrahuojamas etilo eteriu. Eterio sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5) ir džiovinamas MgSO₄. Nufiltravus ir sukonzentravus, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant EtOAc-CH₂Cl₂ (1:1), gaunamas 1-(4-metoksifenil)-3-hidroksimetilen-1H-pirazol-5-etilkarboksilatas (1,5 g, 81 %). MSGMS (M+H)⁺ m/z: 277.

1-(4-Metoksifenil)-3-hidroksimetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilidas: Į 4-(4'-pirolidinonkarbonil)anilino (390 mg, 2,05 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama AlMe₃ (2M heksanuose, 3 mmol). Pamaišius mišinį kambario temperatūroje 15 min., į jį supilamas 1-(4-

metoksifenil)-3-hidroksilmetilen-1H-pirazol-5-etilkarboksilato (560 mg, 2,05 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (5 ml), ir gautas mišinys maišomas per naktį. Mišinys skaldomas vandeniu (5 ml) ir nufiltruojamas per celito sluoksnį $\text{Al}(\text{OH})_3$ pašalinti. Filtratas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, ir džiovinamas MgSO_4 . Nufiltravus, sukcentravus ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$, gaunamas 1-(4-metoksifenil)-3-hidroksilmetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilidas (570 mg, 67 % išeiga). ESMS $(\text{M}+\text{Na})^+$ m/z: 443. DSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ išskaičiuota m/z: 420,1798, rasta 420,1771.

44 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilidas

Į 1-(4-metoksifenil)-3-hidroksilmetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido (140 mg, 0,33 mmol) tirpalą THF (20 ml) pridedama MnO_2 (435 mg, 15 ekv.), ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 val. Mišinys nufiltruojamas MnO_2 pertekliui pašalinti, ir sukcentravus filtratą, beveik kiekybine išeiga gaunamas 1-(4-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilidas, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 419.

45 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilid-3-pirazolkarboksirūgštis

Į AgNO_3 (34 mg, 0,2 mmol) tirpalą H_2O (0,5 ml) pridedama NaOH (16 mg, 0,4 mmol), po to 0 °C temperatūroje supilamas 1-(4-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilido (42 mg, 0,1 mmol) tirpalas MeOH (0,5 ml). Pamašius gautą mišinį kambario temperatūroje 30 min., mišinys atsargiai parūgštinamas konc. HCl (35 μl) iki pH ~2, ir sukcentravus gaunama liekana, kurią išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunama 1-(4-metoksifenil)-5-(4'-

pirolidinokarbonil)anilid-3-pirazol-karboksirūgštis (25 mg, 58 %). ESMS $(M+Na)^+$ m/z: 456,9.

46 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilidas

Į 1-(4-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido (42 mg, 0,1 mmol) tirpalą MeOH (1 ml) pridedama KCN (7,8 mg, 0,12 mmol), HOAc (7,2 mg, 0,12 mmol) ir MnO₂ (120 mg, 0,83 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. Mišinys praskiedžiamas EtOAc (50 ml), plaunamas vandeniu (10 ml x 3) ir sočiu NaCl tirpalu, ir džiovinamas MgSO₄. Tirpalas nufiltruojamas, sukonzentruojamas ir išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant EtOAc, gaunamas 1-(4-metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilidas (38 mg, 85 % išeiga). ESMS $(M+Na)^+$ m/z: 471.

47 PAVYZDYS

1-(4'-Chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj fenilhidrazino naudojant 4-chlorfenilhidrazino·HCl. Gaunamas 1-(4'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas; DSGMS $(M+H)^+$ išskaičiuota m/z: 467,094465, rasta: 467,093532.

48 PAVYZDYS

1-(4'-Chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1-piridil-1'-fenil]-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj fenilhidrazino naudojant 4-chlorfenilhidrazino-HCl ir kopuliavimo stadijoje naudojant 2-amino-5-(2-N-t-butilaminosulfonilfenil)piridiną. Gaunamas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota: 468,089714, rasta: 468,088873.

49 PAVYZDYS

1-(3',4'-Dichlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj fenilhidrazino naudojant 3,4-dichlorfenilhidrazino-HCl. Gaunamas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota: 501,055493, rasta: 501,053920.

50 PAVYZDYS

1-(3'-Chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamidas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką vietoj fenilhidrazino naudojant 3-chlorfenilhidrazino-HCl. Gaunamas norimas produktas; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota: 467,0944465, rasta: 467,091517.

51 PAVYZDYS

2-Amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-tiazolas

2-Amino-4-fenil-5-karboetoksitiazolas: Į etilo 3-fenil-3-oksopropionato (5,0 g, 26,0 mmol) tirpalą 100 ml acetonitrilo pridedama hidroksi(toziloksi)-jodbenzeno (11,2 g, 28,6 mmol). Gauta suspensija maišoma 65 °C temperatūroje 1 val.; per šį laiką reakcijos mišinys virsta homogeniniu tirpalu. Pridedama tiokarbamido (2,2 g, 28,6 mmol) ir maišymas tęsiamas 65 °C

temperatūroje 2 val. Mišinys atvėsinaamas ir sukonzentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate, plaunama sočiu vandeniniu Na_2CO_3 ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4) ir sukonzentruojama. Liekana trinama su etilo eteriu ir gaunama 4,9 g (70 %) norimo junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 5,98 (pl.s, 2H), 4,18 (kv, 2H), 1,22 (t, 3H).

2-Amino-4-fenil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil)tiazolas: Į (2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (0,68 g, 2,22 mmol) tirpalą 15 ml metileno chlorido 25 °C temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (3,3 ml 2,0 M tirpalo toluene, 6,68 mmol). Gautas tirpalas maišomas tol, kol nebepastebima dujų išsiskyrimo (~15 min.). Į šį tirpalą pridedama 2-amino-4-fenil-5-karboetoksitiazolo (0,30 g, 1,11 mmol) 5 ml metileno chlorido. Gautas tirpalas maišomas 40 °C temperatūroje 16 val., po to atvėsinaamas iki 25 °C ir skaldomas pilant sotų vandeninį NH_4Cl . Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas 10 % vand. HCl , sočiu vand. NaHCO_3 ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 heksanais/etilacetatu), gaunama 0,3 g (54 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MS (ESI) 507,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-Amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil)-tiazolas: 2-Amino-4-fenil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil)tiazolo (80 mg, 0,16 mmol) tirpalas 3 ml trifluoracto rūgšties maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 min., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 50 mg (71 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MS (ESI) 451,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

**2-Chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-
tiazolas**

2-Chlor-4-fenil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-

karbonil]tiazolas: Į vario(II) chlorido (54 mg, 0,4 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama tret-butilnitrito (42 mg, 0,4 mmol). Mišinys sušildomas iki 80 °C ir tada pridedama 2-amino-4-fenil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo (200 mg, 0,4 mmol). Maišymas 80 °C temperatūroje tęsiamas 1 val.; per šį laiką nustoja skirtis dujos. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 10 % vand. HCl, sočiu vand. NaHCO₃, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 0,2 g (95 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MS (ESI) 526,1/528,0 (M+H)⁺.

2-Chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-

tiazolas: 2-Chlor-4-fenil-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-karbonil]tiazolo (100 mg, 0,19 mmol) tirpalas 5 ml trifluoracto rūgšties maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 min., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 50 mg (56 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MS (ESI) 469,9/471,9 (M+H)⁺.

53 PAVYZDYS

**2-Amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-
aminokarbonil]-tiazolas**

Metilo 3-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-3-oksopropionatas: Į natrio hidrido (1,1 g 60 % suspensijos mineralinėje alyvoje, perplauta heksanu, 27,6 mmol) suspensiją 50 ml tetrahidrofurano pridedama dimetilkarbonato (2,3 ml, 27,6 mmol) ir 3'-brom-4'-fluoracetofenono (3,0 g, 13,8 mmol). Gauta suspensija maišoma 65 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinama iki kambario

temperatūros. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 3:1 heksanu/etilacetatu) ir gaunama 1,0 g (26 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) (keto-tautomero duomenys) δ 8,15 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

2-Amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-karbometoksitiazolas: Pagal 51 pavyzdyje aprašytą metodiką metilo 3-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-3-oksopropionatas (1,0 g, 3,66 mmol) paverčiamas į 0,6 g (50 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,97 (m, 1H), 7,90 (pl.s, 2H), 7,68 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

2-Amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas: Pagal 51 pavyzdyje aprašytas metodikas 2-amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-karbometoksitiazolas (0,25 g, 0,75 mmol) paverčiamas norimu junginiu, kuris po gryninimo HPLC metodu yra balti milteliai. ^1H BMR (CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,18 (s, 2H). MS (ESI) 546,9/548,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

54 PAVYZDYS

2-Amino-4-[4-fluorfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

Pagal 51 pavyzdyje aprašytas metodikas 4'-fluoracetofenonas paverčiamas norimu junginiu - 2-amino-4-[4-fluorfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolu. ^1H BMR (CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 4H). MS (ESI) 468,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

55 PAVYZDYS

2-Amino-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

Pagal 51 pavyzdyje aprašytas metodikas 3'-bromacetofenonas paverčiamas norimu junginiu - 2-amino-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolu. ^1H BMR (CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 6H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,18 (pl.s, 2H), 5,4 (pl.s, 2H). MS (ESI) 528,8/530,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

56 PAVYZDYS

2-Chlor-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas

Pagal 52 pavyzdyje aprašytas metodikas 2-amino-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolas paverčiamas norimu junginiu - 2-chlor-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolu. MS (ESI) 547,9/549,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

57 PAVYZDYS

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)pirazol-5-karboksamidas

Etil-N-(4-metoksifenil)glicinas: Į 15,00 g (122 mmol) p-anizidino tirpalą 100 ml DMF N_2 atmosferoje pridedama 23,5 g (141 mmol) etilbromacetato ir 14,95 g (141 mmol) bevandenio natrio karbonato. Mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 16 val., po to atvėšinamas iki kambario temperatūros. Įpilama vandens (500 ml), ir mišinys intensyviai maišomas tol, kol susidaro nuosėdos. Kietą medžiagą nufiltruojama, perplaunama 100 ml vandens ir išdžiovinus vakuume gaunama 19,59 g (88 %) norimo produkto, kuris yra pilka kietą medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3): δ 6,81 (d, J = 8,8, 2H), 6,579 (d, J = 8,8, 2H), 4,24 (kv, J = 7,0, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0, 1H).

***N*-(4-Metoksifenil)glicinas:** Į 19,59 g (108 mmol) etil-*N*-(4-metoksifenil)glicino tirpalą 100 ml THF N_2 atmosferoje pridedama 5,44 g (130 mmol) ličio hidroksido monohidrato 25 ml vandens. Po 15 val. mišinys nugarinamas vakuume iki $\frac{1}{2}$ jo pradinio tūrio, po to parūgštinamas koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi iki pH 3, ir susidaro nuosėdos. Kietą medžiagą nufiltruojama, perplaunama 100 ml vandens, po to išdžiovinus vakuume gaunama 9,92 g (51 %) norimo junginio, kuris yra nevisai balta kietą medžiaga. 1H BMR ($CDCl_3$): δ 6,68 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,49 (d, $J = 8,8$, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,49 (pl.s, 2H).

***N*-(4-Metoksifenil)-*N*-nitrozoglicinas:** Į *N*-(4-metoksifenil)glicino (9,92 g, 54,7 mmol) suspensiją 50 ml vandens N_2 atmosferoje pridedama natrio nitrito (3,97 g, 57,5 mmol) 10 ml vandens. Mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol pasidaro skaidrus (apie 6 val.). Tirpalas parūgštinamas koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi iki pH 3, ir susidaro nuosėdos. Kietą medžiagą nufiltruojama, perplaunama 50 ml vandens, po to išdžiovinus vakuume gaunama 11,50 g (100 %) norimo junginio, kuris yra balta kietą medžiaga. 1H BMR ($CDCl_3$): δ 7,17 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,70 (d, $J = 8,8$, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,29 (pl.s, 2H).

***N*-(4-Metoksifenil)-4-oksi-1,2,3-oksadiazolas:** *N*-(4-metoksifenil)-*N*-nitrozoglicinas (11,50 g, 54,7 mmol) ištirpinamas 100 ml acto rūgšties anhidrido ir šildomas 70 °C temperatūroje 14 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, po to supilamas į 300 ml ledinio vandens. Pamašius 30 min., kad suskiltų acto rūgšties anhidrido perteklius, reakcijos mišinys nufiltruojamas ir gaunama 10,50 g (100 %) skaidrios tirštos alyvos. 1H BMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, $J = 9,2$, 2H), 7,08 (d, $J = 9,2$, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). MS (NH_3 -Cl) m/z 193,3 ($M+H$)⁺.

1-(3-Cianofenil)-4-oksi-5-metiltio-1,2,3-oksadiazolas: *N*-(4-Metoksifenil)-4-oksi-1,2,3-oksadiazolas (2,03 g, 10,6 mmol) ištirpinamas 26 ml sauso DMSO

ir atšaldoma iki 0 °C. Labai lėtai N₂ atmosferoje žemiau skysčio paviršiaus švirkštu suleidžiamas acetilo chloridas (1,66 g, 21,1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 100 ml Et₂O ir plaunamas du kartus po 25 ml sotos vandens NaHCO₃, po to tris kartus po 25 ml vandens DMSO pašalinti. Organinis ekstraktas džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentravus vakuume gaunama 1,83 g raudonos kietos medžiagos, kuri naudojama be papildomo gryninimo. MS (NH₃-Cl) m/z 239,2 (M+H)⁺.

Metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksilatas: Negrynintas 1-(4-metoksifenil)-4-oksi-5-metiltio-1,2,3-oksadiazolas (1,83 g, 7,68 mmol) ir metilprópiolatas (6,45 g, 76,8 mmol) ištirpinami 10 ml CH₂Cl₂ ir kvarcinis reakcijos indas prapučiamas N₂. Reakcijos mišinys apspinduliojamas Rayonet RPR-100 fotocheminiame reaktoriuje 14 val. Negrynas produktas sukonzentruojamas vakuume, po to chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant 20 % EtOAc/heksanais, ir gaunama 1,06 g (49 %) geltonos kietos medžiagos. ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,33 (d, J = 8,8, 2H), 6,95 (d, J = 8,8, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS (NH₃-Cl) m/z 279,2 (M+H)⁺.

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksamidas: Į 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilą (215 mg, 0,71 mmol) CH₂Cl₂ (5 ml) pridedama trimetilaliuminio (1,4 ml, 2,0 M heptane, 2,8 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 75 minutes, supilamas metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksilato (197 mg, 0,71 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (2 ml), ir gautas tirpalas maišomas 70 val. Reakcijos mišinys skaldomas atsargiai lašinant 1M HCl, praskiedžiamas H₂O ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (30-40 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (357 mg, 92 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,14 (d, 1H, J = 7,7), 7,50 (m, 9H), 7,27

(m, 1H), 7,01 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,83 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

***N*-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksamidas:** N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksamidas (328 mg, 0,60 mmol) maišomas TFA (5 ml) 17 val. Tirpiklis nugarinamas ir negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (50 % EtOAc/heksanuose); gaunama geltona kieta medžiaga (267 mg, 91 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 10,62 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J = 7,7$, $J' = 1,5$), 7,62 (d, 2H, $J = 8,8$), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,22 (s, 2H), 6,98 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

58 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-pirazol-5-karboksamidas

2-Metiltiofenilboro rūgštis: 2-Bromtioanizolas (29,0 g, 143 mmol) ištirpinamas sausame THF (400 ml) ir atšaldomas iki $-75\text{ }^\circ\text{C}$. Per 50 min. pridedama n-BuLi (62,0 ml, 2,5 M heksane, 155 mmol). Pamašius 25 minutes, per 35 minutes 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 sukonzentruojamas maždaug iki pusės jo pradinio tūrio. Koncentruotas tirpalas paskirstomas tarp Et_2O ir vandens. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas 2M NaOH, kuris po to parūgštinamas 6M HCl ir ekstrahuojamas vėl kelis kartus Et_2O . Šie Et_2O ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , nufiltruojami ir nugarinus gaunama rusva kieta medžiaga (20,4 g, 85 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,01 (dd, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,4$), 7,53 (dd, 1H, $J = 7,7$, $J' = 1,1$), 7,43 (td, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,8$), 7,34 (td, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,5$), 6,22 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

2-[Bis(tret-butoksikarbonil)amino]-5-brompirimidinas: 2-amino-5-brompirimidiną (10,0 g, 57 mmol) sausame THF (500 ml) 0 °C temperatūroje per 2 kartus pridedama natrio hidrido (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. Sukoncentruotas mišinys praskiedžiamas EtOAc ir ekstrahuojamas vandeniu. Sumaišyti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami etilacetatu. 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 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,78 (s, 2H), 1,47 (s, 18H).

2-[Bis(tret-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)pirimidinas: 2-[Bis(tret-butoksikarbonil)amino]-5-brompirimidinas (2,00 g, 5,3 mmol) ištirpinamas benzene (130 ml). Pridedama 2-metiltiofenilboro rūgštis (2,24 g, 13,3 mmol), vand. 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), ir iš gauto mišinio pirmiausia ištraukiamas oras, prapučiama argonu, po to 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 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,81 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

2-[Bis(tret-butoksikarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidinas: 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 (5,49 g) tirpalas, praskiedžiant iki 27 ml vandeniu. Dalis šio tirpalo (17 ml, 5,6 mmol) atskiriama ir sočiu Na_3PO_4 tirpalu (4,7 ml) nustatomas pH 4,2. Šis mišinys supilamas į reakciją ir maišoma 23 val.

kambario temperatūroje. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas CHCl_3 . Organiniai ekstraktai 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, $J = 7,6$, $J' = 1,4$), 7,72 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,4$), 2,76 (s, 3H), 1,50 (s, 18H).

2-Amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidino hidrochloridas: 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 + keletas lašų MeOD): δ 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H, $J = 7,7$, $J' = 1,8$), 7,77 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, $J = 7,4$, $J' = 1,5$), 2,9476 (s, 3H).

Metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metilsulfonilpirazol-5-karboksilatas: Į metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-pirazol-5-karboksilatą (434 mg, 1,6 mmol) CH_2Cl_2 (40 ml) pridedama m-CPBA (1,18 g, 57-86 %, 3,9 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 24 val. Dar pridedama m-CPBA (600 mg, 57-86 %, 1,9 mmol) ir maišoma 2,5 dienos. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas sočiu Na_2SO_4 ir sočiu NaHCO_3 . Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (40 % EtOAc /heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (416 mg, 86 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

1-(4-Metoksifenil)-3-metilsulfonilpirazol-5-karboksirūgštis: Į metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metilsulfonil-pirazol-5-karboksilato (272 mg, 0,88 mmol) suspensiją MeOH (10 ml) pridedama ličio hidroksido tirpalo (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 17 val. Gautas mišinys sukonzentruojamas ir paskirstomas tarp EtOAc ir H_2O . Organinis ekstraktas

išpilamas, o vandeninis ekstraktas parūgštinamas 1M HCl ir ekstrahuojamas du kartus EtOAc. Šios ekstrakcijos organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami Na_2SO_4 , nufiltruojami ir nugarinus gaunamas produktas (266 mg). ^1H BMR (CDCl_3 + keletas lašų MeOD): δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, $J = 9,2$), 6,96 (d, 2H, $J = 9,2$), 3,86 (s, 3H), 3,25 (s, 3H).

1-(4-Metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-pirazol-5-karboksamidas: | 1-(4-metoksifenil)-3-metilsulfonilpirazol-5-karboksirūgštis (262 mg, 0,88 mmol) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (5 ml) kambario temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (120 μl , 1,4 mmol) ir sauso DMF (2 lašai) ir maišoma N_2 atmosferoje 2 val. Gautas tirpalas nugarinamas ir liekana trumpai palaikoma giliame vakuume, po to vėl ištirpinama CH_2Cl_2 (2 ml). Per keletą minučių šis tirpalas supilamas į 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidino hidrochlorido (253 mg, 0,89 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (270 mg, 2,2 mmol) mišinį CH_2Cl_2 (3 ml). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 23 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 , ekstrahuojamas H_2O , džiovinamas Na_2SO_4 , nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (75-100 % EtOAc/heksanuose) ir gaunama negryna balta medžiaga, kuri ištirpinama toluene ir nufiltravus gaunamas grynas produktas (191 mg, 41 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,65 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,0$), 7,71 (m, 2H), 7,47 (d, 2H, $J = 8,8$), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, $J = 6,6$), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$), 3,85 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

59 PAVYZDYS

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamidas

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: | 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilą (142 mg, 0,47 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama trimetilaliuminio (930 μl , 2,0 M heptane, 1,86 mmol). Pamašius kambario

temperatūroje N_2 atmosferoje 60 min., supilamas metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metilsulfonil-pirazol-5-karboksilato (145 mg, 0,47 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (2 ml), ir gautas tirpalas maišomas 51 val. Reakcijos mišinys skaldomas atsargiai lašinant 0,1M HCl, praskiedžiamas H_2O ir ekstrahuojamas du kartus CH_2Cl_2 . Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , nufiltruojamas ir nugarinus gaunamas norimas produktas (277 mg, 100 %). 1H BMR ($CDCl_3$): δ 8,21 (pl, 1H), 8,16 (dd, 1H, $J = 7,6$, $J' = 1,1$), 7,57 (m, 3H), 7,46 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-

1H-pirazol-5-karboksamidas: N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)pirazol-5-karboksamidas (274 mg, 0,47 mmol) maišomas TFA (5 ml) 74 val. Tirpiklis nugarinamas. Negrynas produktas perkristalinamas iš $CHCl_3$ ir gaunama balta kieta medžiaga (236 mg, 95 %). 1H BMR ($CDCl_3$ + keletas lašų MeOD): δ 8,13 (d, 1H, $J = 7,7$), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$), 7,59 (t, 1H, $J = 6,3$), 7,46 (m, 6H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,5$), 7,00 (d, 2H, $J = 9,2$), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

60 PAVYZDYS

N-(4-Benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamidas

1-(4-Metoksifenil)-3-metiltio-1H-pirazol-5-karboksirūgštis: 1 metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-1H-pirazol-5-karboksilato (840 mg, 3,0 mmol) suspensiją MeOH (30 ml) pridėdama ličio hidroksido tirpalo (4,5 ml, 1,0 M, 4,5 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 21 val. Gautas mišinys sukonzentruojamas ir paskirstomas tarp EtOAc ir H_2O . Organinis sluoksnis pašalinamas, o vandeninis ekstraktas parūgštinamas 1M HCl ir ekstrahuojamas du kartus EtOAc. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , nufiltruojami ir nugarinus gaunamas grynas produktas (784 mg, 98

%). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,33 (d, 2H, $J = 8,4$), 6,97 (s, 1H), 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

N-(4-Benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-

karboksamidas: Į 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (275 mg, 1,0 mmol) sausame CH_2Cl_2 (8 ml) kambario temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (140 μl , 1,6 mmol) ir sauso DMF (2 lašai) ir maišoma N_2 atmosferoje 100 min. Gautas tirpalas nugarinamas ir liekana trumpai palaikoma giliame vakuume, po to vėl ištirpinama CH_2Cl_2 (8 ml). Pridedama (4-aminobenzoil)pirolidino (198 mg, 1,0 mmol), po to 4-dimetilaminopiridino (190 mg, 1,6 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 17 val., praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir ekstrahuojamas H_2O . Vandeninis ekstraktas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 , sumaišyti organiniai ekstraktai ekstrahuojami sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (75-100 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (464 mg, 100 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,91 (pl., 1H), 7,44 (s, 4H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,97 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,83 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,42 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,57 (s, 3H), 1,91 (m, 4H).

61 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamidas

1-(4-Metoksifenil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamidas: Į 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidino hidrochloridą (208 mg, 0,73 mmol) CH_2Cl_2 (5 ml) pridedama trimetilaliuminio (1,5 ml, 2,0 M heptane, 3,0 mmol). Pamašius kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 75 min., supilamas metilo 1-(4-metoksifenil)-3-metiltio-1H-pirazol-5-karboksilato (203 mg, 0,73 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (2 ml), ir gautas tirpalas maišomas 70 val. Reakcijos mišinys skaldomas atsargiai lašinant 1M HCl,

praskiedžiamas 1M HCl ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (50-100 % EtOAc/heksanuose) ir gaunamas norimas produktas (101 mg, 28 %). Ši medžiaga sumaišoma su 19 mg medžiagos iš kitos reakcijos ir gryninama preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (30-100% MeCN/H₂O/0,05 % TFA); gaunami balti milteliai (111 mg). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,67 (s, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 7,3), 7,71 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 9,1), 7,33 (d, 1H, J = 8,4), 6,96 (d, 2H, J = 9,2), 6,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

62 PAVYZDYS

N-(4-Benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamidas

N-(4-Benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: N-(4-Benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamidas (200 mg, 0,46 mmol) ištirpinamas MeOH (6 ml). Pridedama oksono (561 mg, 0,91 mmol) tirpalo vandenyje (3 ml), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje Ar atmosferoje 17 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas H₂O ir ekstrahuojamas du kartus CHCl₃. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami Na₂SO₄, nufiltruojami ir nugarinami. Negrynas produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-70% MeCN/H₂O/0,05 % TFA), ir gaunami balti milteliai (200 mg, 93 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (m, 6H), 6,95 (d, 2H, J = 8,8), 3,84 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 6,6), 3,41 (t, 2H, J = 6,2), 3,28 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

63 PAVYZDYS

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas

Etilo 3-(brommetil)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksilatas ir etilo 3-

(dibrommetil)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksilatas: Etilo 1-(4-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-karboksilatas (2,00 g, 7,83 mmol) ištirpinamas 30 ml CCl_4 ir pridedama N-bromsukcinimido (3,06 g, 17,2 mmol) ir benzoilperoksido (0,02 g, 0,08 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 48 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Sukcinimidas nufiltruojamas, ir nugarinamas tirpiklis. Reakcijos mišinys chromatografuojamas per silikagelį (20 % EtOAc/heksanuose), ir gaunama 0,94 g (36 %) monobromido. ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,34 (d, J = 8,8, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (kv, J = 7,0, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0, 3H). Taip pat išskiriamas ir dibromidas (0,34 g, 10 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,34 (d, J = 9,1, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,1, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,26 (kv, J = 7,0, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,0, 3H).

1-(4-Metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis: Etilo 3-(brommetil)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (0,50 g, 1,47 mmol) ištirpinamas 12 ml 0,5 M NaOMe metanolyje ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 14 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas ir nugarinamas iki 1/10 jo pradinio tūrio. Šis reakcijos mišinys ištirpinamas 20 ml vandens ir ekstrahuojamas EtOAc. Vandeninis mišinys parūgštinaamas 1N HCl ir išekstrahuojamas EtOAc gaunama 0,236 g (61 %) norimo produkto. Pirmajame EtOAc ekstrakte rastas etilo ir metilo esterių mišinys (~ 0,05 g). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,32 (d, J = 8,8, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-

(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: 1-(4-metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (236 mg, 0,90 mmol) sausame CH_2Cl_2 (5 ml) kambario temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (460 mg, 3,6 mmol) ir sauso DMF (2 lašai), ir maišoma N_2 atmosferoje 2 val. Gautas tirpalas nugarinamas ir liekana trumpai palaikoma giliame vakuume, po to vėl ištirpinama CH_2Cl_2 (2 ml). Per keletą minučių šis tirpalas supilamas į 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilo (288 mg, 0,945 mmol) tirpalą 5 ml

CH₂Cl₂. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 23 val., praskiedžiamas CH₂Cl₂, ekstrahuojamas H₂O, džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (30 % EtOAc/heksanuose) ir gaunama balta kieta medžiaga (110 mg, 22 %). MS (ESI) m/z 571,0 (M+Na)⁺.

***N*-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas:** N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas (110 mg, 0,20 mmol) ištirpinamas 5 ml TFA ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, o produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-90% MeCN/H₂O/0,05 % TFA), ir gaunami balti milteliai (94 mg, 95 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, J = 8,1, 1H), 7,73 (pl.s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 7,32 (d, J = 7,3, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,2, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (pl.s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), DSGMS m/z 493,1546 (M+H)⁺.

64 PAVYZDYS

***N*-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-karbometoksi-1H-pirazol-5-karboksamidas**

3-Formil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis: Etilo 3-(dibrommetil)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (0,34 g, 0,813 mmol) ištirpinamas 2 ml THF, ličio hidroksidas (34 mg, 0,816 mmol) taip pat ištirpinamas 0,5 ml vandens ir supilamas į metanolinį tirpalą. Pamaišius kambario temperatūroje 16 val., tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama 10 ml vandens, parūgštinama 1N HCl, ir išekstrahavus EtOAc ir nugarinus gaunama 66 mg (33 %) norimo produkto. ¹H BMR (CDCl₃): δ 10,06 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,1, 2H), 7,01 (d, J = 9,1, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-3-formil-1-(4-metoksifenil)-1H-

pirazol-5-karboksamidas: 3-formil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (66 mg, 0,25 mmol) sausame CH₂Cl₂ (2 ml) kambario temperatūroje pridedama oksalilo chlorido (20 µl, 0,25 mmol) ir sauso DMF (2 lašai) ir maišoma N₂ atmosferoje 2 val. Gautas tirpalas nugarinamas ir liekana trumpai palaikoma giliame vakuume, po to vėl ištirpinama CH₂Cl₂ (2 ml). Per keletą minučių šis tirpalas supilamas į 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilo (51 mg, 0,17 mmol) tirpalą 2 ml CH₂Cl₂. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 23 val., praskiedžiamas CH₂Cl₂, ekstrahuojamas H₂O, džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (30 % EtOAc/heksanuose) ir gaunama balta kieta medžiaga (16,2 mg, 11 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 10,09 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1, 1H), 7,77 (pl.s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,49 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,8, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (pl.s, 1H), 1,02 (s, 9H).

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-3-karbometoksi-1-(4-

metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-3-formil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksamidas (16,2 mg, 0,03 mmol), KCN (6,9 mg, 0,11 mmol), mangano dioksidas (aktyvuotas) (100 mg) ir acto rūgštis (1,7 µl, 0,03 mmol) ištirpinami/suspenduojami 1 ml metanolio ir maišomi kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir nugarinus gaunama 14 mg (82 %) norimo produkto. ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 8,1, 1H), 7,67 (pl.s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,8, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-3-karbometoksi-1-(4-metoksifenil)-1H-

pirazol-5-karboksamidas: N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-3-karbometoksi-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksamidas (14 mg, 0,02 mmol) ištirpinamas 2 ml TFA ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18

atvirkštinių fazių kolonėlę (10-90% MeCN/H₂O/0,05 % TFA), ir gaunami balti milteliai (9 mg, 81 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 8,1, 1H), 7,67 (pl.s, 1H), 7,50 (m, 11H), 7,31 (d, J = 7,0, 1H), 7,00 (d, J = 8,8, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,20 (pl.s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), DSGMS m/z 507,1260 (M+H)⁺.

65 PAVYZDYS

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas

Etilo 1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas:

Etilo 3-(brommetil)-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (0,4440 g, 1,31 mmol) ištirpinamas 10 ml THF su kalio tiometoksidu (0,248 g, 2,88 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 14 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas ir nugarinamas iki 1/10 jo pradinio tūrio. Šis reakcijos mišinys ištirpinamas 20 ml vandens, ekstrahuojamas EtOAc ir po oksidinamo ore 24 val. gaunama 0,358 g negryno mišinio. Produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-90% MeCN/H₂O/0,05 % TFA), ir gaunamas norimas produktas, kuris yra balti milteliai (47 mg, 11 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,32 (d, J = 8,8, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,8, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25 (kv, J = 7,1, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1, 3H).

N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-

(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: Į 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifen-4-ilą (50,6 mg, 0,166 mmol) CH₂Cl₂ (5 ml) pridedama trimetilaliuminio (0,41 ml, 2,0 M heptane, 0,83 mmol). Pamašius kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 75 min., supilamas etilo 1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilato (47 mg, 0,139 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (2 ml), ir gautas tirpalas maišomas 70 val. Reakcijos mišinys skaldomas atsargiai lašinant 1M HCl, praskiedžiamas H₂O ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, nufiltruojamas ir nugarinamas. Negrynas produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-90% MeCN/H₂O/0,05 % TFA), ir gaunamas

norimas produktas (80 mg, 100 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,76 (pl.s, 1H), 7,49 (m, 8H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

N-(2'-Aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil-metil)-1H-pirazol-5-karboksamidas: N-(2'-t-Butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksamidas (80 mg, 0,15 mmol) ištirpinamas 2 ml TFA ir maišomas kambario temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarinamas ir produktas gryninamas preparatine HPLC per C-18 atvirkštinių fazių kolonėlę (10-90% MeCN/ H_2O /0,05 % TFA), ir gaunami balti milteliai (47 mg, 58 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 8,1$, 1H), 8,06 (pl.s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,44 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (pl.s, 1H), 7,01 (d, $J = 9,1$, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (pl.s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). DSGMS m/z 541,1137 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

66 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)fenil)pirimidin-2-il)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)fenil)pirimidin-2-il)karboksamidas: Ši medžiaga pagaminama pagal 15 pavyzdyje aprašytas metodikas, išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenil)anilinas pakeičiamas 2-amino-5-(2-metansulfonil)fenil)-pirimidinu. Išgryninus HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; DSGMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ išskaičiuota m/z : 518,110986, rasta: 518,108715.

67 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-2-karbometoksirolidino)fenil)karboksamidas

***N*-(4-Nitrobenzoil)-2-karbometoksirolidinas:** Į 2-karbometoksirolidiną (d,l-prolino metilo esteris, 1,64 g, 12,7 mmol) su piridinu (10,1 g, 12,7 mmol) CH₂Cl₂ (100 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas 4-nitrobenzoilchloridas (2,36 g, 12,7 mmol) CH₂Cl₂ (25 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir supilamas į sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojamą nuo 2:1 heksanas:EtOAc iki 1:2 heksanas:EtOAc gradientu. Išskiriama 1,3 g norimo junginio; MSGMS (M+H)⁺ m/z = 279.

***N*-(4-Aminobenzoil)-2-karbometoksirolidinas:** *N*-(4-Nitrobenzoil)-2-karbometoksirolidinas (0,54 g, 1,94 mmol) MeOH (50 ml) su 10 % Pd-C (0,10 g) purtomas dujinio H₂ atmosferoje (345 kPa) 4 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per Celite[®] sluoksnėlį ir nugarinus gaunama 0,41 g šio anilino; MSGMS (M+H)⁺ m/z = 249.

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-2-karbometoksirolidino)fenil)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 19 pavyzdyje aprašytas metodikas, išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje vietoj 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridino yra naudojamas *N*-(4-aminobenzoil)-2-karbometoksirolidinas. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu. Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį, negrynas produktas gryninamas HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 46 °C, DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 462,190320, rasta: 462,188795.

68 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-aminopirolidino)fenil)karboksamidas

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-azido-

pirolidino)fenil)karboksamidas: Į 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-hidroksipirolidino)fenil)karboksamidą (pagamintą 21 pavyzdyje, 0,14 g, 0,33 mmol) su Et₃N (0,05 g, 0,5 mmol) CH₂Cl₂ pridedama metansulfonilchlorido (0,057 g, 0,05 mmol). Po 18 val. reakcija pasibaigia; mišinys nugarinamas, ištirpinamas EtOAc, plaunamas 1N HCl, džiovinamas ir nugarinamas. Gaunama 0,21 g metansulfonato; MSGMS (M-SO₂CH₃)⁺ m/z = 403.

Šis anksčiau pagamintas metansulfonatas (0,17 g, 0,35 mmol) ir natrio azidas (0,11 g, 1,76 mmol) DMF (10 ml) šildomi 60 °C temperatūroje 4 val. Į atšaldytą reakcijos mišinį pridedama sotaus NaCl tirpalo ir suspensija ekstrahuojama EtOAc (3x). Sumaišyti ekstraktai plaunami vandeniu (5x), džiovinami (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 0,10 g azido; MSGMS (M-N₂)⁺ m/z = 418.

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-amino-

pirolidino)fenil)karboksamidas: Šis anksčiau pagamintas azidas (0,10 g, 0,22 mmol) MeOH (20 ml) su 10 % Pd-C maišomas dujinio H₂ atmosferoje (101,3 kPa). Po 2 val. reakcijos mišinys prapučiamas N₂, nufiltruojamas per Celite[®] sluoksnėlį ir nugarinamas. Negrynas produktas gryninamas HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), ir gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 133,4 °C, DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 420,203565, rasta: 420,203373.

69 PAVYZDYS

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-metoksipirolidino)fenil)karboksamidas

4-(N-karboksil-3-metoksipirolidino)anilinas: Į 3-hidroksipirolidino hidrochlorido (1,63 g, 14,9 mmol) ir trietilamino (1,51 g, 14,9 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml) 0 °C temperatūroje supilamas p-nitrobenzoilchlorido

(2,5 g, 12,4 mmol) tirpalas dichlormetane (50 ml). Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir ši liekana ištirpinama etilacetate. Šis tirpalas plaunamas 1N vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas ir nugarinus gaunama 2,22 g produkto; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 237.

Į NaH (0,16 g 60 % suspensijos mineralinėje alyvoje, 6,89 mmol) suspensiją THF (30 ml) sulašinamas anksčiau pagaminto hidroksi-junginio (0,65 g, 2,75 mmol) tirpalas THF (10 ml). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ir pridedama metilo jodido (0,43 g, 3,03 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas Et₂O ir plaunamas 0,5 N NH₄Cl ir sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinamas ir nugarinus gaunamas metilo esteris (0,47 g); MSGMS (M+H)⁺ m/z: 251.

Šio metilo esterio (0,42 g, 1,68 mmol) tirpalas MeOH (50 ml) su 10 % Pd-C (0,05 g) maišomas dujinio H₂ atmosferoje (101,3 kPa) 3 val. Reakcijos mišinys prapučiamas N₂, nufiltruojamas per Celite[®] sluoksnėlį ir nugarinus gaunama 0,28 g norimo anilino; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 221.

3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-metoksi-pirolidino)fenil)karboksamidas: Šis junginys pagaminamas pagal 19 pavyzdyje aprašytas metodikas išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje vietoj 2-amino-5-(N-pirolidinokarbonil)piridino yra naudojamas 4-(N-karboksil-3-metoksi-pirolidino)anilinas. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu. Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį, negrynas produktas gryninamas HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), ir gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 40,2 °C, DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 434,195406, rasta: 434,194469.

70 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-aminosulfonil)fenil)piridin-2-il)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-aminosulfonil)-

fenil)piridin-2-il)karboksamidas: Ši medžiaga pagaminama pagal 15 pavyzdyje aprašytas metodikas išskyrus tai, kad kopuliavimo stadijoje vietoj 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenilanolino yra naudojamas 2-amino-5-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenilpiridinas. t-Butilsulfonamido grupė atskeliama virinant su grįžtamu šaldytuvu kopuliavimo produktą TFA 1 val. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 518,110986, rasta: 518,112930.

71 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-amidino)fenil)karboksamidas • TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-ciano)fenil)-

karboksamidas: Į 3-trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolą (15 pavyzdys, 0,6 g, 2,1 mmol) CH₂Cl₂ (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama oksalilo chlorido CH₂Cl₂ (2M tirpalas, 1,6 ml, 3,15 mmol), po to keletas lašų DMF. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir vakuumuojamas keletą valandų HCl pėdsakams pašalinti. Šis chloranhidridas sumaišomas su p-aminobenzonitrilu (0,3 g, 2,52 mmol) ir DMAP (0,77 g, 6,3 mmol) CH₂Cl₂ (40 ml) ir maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, po to paskirstomas tarp 1N HCl ir EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas ir nugarinus gaunama 0,79 g negryno produkto. Tolimesnis gryninimas atliekamas MPLC būdu per sparčiosios chromatografijos 200 g silikagelio kolonėlę, eliuuojant 3:1 heksanu:EtOAc ir renkant 25 ml frakcijas. 0,25 g norimo nitrilo gaunama iš 30-65 frakcijų; lyd. temp. 188,2 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 386,099081, rasta: 386,098101.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(O-metil)formimino)-fenil)karboksamidas • HCl: Per 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-ciano)fenil)-karboksamido (225 mg, 0,58 mmol) tirpalą sausame MeOAc (25 ml) ir sausame MeOH (5 ml) 0 °C temperatūroje leidžiama sauso dujinio HCl srovė tol, kol tirpalas įsisotina. Palaikius 18 val. 10 °C temperatūroje, sandariai uždaryta kolba atidaroma ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuumu. Liekana vėl nugarinama pridėjus sauso Et₂O, po to vakuumuojama keletą valandų HCl pėdsakams pašalinti.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-amidino)fenil)karboksamidas • TFA: Šis anksčiau pagamintas imidas (0,58 mmol) ištirpinamas sausame MeOH (10 ml) ir pridedama (NH₄)₂CO₃ (0,32 g, 3,33 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 232,5 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 404,133435, rasta: 404,132331.

72 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamidas • TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamidas • TFA: Anksčiau pagamintas 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(O-metil)formimino)-fenil)karboksamidas • HCl (71 pavyzdys, 0,58 mmol) ištirpinamas sausame MeOH (10 ml) ir pridedama pirolidino (0,12 g, 1,74 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd.

temp. 89,5 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 458,180385, rasta: 458,183032.

73 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)pirolo[3,4-d]pirazol-4,6-(1H,5H)-dionas

1,1,1-Trifluoracetaldehyd-N-(4-metoksifenil)hidrazonas: 1,1,1-Trifluoracetaldehido etilo pusiauacetalio (4,2 g, 34,17 mmol) ir 4-metoksifenilhidrazino·HCl (4,97 g, 28,48 mmol) mišinys EtOH (100 ml) pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu, ir po to, kai visi komponentai ištirpsta, atšaldomas iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir gaunama 5,34 g juodos alyvos, kuri naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta; MSGMS (M+H)⁺ m/z = 219,2.

1,1,1-Trifluoracetoilbromid-N-(4-metoksifenil)hidrazonas: Į šią juodą alyvą (0,87 g, 4 mmol) DMF (25 ml) 0 °C temperatūroje dalimis pridedama N-bromsukcinimido (0,72 g, 4 mmol). Reakcija pasibaigia per 2 val. (TLC, 3:1 heksanas:EtOAc). Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc. Ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (5x), džiovinami (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 0,69 g produkto, kuris yra juoda alyva. Ši medžiaga naudojama negryninta.

4-(2-N-t-Butilaminosulfonil)fenil)brommaleimidas: Į 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenil)aniliną (0,5 g, 1,65 mmol) THF (10 ml) pridedama brommaleino rūgšties anhidrido (0,29 g, 1,65 mmol). Po 1 val. tirpalas atšaldomas iki 0 °C temperatūros, pridedama N-metilmorfolino (0,2 g, 1,98 mmol), o po to izobutilchlorformiato (0,27 g, 1,98 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, ištirpinamas EtOAc, plaunamas 1N HCl, džiovinamas ir nugarinamas. Produktas gryninamas MPLC metodu, naudojant 200 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 3:1

heksanu:EtOAc; renkamos 25 ml frakcijos. Norimas produktas (0,39 g) išskiriamas iš 35-65 frakcijų; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 462,024890, rasta: 462,025783.

3-Trifluormetil-5-(N-(2'-N-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)pirolo[3,4-d]pirazol-4,6-(1H,5H)-dionas:

1,1,1-Trifluor-acetolbromid-N-(4-metoksifenil)hidrazono (0,68 g, 2,29 mmol) ir 4-(2-N-t-butilaminosulfonil)fenil)brommaleimido (0,2 g, 0,4 mmol) mišinys su Et₃N (0,35 g, 3,45 mmol) toluene virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc, plaunamas 1N HCl, džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 0,35 g negryno produkto. Šis produktas išskiriamas naudojant MPLC, eliuuojant negryną medžiagą iš sparčiosios chromatografijos silikagelio (200 g) kolonėlės 3:1 heksanu:EtOAc, renkant 25 ml frakcijas. Gryna medžiaga (0,15 g) išskiriama iš 33-58 frakcijų; lyd. temp. 196,1 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 653,165176, rasta: 653,166000.

3-Trifluormetil-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)pirolo[3,4-d]pirazol-4,6-(1H,5H)-dionas: Anksčiau gautas produktas (0,15 g, 0,25 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 1 val. Atšaldžius ir nugarinus reakcijos mišinį, gaunama 0,14 g negrynos medžiagos. Produktas išskiriamas naudojant MPLC, eliuuojant negryną medžiagą iš sparčiosios chromatografijos silikagelio (200 g) kolonėlės 2:1 heksanu:EtOAc, renkant 25 ml frakcijas. 55-90 frakcijos sumaišomos ir trinama su nedideliu kiekiu Et₂O. Gaunama 0,06 g grynos medžiagos; lyd. temp. 210,7 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 543,095002, rasta: 543,097942.

74 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamidas

IR 75 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidroksimetil-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-t-N-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamido ir 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidroksimetil-(N-(2'-N-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamido mišinio gavimas: Į NaBH₄ (0,096 g, 2,48 mmol) tirpalą MeOH (20 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas 3-trifluormetil-5-(N-(2'-N-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)pirolo[3,4-d]-pirazol-4,6-(1H,5H)-diono (0,37 g, 0,62 mmol) tirpalas AcCN (30 ml). Reakcija pasibaigia greičiau nei per 1 val. (TLC, 3:1 heksanas:EtOAc). Mišinys nugarinamas, ištirpinamas EtOAc ir plaunamas 1N HCl. Organinis sluoksnis džiovinamas ir nugarinus gaunamas norimų junginių mišinys (0,37 g). Šis mišinys išskirstomas MPLC metodu, naudojant 400 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę ir eliuuojant 2:1 heksanu:EtOAc; renkamos 25 ml eliuato frakcijos.

Iš 50-66 frakcijų išskiriamas 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-t-N-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamidas (0,15 g); DSGMS (M+Na)⁺ išskaičiuota m/z: 653,165761, rasta: 653,164400.

Iš 69-100 frakcijų išskiriamas 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidroksimetil-(N-(2'-t-N-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-karboksamidas (0,12 g); DSGMS (M+Na)⁺ išskaičiuota m/z: 625,170847, rasta: 625,169900.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamidas: Produktas iš 50-66 frakcijų (0,15 g) virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir nugarinus gaunama 0,14 g negrynos medžiagos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas 74 pavyzdžio junginio mėginys; lyd. temp. 233,3 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 575,121216, rasta: 575,120500.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidroksimetil-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))karboksamidas: Produktas iš 69-100 frakcijų (0,12 g) virinamas su grįžtamu šaldytuvu TFA 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir nugarinus gaunama 0,11 g negrynos medžiagos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas 75 pavyzdžio junginio mėginys; lyd. temp. 115,4 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 547,126302, rasta: 547,124400.

76 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor(4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamidas • TFA

3-Fluor-4-nitrobenzamidai: 3-Fluor-4-nitrobenzenkarboksirūgštis (5,0 g, 27 mmol) ir SOCl₂ (6,42 g, 54 mmol) su keliais lašais DMF benzene (100 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, po to išgryninimui keletą kartų nugarinama su Et₂O; išeiga 5,56 g.

Aukščiau pagamintas chloranhidridas ištirpinamas EtOAc (50 ml) ir 0 °C temperatūroje sulašinamas į EtOAc (50 ml) ir konc. NH₄OH (100 ml) bifazinį mišinį. Po 30 min. atskiriami sluoksniai, vandeninis sluoksnis prisotinamas NaCl ir ekstrahuojamas EtOAc. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami ir nugarinus gaunama 4,85 g benzamido; MSGMS/ES⁻ (M-H)⁻m/z = 182,9.

3-Fluor-4-aminobenzonitrilas: Į 0 °C temperatūros 3-fluor-4-nitrobenzamido (4,85 g, 25,4 mmol) ir Et₃N (5,34 g, 52,8 mmol) tirpalą EtOAc (150 ml) sulašinamas 1,1,1-trichloroacetilchlorido (5,28 g, 29,04 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (50 ml). Reakcija pasibaigia per 2 val. (TLC, 1:1 heksanas:EtOAc), po to plaunama 1N HCl, džiovinama (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 4,1 g atitinkamo nitrilo.

Šis 4-nitrobenzonitrilo darinys (4,1 g, 24,7 mmol) EtOH/vandenyje (80 ml/40 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu su geležies milteliais (8,3 g, 148 mmol) ir NH_4Cl (0,83 g, 15,3 mmol) 2 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir nugarinamas iki sausos liekanos. Liekana ištirpinama EtOAc, plaunama sočiu NaCl tirpalu ir išdžiovinus (MgSO_4) gaunama 2,68 g produkto; MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+ m/z = 137,0$. Šis produktas vėl gryninamas MPLC metodu per 360 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 3:1 heksanu:EtOAc; renkamos 25 ml frakcijos. Iš 128-195 frakcijų gaunama 1,32 g gryno produkto.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor-4-ciano)fenil)-

karboksamidas: Į 3-trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolą (15 pavyzdys, 1,13 g, 3,95 mmol) CH_2Cl_2 (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama oksalilo chlorido CH_2Cl_2 (2M tirpalas, 2,96 ml, 5,93 mmol), o po to keletas lašų DMF. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir keletą valandų vakuumuojamas HCl pėdsakams pašalinti.

Šis chloranhidridas sumaišomas su 3-fluor-4-aminobenzonitrilu (0,59 g, 4,35 mmol) ir DMAP (1,45 g, 11,85 mmol) CH_2Cl_2 (100 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, po to paskirstomas tarp 1N HCl ir EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas ir nugarinus gaunama 0,79 g negryno produkto. Papildomai gryninama MPLC metodu per 360 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 4:1 heksanu:EtOAc, renkant 25 ml frakcijas. Iš 91-133 frakcijų gaunama 0,83 g norimo nitrilo; lyd. temp. 160,6 °C, MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+ m/z = 405,0$.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor(4-(O-metil)-

formimino)fenil)karboksamidas • HCl: Per 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-ciano)fenil)karboksamido (0,83 g, 2,05 mmol) tirpalą sausame MeOAc (50 ml) ir sausame MeOH (10 ml) 0 °C temperatūroje leidžiama sauso dujinio HCl srovė tol, kol tirpalas įsisotina. Palaikius 18 val.

10 °C temperatūroje, sandariai užkimšta kolba atidaroma ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Po to liekana kelis kartus nugarinama su sausu Et₂O, ir keletą valandų vakuumuojama HCl pėdsakams pašalinti.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor-4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamidas • TFA: Prieš tai pagamintas 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor(4-(O-metil)formimino)-fenil)karboksamidas·HCl (2,05 mmol) ištirpinamas sausame MeOH (15 ml) ir pridedama pirolidino (0,44 g, 6,15 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 61,8 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 476,170963, rasta: 476,170693.

77 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-((2-propil)metilkarbamoil)imino)fenil)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-((2-propil)metilkarbamoil)imino)fenil)karboksamidas: Į 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamido TFA (72 pavyzdys, 0,311 g) pridedama 1N NaOH (25 ml), ir susidariusi suspensija ekstrahuojama CH₂Cl₂ (2 x 35 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami ir nugarinus gaunama 0,18 g (0,39 mmol) laisvos bazės. Ši laisva bazė ištirpinama CH₂Cl₂ (20 ml), atšaldoma iki 0 °C, po to pridedama Et₂N (0,08 g, 0,78 mmol). Į šį atšaldytą tirpalą sulašinama 4,4 ml (0,44 mmol) 0,1 N izobutilchlorformiato tirpalo (iš 0,01 mol [1,3 ml] gryno izobutilchlorformiato 100 ml CH₂Cl₂) ir maišoma 0 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir paskirstomas tarp EtOAc ir 1N HCl. EtOAc sluoksnis džiovinamas ir nugarinus gaunama 0,10 g negrynos medžiagos. Ši medžiaga

vėl gryninama MPLC metodu naudojant 200 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 2:1 heksanu:EtOAc. Renkamos 25 ml frakcijos ir iš 40-80 frakcijų išskiriama 0,056 g gryno produkto; lyd. temp. 90,1 °C, DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 558,2345, rasta: 558,2334.

78 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-(metansulfamoil)imino)fenil)karboksamidas

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-(metansulfamoil)imino)fenil)karboksamidas: Į 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)karboksamido TFA (72 pavyzdys, 0,332 g) pridedama 1N NaOH (25 ml), ir susidariusi suspensija ekstrahuojama CH₂Cl₂ (2 x 35 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami ir nugarinus gaunama 0,18 g (0,39 mmol) laisvos bazės. Ši laisva bazė ištirpinama CH₂Cl₂ (25 ml), atšaldoma iki 0 °C, po to pridedama DMAP (0,095 g, 0,78 mmol). Į šį atšaldytą tirpalą sulašinama 4,2 ml (0,42 mmol) 0,1 N metansulfonilchlorido tirpalo (iš 0,01 mol [0,78 ml] gryno metansulfonilchlorido 100 ml CH₂Cl₂) ir maišoma 0 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys nugarinamas ir paskirstomas tarp EtOAc ir 1N HCl. EtOAc sluoksnis džiovinamas ir nugarinus gaunama 0,11 g negrynos medžiagos. Ši medžiaga gryninama MPLC metodu naudojant 200 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 2:1 heksanu:EtOAc. Renkamos 25 ml frakcijos ir iš 81-130 frakcijų išskiriama 0,050 g gryno produkto; lyd. temp. 117,2 °C, DSGMS (M+Na)⁺ rasta m/z: 558,1381.

79 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-amidino)fenil)metil)karboksamidas • TFA

α-Amino-4-cianotoluenas: 4-Cianobenzilbromido (3 g, 15,3 mmol) ir NaN₃ (1,99 g, 30,6 mmol) mišinys DMF (20 ml) maišomas kambario temperatūroje

18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc. Organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (5x); džiovinami (MgSO_4) ir nugarinus gaunama 1,87 g benzilinio azido.

Šis benzilinis azidas (1,87 g, 11,84 mmol) ir $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7,25 g, 32,2 mmol) MeOH (50 ml) maišomas kambario temperatūroje 18 val. Tirpalas nugarinamas iki sausos liekanos, po to liekana ištirpinama 1N NaOH ir ekstrahuojama EtOAc. EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinus gaunama 0,83 g α -amino-4-cianotolueno.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-ciano)fenil)metil)-

karboksamidas: Į 3-trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolą (15 pavyzdys, 0,4 g, 1,4 mmol) ir N-metilmorfoliną (0,156 g, 1,54 mmol) CH_2Cl_2 (30 ml) 0 °C temperatūroje pridedama izobutilchlorformiato (0,21 g, 1,54 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 30 min. 0 °C temperatūroje ir pridedama 0,203 g α -amino-4-cianotolueno (1,54 mmol) CH_2Cl_2 (8 ml). Po 18 val. reakcijos mišinys plaunamas 1N HCl ir 1N NaOH, po to džiovinama ir nugarinus gaunama 0,54 g negrynos medžiagos. Papildomai gryninama MPLC metodu, naudojant 200 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 2:1 heksanu:EtOAc ir renkant 25 ml frakcijas. Iš 61-120 frakcijų gaunama 0,32 g norimo nitrilo; lyd. temp. 197,5 °C, MSGMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z = 401,0.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2-fluor-4-(O-metil)-

formimino)fenil)metil)karboksamidas •HCl: Per 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-ciano)fenil)metil)karboksamido (0,32 g, 0,8 mmol) tirpalą sausame MeOAc (25 ml) ir sausame MeOH (5 ml) 0 °C temperatūroje leidžiama sauso dujinio HCl srovė tol, kol tirpalas įsisotina. Palaikius 18 val. 10 °C temperatūroje, sandariai užkimšta kolba atidaroma ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Po to liekana kelis kartus nugarinama su sausu Et_2O , ir keletą valandų vakuumuojama HCl pėdsakams pašalinti.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-amidino)fenil)metil)-

karboksamidas·TFA: Šis pagamintas imidatas (0,4 mmol) ištirpinamas sausame MeOH (15 ml) ir pridedama $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0,192 g, 2,0 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 131,4 °C; DSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ rasta m/z: 418,1478.

80 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-(N-pirolidino)formilimino)fenil)metil)karboksamidas • TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-(N-pirolidino)-

formilimino)fenil)metil)karboksamidas·TFA: Anksčiau pagamintas 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-(O-metil)formimino)fenil)-metil)karboksamidas·HCl (79 pavyzdys, 0,4 mmol) ištirpinamas sausame MeOH (15 ml) ir pridedama pirolidino (0,09 g, 1,2 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; MSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 472,3.

81 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-benzil)piperidin-4-il)-karboksamidas • TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-benzil)piperidin-4-

il)karboksamidas·TFA: Į 3-trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolą (15 pavyzdys, 2,86 g, 10 mmol) ir N-metilmorfoliną (1,01 g, 10 mmol) THF (50 ml) 0 °C temperatūroje pridedama izobutilchlorformiato (1,36 g, 10 mmol).

Reakcijos mišinys maišomas 30 min. 0 °C temperatūroje ir pridedama 1,90 g 1-benzil-4-aminopiperidino (10 mmol). Po 18 val. reakcijos mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, liekana ištirpinama 1N NaOH ir ekstrahuojama EtOAc. EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinus gaunama 4,36 g negrynos medžiagos. Perkristalinus iš n-butilchlorido, gaunama 1,16 g produkto; lyd. temp. 120,8 °C.

TFA druskai gauti 0,10 g mėginio ištirpinama Et₂O ir pridedama TFA. Trinant su Et₂O ir n-butilchloridu gaunama 0,015 g gryno produkto; lyd. temp. 175,6 °C; DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 459,200, rasta: 459,199.

82 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-(piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)karboksamidas · TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(piperidin-4-il)-

karboksamidas·HCl: Į 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((benzil)piperidin-4-il)karboksamidą (81 pavyzdys, 1,06 g, 2,31 mmol) CH₂Cl₂ (40 ml) pridedama 1-chloretilchlorformiato (0,5 g, 3,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 val., po to nugarinamas iki sausos liekanos. Liekana ištirpinama MeOH (50 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Nugarinus reakcijos mišinį, gaunama 0,8 g produkto; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 369,2.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-(piridin-2-il)metil)-

piperidin-4-il)karboksamidas·TFA: Į 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(piperidin-4-il)karboksamido·HCl (0,21 g) ir K₂CO₃ (0,3 g) AcOH (20 ml) pridedama 2-pikolilo chlorido (0,16 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3x). Ekstraktai džiovinami (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 0,29 g negryno produkto. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 %

trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 460,3.

83 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-metilimidazo-1-il)-fenil)karboksamidas · TFA

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-metilimidazo-1-il)-fenil)karboksamidas·TFA: 3-Trifluormetil-5-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolo (15 pavyzdys, 0,20 g, 0,7 mmol), BOP (0,44 g, 1 mmol), Et₃N (0,1 g, 1 mmol) ir 1-(4-aminofenil)-2-metilimidazolo (0,17 g, 1 mmol) mišinys DMF (20 ml) šildomas 50-55 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir maišomas 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc ekstraktai plaunami vandeniu (5x), džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo su 0,05 % trifluoracto rūgšties mišiniu, per atvirkštinių fazių C18 kolonėlę (60 Å), gaunamas grynas norimo junginio mėginys; lyd. temp. 103,7 °C; DSGMS (M+H)⁺ m/z: 442,188.

84 PAVYZDYS

3-Metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metil-imidazol-1-il)}fenil)-karboksamidas

IR 85 PAVYZDYS

3-Metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metil-imidazol-1-il)}fenil)-karboksamidas

N-(4-Nitrofenil)-5-metilimidazolas: p-Nitrofluorbenzeno (2 g, 14 mmol) tirpalas DMF (20 ml) veikiamas kalio karbonatu (8 g, 58 mmol) ir 4-metilimidazolu (1,2 g, 14 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 18 val., reakcijos mišinys atšaldomas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana veikama vandeniu, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu ir

džiovinamas magnio sulfatu. Organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (metanolis/metileno chloridas, 0,5:9,5); gaunama 1,8 g (62 %) p-nitro-4(5)-metil-imidazol-1-ilo, kuris yra 7:1 regioizomerų mišinys.

***N*-(4-Aminofenil)-5-metilimidazolas:** Redukcija MeOH:TFA (9,5:0,5) su 0,1 ekv. Pd/C (10 %) esant 379 kPa slėgiui kambario temperatūroje 20 val., po to nufiltravimas per celitą duoda 1,4 g (93 %) p-amino-4(5)-metil-imidazol-1-ilų.

3-Metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metil-imidazol-1-il)}fenil)-karboksamido ir 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metil-imidazol-1-il)}fenil)karboksamido mišinio gavimas: 3-Metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazolkarboksirūgštis (200 mg, 0,8 mmol) acetonitrile (5 ml) veikiama tionilo chlorido pertekliumi. Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas, sukonzentruojamas, ištirpinamas metileno chloride (5 ml) ir veikiamas DMAP (0,22 mg, 1,8 mmol) ir *N*-(4-aminofenil)-5-metilimidazolu (131 mg, 0,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Liekana veikiama vandeniu, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas magnio sulfatu. Organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (metanolis/metileno chloridas, 0,5:9,5); gaunamas 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metil-imidazol-1-il)}fenil)karboksamido ir 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metil-imidazol-1-il)}fenil)-karboksamido mišinys. Galutiniai produktai gryninami normalių fazių HPLC metodu, eliuuojant tirpikliu A (heksanas) ir tirpikliu B (etanolis), naudojant 80 % A ir 20 % B ir eliuojant 7,5 ml/min. greičiu.

84 pavyzdys: 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metil-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: ^1H BMR (CDCl_3): 2,19 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

85 pavyzdys: 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metil-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: ^1H BMR (CDCl_3): 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

86 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas

Butil-glioksil(4-nitroanilino)iminas: p-Nitroanilino (6,3 g, 53,4 mmol) tirpalas etilo alkoholyje (50 ml) veikiamas n-butilglioksilatu (8 g, 53,8 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 18 val., reakcijos mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana veikiama vandeniu, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas magnio sulfatu. Sukonzentravus organinį sluoksnį, beveik kiekybine išeiga gaunamas norimas junginys, kuris naudojamas negrynintas.

4-Amino-(5-(karbometoksi)imidazol-1-il)benzenas: | butil-glioksil(4-nitroanilin)imino (1,6 g, 6,9 mmol) tirpalą metilo alkoholyje (10 ml) pridedama kalio karbonato (1,9 g, 13,9 mmol) ir tozimetilizocianato (2,3 g, 11,8 mmol). Tirpalas maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana veikiama sočiu natrio chlorido tirpalu, ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis ekstraktas sukonzentruojamas ir trinamas su metilo alkoholiu. Nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinus gaunamas tarpinis 4-nitro-(5-(karbometoksi)imidazol-1-il)benzenas (1,5 g, 94 %). MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 249 (M^+ , 100).

Redukcija į 4-amino-(5-(karbometoksi)imidazol-1-il)benzeną vykdoma pagal 84 ir 85 pavyzdžiuose aprašytas metodikas; MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 219 (M^+ , 100).

3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: 4-Amino-(5-(karbometoksi)imidazol-1-

il)benzeno (152 mg, 0,7 mmol) tirpalas kopuliuojamas su 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-karbonilo chloridu (205 mg, 0,7 mmol) pagal 84 ir 85 pavyzdžiuose aprašytą metodiką. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu (metanolis/metileno chloridas, 1:9), gaunamas 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksi-imidazol-1-il)}fenil)-karboksamidas (70 mg, 20 %); MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 486 (M^+ , 100).

87 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karboksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas

3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karboksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: 3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas (147 mg, 0,3 mmol) suspenduojamas 4:1 TFA ir vandens mišinyje ir veikiamas LiOH (37 mg, 0,9 mmol) 0,5 ml vandens. Reakcijos mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje, neutralizuojamas 1N HCl, ekstrahuojamas etilacetatu, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunama rūgštis. Galutinis produktas gryninamas atvirkštinių fazių HPLC metodu per Vydec® C-18 kolonėlę, eliuuojant tirpiklių A (vanduo:TFA, 99,5:0,5) ir B (acetonitrilas:vanduo:TFA, 90:9,5:0,5) mišiniu, naudojant gradientą, pradedant nuo 100 % A ir keičiant iki 100 % B per 60 min.; MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 471,9 (M^+ , 100).

88-90 PAVYZDŽIAI

Negryna rūgštis - 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karboksi-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas - ištirpinama acetonitrile, veikiamą tionilo chlorido pertekliumi ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Kopuliuojamas su žemiau nurodytais aminais vykdomas pagal 84 ir 85 pavyzdžiuose aprašytas metodikas ir gaunami 88-90 pavyzdžių junginiai. Galutiniai produktai gryninami atvirkštinių

fazių HPLC metodu per Vydec® C-18 kolonėlę, eliuuojant tirpiklių A (vanduo:TFA, 99,5:0,5) ir B (acetonitrilas:vanduo:TFA, 90:9,5:0,5) mišiniu, naudojant gradientą, pradedant nuo 100 % A ir keičiant iki 100 % B per 60 min.; gaunami 88-90 pavyzdžių junginiai TFA druskų pavidalu.

88 pavyzdys: 3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-N-metilkarbamid-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: Pagaminamas naudojant N-metilamino-HCl perteklių; ¹H BMR (CDCl₃): 2,89 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 6,13 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

89 pavyzdys: 3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbamid-imidazol-1-il)}fenil)karboksamidas: Pagaminamas prisotinant chloranhidrido tirpalą CH₂Cl₂ 0 °C temperatūroje dujiniu NH₃; MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 468,9 (M⁺, 100).

90 pavyzdys: 3-Trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metilsulfonilkarbamid-1-imidazol)}fenil)karboksamidas: Pagaminamas amino komponentu naudojant metansulfonamidą; MS (ES) m/z (santyk. intensyvumas) 546,9 (M⁺, 100).

91 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksimetil-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksimetil-1H-pirazol-5-etilkarboksilatas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-etilkarboksilato (1,58 g, 7,1 mmol) tirpalą CCl₄ (250 ml) pridedama NBS (1,5 g, 8,5 mmol) ir benzoilo peroksido (73 mg, 4 mmol). Mišinys degazuojamas ir prisotinamas azotu, virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 18 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Mišinys praskiedžiamas CH₂Cl₂ (100 ml), plaunamas 10 % NaOH (20 ml x 3), vandeniui (20 ml x 3) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 2) ir

džiovinamas MgSO_4 . Nufiltravus ir sukonzentravus gaunamas negrynas 1-(4'-metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-etilkarboksilatas (2,4 g). Į šios negrynos medžiagos tirpalą vandeniniame DMSO (75 %, 40 ml) pridedama Cu_2O (1,5 g, 10,5 mmol) ir mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val. Mišinys nufiltruojamas Cu_2O pertekliui pašalinti ir filtratas ekstrahuojamas etilo eteriu. Eterinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5) ir džiovinamas MgSO_4 . Nufiltravus ir sukonzentravus, po to išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:1), gaunamas norimas junginys (1,5 g, 81 % išeiga). ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 277.

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidino-karbonil)fenil)karboksamidas: Į 4-(pirolidinil)anilino (390 mg, 2,05 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama AlMe_3 (2M heksane, 3 mmol). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 15 min. ir supilamas 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-etilkarboksilato (560 mg, 2,05 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (5 ml). Gautas mišinys maišomas per naktį, skaldomas vandeniu (5 ml) ir nufiltruojamas per celito sluoksnį $\text{Al}(\text{OH})_3$ pašalinti. Filtratas plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinamas MgSO_4 . Nufiltravus, sukonzentravus ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuojant tirpiklių gradientu (nuo CH_2Cl_2 iki EtOAc), gaunamas norimas junginys (570 mg, 67 % išeiga). ESMS $(\text{M}+\text{Na})^+$ m/z: 443. DSGMS $(\text{M}+\text{H})^+$ išskaičiuota m/z: 420,1798, rasta: 420,1771.

92 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamidas

Į 1-(4-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidino-karbonil)fenil)karboksamido (140 mg, 0,33 mmol) tirpalą THF (20 ml) pridedama MnO_2 (435 mg, 4,95 mmol), ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 12 val. Mišinys nufiltruojamas MnO_2 pertekliui pašalinti, ir

sukoncentravus filtratą gaunamas 92 pavyzdžio junginys (138 mg, 100 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESMS (M+H)⁺ m/z: 419.

93 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)anilid)-1H-pirazol-3-il-karboksirūgštis

1-(4'-Metoksifenil)-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)anilid)-1H-pirazol-3-il-

karboksirūgštis: Į AgNO₃ (34 mg, 0,2 mmol) tirpalą H₂O (0,5 ml) pridedama NaOH (16 mg, 0,4 mmol) ir 0 °C temperatūroje supilamas 1-(4'-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido (92 pavyzdys, 42 mg, 0,1 mmol) tirpalas MeOH (0,5 ml). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., mišinys atsargiai parūgštinamas konc. HCl (35 ml) iki pH ~2 ir sukoncentruojamas iki liekanos, kuri gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo CH₂Cl₂ iki EtOAc), ir gaunamas norimas junginys (25 mg, 58 % išeiga). ESMS (M+Na)⁺ m/z: 456,9.

94 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidino-

karbonil)fenil)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido (92 pavyzdys, 42 mg, 0,1 mmol) tirpalą MeOH (1 ml) pridedama KCN (7,8 mg, 0,12 mmol), HOAc (7,2 mg, 0,12 mmol) ir MnO₂ (120 mg, 0,83 mmol) ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. Mišinys praskiedžiamas EtOAc (50 ml), plaunamas vandeniu (10 ml x 3) ir sočiu NaCl tirpalu, ir džiovinamas MgSO₄. Tirpalas nufiltruojamas, sukoncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuojant EtOAc, gaunamas norimas junginys (38 mg, 85 % išeiga). ESMS (M+Na)⁺ m/z: 471.

95 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-cianometil-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)-
fenil)karboksamidas**

1-(4'-Metoksifenil)-3-cianometil-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)-

fenil)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksimetil-1H-pirazol-5-((4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido (120 mg, 0,29 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (15 ml) pridedama MsCl (48 mg, 0,43 mmol) ir Et₃N (11 mg, 0,43 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 2 val., gautas mišinys sukcentruojamas. Liekanos tirpalas DMF (3 ml) veikiamas NaCN (43 mg, 0,87 mmol) ir maišomas 16 val. Į reakcijos mišinį pridedama EtOAc (50 ml) ir vandens (5 ml), ir EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5), džiovinamas MgSO₄, sukcentruojamas ir išgryninus per TLC silikagelio plokšteles, eliuuojamas EtOAc, gaunamas norimas junginys (57 mg, 46 %). ESMS (M+Na)⁺ m/z: 430.

96 PAVYZDYS

**2-(1'-(4''-Metoksifenil)-5'-(4''-pirolidinokarbonil)anilid-1H-pirazol-3'-
il)acto rūgštis**

2-(1'-(4''-Metoksifenil)-5'-(4''-pirolidinokarbonil)anilid-1H-pirazol-3'-il)-

acto rūgštis: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-cianometil-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidą (27 mg, 0,063 mmol) pridedama 6N HCl (1 ml), ir gautas mišinys maišomas 75 °C temperatūroje 16 val. Mišinys ekstrahuojamas EtOAc, organinis sluoksnis džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas ir išgryninus per TLC silikagelio plokšteles, eliuuojamas 20 % MeOH EtOAc, gaunamas norimas junginys (2 mg, 7 %). MS(ES-) (M-H)⁺ m/z: 447.

97 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 4-(2'-tret-butilaminosulfonilfenil)-anilino (1,33 g, 4,3 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (40 ml) 0 °C temperatūroje pridedama AlMe₃ (2M heksane, 6,5 mmol). Pamašius mišinį kambario temperatūroje 30 min., supilamas 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-etilkarboksilato (1,09 g, 3,95 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (5 ml), gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. ir skaldomas vandeniu (5 ml). Mišinys nufiltruojamas per sluoksninį celito, filtratas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl, tirpalu ir džiovinamas MgSO₄. Nufiltravus, sukcentravus ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo CH₂Cl₂ iki EtOAc ir iki 10 % MeOH/EtOAc), gaunamas norimas junginys (1,8 g, 85 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 535.

1-(4'-Metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (880 mg, 2,49 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (100 ml) pridedama PBr₃ (675 mg, 2,49 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to sukcentruojamas. Liekana veikiama TFA (10 ml), virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to sukcentruojama. Liekana ištirpinama EtOAc (50 ml) ir vandenyje (5 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinamas MgSO₄, sukcentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo heksano iki EtOAc), gaunamas norimas junginys (800 mg, 90 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 541/543.

98 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-aminometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-aminometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (140 mg, 0,259 mmol) tirpalą tirpiklių mišinyje (EtOH/CH₃CN/H₂O = 10:5:1, 20 ml) pridedama NaN₃ (50,5 mg, 0,776 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu 16 val., gautas tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Į šį tirpalą supilamas SnCl₂·2H₂O (350 mg, 1,55 mmol) tirpalas MeOH (4 ml), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Mišinys neutralizuojamas 1N NaOH iki pH 8-9 ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis sukonzentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio TLC plokšteles, eliuuojant 20 % MeOH CH₂Cl₂, gaunamas norimas junginys (126 mg, ~100 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 478,1.

99 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-(N-metilsulfonilamino)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-(N-metilsulfonilamino)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-aminometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (15 mg, 0,031 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (1 ml) pridedama MsCl (3,6 mg, 0,035 mmol) ir Et₃N (4,7 mg, 0,047 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 2 val., gautas mišinys sukonzentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per TLC silikagelio plokšteles, eliuuojant EtOAc-CH₂Cl₂ (1:1), gaunamas norimas junginys (12 mg, 70 %). DSGMS (M+H)⁺ išskaičiuota m/z: 556,1324, rasta: 556,1320.

100 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-(imidazol-1-il)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-(imidazol-1-il)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-amino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (30 mg, 0,055 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (2 ml) pridedama imidazolo (12 mg, 0,176 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 8 val. Mišinys sukonzentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per TLC silikagelio plokšteles, eliuuojant CH₂Cl₂/EtOAc (1:3), gaunamas norimas junginys. ESMS (M+Na)⁺ m/z: 528,5.

101 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

IR 102 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-trifluoracetilhidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-(4'-Metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido ir 1-(4'-metoksifenil)-3-trifluoracetilhidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

karboksamido mišinio gavimas: Į 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butylaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidą (40 mg, 0,075 mmol) pridedama 25 % TFA CH₂Cl₂ (6 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Mišinys sukonzentruojamas ir išgryninus preparatinės HPLC metodu gaunamas 101 pavyzdžio junginys: 1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas (8 mg, 22 %): ESMS (M+H)⁺ m/z: 479; ir 102 pavyzdžio junginys: 1-(4'-metoksifenil)-3-trifluoracetilhidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas (18 mg, 42 %): ESMS (M+H)⁺ m/z: 575.

103 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1N-(4'-Metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolas: Į 2-brom-5-metoksifenilmetilkarboksilato (4,9 g, 20 mmol) tirpalą DMF (25 ml) pridedama 3-metil-5-trifluormetilimidazolo (3,0 g, 20 mmol), CuBr (1 g, 7 mmol) ir K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol). Mišinys maišomas 110 °C temperatūroje 18 val. ir praskiedžiamas EtOAc (150 ml). Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, filtratas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5), ir džiovinamas MgSO₄. Nufiltravus, sukcentravus ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant heksanu-CH₂Cl₂ (1:1), gaunamas 1N-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolas (3,17 g, 51 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 315.

1N-(4'-Metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgštis: Į 1N-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolo (2,54 g, 8,09 mmol) tirpalą CCl₄ (150 ml) pridedama NBS (2,88 g, 16,18 mmol), benzoilo peroksido (31 mg, 0,12 mmol) ir AIBN (123 mg, 0,44 mmol), mišinys degazuojamas, po to prisotinamas azotu. Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 24 val., mišinys atšaldomas iki 0 °C ir nufiltruojamas. Sukcentravus filtratą, gaunama ruda alyva. Į šios rudos alyvos tirpalą CH₃CN (50 ml) ir vandenyje (20 ml) pridedama KMnO₄ (1,8 g, 11,4 mmol). Mišinys maišomas 95 °C temperatūroje 1,5 val. ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Pridedama Na₂SO₃ (5 g 15 ml vandens) ir NaHCO₃ (5,5 g 30 ml vandens) tirpalų, ir gautas mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį. Filtratas ekstrahuojamas eteriu, vandeninis sluoksnis atsargiai parūgštinamas konc. HCl iki pH 2 ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml) ir džiovinamas MgSO₄. Nufiltravus ir sukcentravus gaunamas gryna 1N-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (1,2 g, 43,1 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 345.

1-(4'-Metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-

metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1N-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (344 mg, 1 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama PyBrop (559 mg, 1,2 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Pridėjus N,N-diizopropiletilamino (288 mg, 2,5 mmol), gautas mišinys maišomas 10 min., po to pridedamas 4-(2'-metilsulfonilfenil)anilino (265 mg, 1 mmol). Gautas mišinys maišomas 90 °C temperatūroje 16 val., praskiedžiamas EtOAc (100 ml), plaunamas 1N HCl (20 ml x 2), 10 % NaHCO₃ (20 ml x 2), vandeniu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml x 4), džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (20 ml) ir 30 min. veikiama DOWEX (1 g). Mišinys nufiltruojamas ir filtratas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo CH₂Cl₂ iki EtOAc); gaunamas norimas junginys (430 mg, 73 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 592.

104 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (290 mg, 0,49 mmol) tirpalą MeOH (10 ml) pridedama vandeninio NaOH (0,39 g 5 ml vandens), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Išsektrahavus eteriu, gautas vandeninis tirpalas atsargiai parūgštinamas konc. HCl iki pH 2 ir ekstrahuojama EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant EtOAc; gaunamas norimas junginys (110 mg, 50 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ESMS (M+H)⁺ m/z: 578.

105 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1N-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgšties (344 mg, 1 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama PyBrop (559 mg, 1,2 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Pridedama N,N-diizopropiletilamino (288 mg, 2,5 mmol) ir gautas mišinys maišomas 10 min., po to supilamas 4-(2'-tret-butilaminosulfonilfenil)anilino hidrochlorido (358 mg, 1 mmol) tirpalas. Gautas mišinys maišomas 90 °C temperatūroje 16 val. ir skaldomas EtOAc (100 ml). Mišinys plaunamas 1N HCl (20 ml x 2), 10 % NaHCO₃ (20 ml x 2), vandeniu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml x 4), džiovinamas MgSO₄ ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama CH₂Cl₂ (20 ml), 30 min. veikiama DOWEX (1 g) ir nufiltruojama. Filtratas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo CH₂Cl₂ iki EtOAc), ir gaunamas 1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas (550 mg, 85 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 649.

Į 1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidą (200 mg) pridedama TFA (5 ml), ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Mišinys sukcentruojamas, gryninamas per silikagelio plokšteles, eliuuojant 10 % EtOAc CH₂Cl₂, ir gaunamas norimas junginys (160 mg, 87 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 593.

106 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil)karboksamidas

Į 1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (350 mg, 0,54 mmol) tirpalą MeOH (5 ml) pridedama vandeninio NaOH (90 mg 5 ml vandens), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Išsektrahavus eteriu, gautas vandeninis tirpalas atsargiai parūgštinamas konc. HCl iki pH 2 ir ekstrahuojama EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas MgSO₄,

koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant EtOAc; gaunamas norimas junginys (210 mg, 61,3 %), kuris yra balta kietą medžiaga. ESMS (M+H)⁺ m/z: 635.

107 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil)karboksamidas

Į 1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidą (210 mg, 0,33 mmol) pridedama TFA (5 ml) ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Mišinys sukongcentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio TLC plokšteles, eliuuojant 10 % MeOH EtOAc, gaunamas norimas junginys (190 mg, 99 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 579.

108 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksi-2'-hidroksimetilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonilfenil)-fenil)karboksamido (210 mg, 0,36 mmol) tirpalą THF (5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama N,N-diizopropiletilamino (62 mg, 0,54 mmol) ir izopropilchlorformiato (šviežiai nudistiliuotas, 446 mg, 0,38 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 val. Pridedama NaBH₄ (30 mg, 0,79 mmol) ir mišinys maišomas 1 val. Reakcijos mišinys skaldomas 1N HCl ir maišomas 30 min. Mišinys praskiedžiamas EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na₂SO₄, ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio TLC plokšteles, eliuuojant EtOAc, gaunamas norimas junginys (75 mg, 37 %). ESMS (M+Na)⁺ m/z: 586,9.

109-115 PAVYZDŽIAI

1N-(4'-Metoksifenil)-3-metilpirazol-5-il)etilkarboksilatas: Į 4-metoksifenil-hidrazino (8,65 g, 50 mmol) tirpalą HOAc (300 ml) 80 °C temperatūroje pridedama (etil-2-N-(metoksi)imino-4-oksopentanoato oksimo (žr. 1 pavyzdį, 6 g, 32 mmol), mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 18 val. ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama EtOAc (300 ml), plaunama 10 % NaOH (100 ml), vandeniu (100 ml x 2) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml x 2), džiovinama MgSO₄, koncentruojama ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą CH₂Cl₂, gaunamas dalinai išgrynintas produktas, kurį perkristalinus iš heksano, gaunamas norimas junginys (10,5 g, 80 %). ESMS (M+H)⁺ m/z: 261.

1N-(4'-Metoksifenil)-3-metilpirazol-5-il)karboksirūgštis: 1N-(4'-Metoksifenil)-3-metilpirazol-5-il)etilkarboksilato (5,9 g, 22,7 mmol) tirpalas THF (50 ml) veikiamas 1N NaOH (50 ml) kambario temperatūroje 24 val. Mišinio vandeninis sluoksnis atsargiai parūgštinamas konc. HCl iki pH 2 ir ekstrahuojama EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuojamą tirpiklių gradientu (nuo CH₂Cl₂ iki EtOAc), gaunamas norimas junginys (3,7 g, 66,3 %). ESMS (M-H)⁺ m/z: 245.

109-115 pavyzdžių junginių gavimas bibliotekos būdu: Į 1N-(4'-Metoksifenil)-3-metilpirazol-5-il)karboksirūgšties (450 mg, 1,94 mmol) tirpalą CH₃CN (30 ml) pridedama SOCl₂ (1,4 g, 11,6 mmol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val., po to koncentruojamas. Liekanos tirpalas THF (38 ml) padalinamas dalimis ir supilstomas į anilinų arba aminių (0,1 mmol/mėginys/duobutei tirpalus ir DMAP (12,4 mg/duobutei) THF (1 ml/duobutei), esančius 96 duobučių polifiltroninėje filtrinėje plokštelėje. Ši polifiltroninė filtrinė plokštelė su reakcijos mišiniais purtoma kambario temperatūroje 2 dienas. Į kiekvieną tirpalą/duobutę pridedama DOWEX (0,2 g) suspensijos CH₂Cl₂ (0,4 ml) ir gauti mišiniai purtomi vieną valandą. Mišiniai

nufiltruojami, kruopščiai surinkti filtratai išdžiovinami vakuume ir gaunama junginių biblioteka.

109 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-antr.-butil)fenil)-
karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 245.

110 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(3''-metil-3''-pirazolin-5''-on-
2''-il)fenil)-karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 364.

111 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(6''-metilbenzotiazol-2''-
il)fenil)-karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 455.

112 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(3',4'-dibromfenil)-
karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 364.

113 PAVYZDYS

1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-n-butilfenil)karboksamidas:
ESMS (M+H)⁺ m/z: 464.

114 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(4''-metilpiperidino)fenil)-
karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 405.

115 PAVYZDYS

**1-(4'-Metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(2''-metilimidazol-1''-
il)fenil)-karboksamidas:** ESMS (M+H)⁺ m/z: 388.

116 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-karboksi(N-metilimidazol-2-il)fenil)karboksamidas

A dalis: Į 4-nitro-1-(2'-N-metilimidazol)benzeną (0,58 g, 2,51 mmol), pagamintą iš 4-nitrobenzoilo chlorido ir 1-metilimidazolo pagal Regel, E. et al., *Liebigs Ann. Chem.* (1977), 145, metodiką, pridedama etanolio (50 ml), trifluoracto rūgšties (1 ml) ir 10 % paladžio ant anglies (60 mg). Mišinys hidrinamas Parr'o hidrogenizatoriuje esant 276 kPa slėgiui 0,5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Išskirta anilino druska ištirpinama vandenyje ir ekstrahuojama eteriu. Vandėnis sluoksnis pašarminamas 1N NaOH, ekstrahuojamas etilacetatu, išdžiovinamas (MgSO_4) ir nugarinus gaunama 0,35 g (70 %) anilino. MS (AP+) 202,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

B dalis. Į 1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (0,25 g, 0,87 mmol) CH_2Cl_2 (15 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,1 ml, 1,14 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 24 val., po to sukonzentruojamas. Į šį chloranhidridą pridedama A dalies anilino (0,175 g, 0,87 mmol), DMAP (0,27 g, 2,2 mmol) ir šviežio CH_2Cl_2 (20 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 24 val. Mišinys sukonzentruojamas, liekana ištirpinama EtOAc (10 ml) ir TFA (0,1 ml), sukonzentruojama ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizavus, gaunamas norimas junginys (60 mg, 11 %); ¹H BMR (DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) m.d.; DSGMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 470,1443.

117 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-hidroksimetil(2-imidazol-2-il)fenil)karboksamidas,

118 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-hidroksimetil(2-(1-benzil-imidazol-2-il)fenil)karboksamidas

IR 119 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(4-(2-karboksi(imidazol-2-il)fenil)karboksamidas

A dalis: Į 4-nitro-1-(2'-N-benzilimidazoil)benzeną (0,47 g, 1,53 mmol), pagamintą iš 4-nitrobenzoilo chlorido ir 1-benzilimidazolo pagal Regel, E. et al., *Liebigs Ann. Chem.* (1977), 145, metodą, pridedama EtOAc (15 ml) ir alavo chlorido (0,86 g, 3,80 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to maišomas kambario temperatūroje 18 val. Vėl pridedama 0,3 g alavo chlorido ir reakcijos mišinys maišomas 3 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, skaldomas 6M NaOH, ekstrahuojamas EtOAc, išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir gaunama 0,4 g (95 %) oranžinės kietos medžiagos. MS (M+H)⁺ 278,2 (AP+).

B dalis: A dalies benzilo darinys (0,229 g, 0,4 mmol) hidrinamas Parr'o hidrogenizatoriuje EtOH (30 ml) ir TFA (0,5 ml) su 30 mg 10 % Pd/C, esant 276 kPa slėgiui, 0,5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, sukonzentruojamas ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu, gaunami atitinkami aukščiau paminėti norimi junginiai.

117 PAVYZDYS: 5,3 mg, (2,2 %) ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,55 (m+d, J = 6,60 Hz, 3H), 7,45 (d, J = 9,10 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,55 (pl.s, 2H), 6,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H) m.d. DSGMS (M+H)⁺ C₂₂H₁₉F₃N₅O₃ 458,1437;

118 PAVYZDYS: 73 mg, (25 %) ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,90 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,80 Hz, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,19 (pl, 1H), 7,10 (dd, J = 2,20, 5,80 Hz,

2H), 7,06 (d, $J = 9,20$ Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 3,70$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H) m.d. DSGMS $(M+H)^+$ $C_{29}H_{25}F_3N_5O_3$ 548,1923;

119 PAVYZDYS: 15 mg, (6,2 %) 1H BMR (DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m+d, $J = 8,80$ Hz, 3H), 3,82 (s, 3H) m.d. DSGMS $(M+H)^+$ $C_{22}H_{17}F_3N_5O_3$ 456,1271.

120 PAVYZDYS

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-(4-metoksifenil)amino-(2-tiazolil)metil)fenil)))karboksamidas

IR 121 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboksi(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenil)))karboksamidas

A dalis: Į 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgšties chloranhidridą (0,34 g, 1,11 mmol) CH_2Cl_2 (10 ml) pridedama p-aminobenzaldehido (135 mg, 1,11 mmol) ir TEA (0,155 ml, 1,11 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 18 val. po to koncentruojamas. Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant 2:1 heksanus/EtOAc, gaunama 0,16 g (37 %) gelsvos kietos medžiagos. MS (ESI) $(M-H)^+$ 388,1.

3-Trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-(4-metoksifenil)-amino-(2-tiazolil)metil)fenil)))karboksamidas:

B dalis: Į atšaldytą iki -40 °C tiazolo (0,1 ml, 1,43 mmol) tirpalą THF (6 ml) pridedama n-BuLi (0,6 ml, 1,43 mmol) ir maišoma 1,5 val. Į A dalies aldehydą (0,14 g, 0,36 mmol) benzene (10 ml) ir MeOH (5 ml) pridedama 4Å molekulinų tinklelių ir p-anizidino (44 mg, 0,36 mmol) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Mišinys nufiltruojamas, ir sukonzentravus gaunamas iminas. Į šį iminą THF (5 ml) -78 °C temperatūroje per kanulę pridedamas tiazolo anijonas. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C

temperatūroje 0,5 val., po to skaldomas 1M KHSO₄ (0,4 ml). Produktas ekstrahuojamas EtOAc ir džiovinamas (MgSO₄). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, naudojant 1:2 heksanus/EtOAc, gaunama 0,113 g (54 %) norimo junginio; MS (M-H)⁺ 578,1; ¹H BMR (CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,41 (pl.s, 5H), 7,27 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) m.d.

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboksi-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenil))))karboksamidas:

C dalis: Į B dalies produktą (98 mg, 0,17 mmol) acetonitrile (10 ml) 0 °C temperatūroje įpilama cerio amonio nitrato (0,185 g, 0,34 mmol) tirpalo vandenyje (10 ml). Reakcijos mišinys pamaišomas 10 min. po to koncentruojamas. Liekana ištirpinama EtOAc, plaunama vandeniniu natrio rūgščiuoju sulfitu ir džiovinama (MgSO₄). Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, atvirkštinių fazių HPLC metodu ir liofilizuojamas; gaunamas norimas junginys (10 mg, 12 %). ¹H BMR (CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 2,90 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H) m.d.; MS (M+H)⁺ 473,2 (AP+).

122 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-4-(2-(4',5'-dihidro-1'H-imidazol-2'-il)fenil)karboksamidas

IR 123 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(4-(N-2'-aminoetilenkarboksamid)fenil)karboksamidas

Į atšaldytą iki 0 °C trimetilaliuminį (1,2 ml, 2M heptane) pridedama etilendiamino (57 mg, 0,95 mmol), ir mišinys maišomas 15 min. Supilama

anksčiau pagaminto etil-3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboksifenil)karboksamido (0,2 g, 0,47 mmol) suspensija toluene (10 ml). Reakcijos mišinys šildomas 50 °C temperatūroje iš viso 9 val. ir kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys skaldomas lediniu vandeniu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH₂Cl₂, kuris po to ekstrahuojamas 1N HCl. Rūgšties sluoksnis pašarminamas, ekstrahuojamas EtOAc ir džiovinamas (MgSO₄). Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC ir po liofilizavimo, gaunama 56 mg (22 %) imidazolino (122 pavyzdys) ir 7 mg (3 %) atidaryto žiedo amido (123 pavyzdys).

122 PAVYZDYS: imidazolinai: ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 11,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,60 Hz, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,82 (s, 3H) m.d.; MS (ESI) 430,2 (M+H)⁺.

123 PAVYZDYS: amidas: ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 10,88 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,50 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (kv, J = 5,50 Hz, 2H), 2,98 (kv, J = 5,90 Hz, 2H) m.d.; MS (ESI) 448,2 (M+H)⁺.

124 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-il)fenil]karboksamidas

Etil-3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboksifenil)-karboksamidas (0,2 g, 0,48 mmol) ir 1,3-diaminopropanas (70 mg, 0,95 mmol) kopuliuojami pagal aukščiau aprašytą metodiką. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo gaunama 20 mg (7,5 %). ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 1,96 (t, 2H) m.d.; DSGMS pagal C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ rasta 444,1646.

125 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(N-metil-4,5,6-trihidropirimid-2-il)fenil]karboksamidas

Etil-3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboksifenil)-karboksamidas (0,2 g, 0,48 mmol) ir N-metil-1,3-propandiaminas (0,1 ml, 0,95 mmol) kopuliuojami pagal aukščiau aprašytą metodiką. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu ir po liofilizavimo gaunama 58 mg (21 %). ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 9,70 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,05 (t, J = 5,50 Hz, 2H) m.d.

126 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-4-imidazolinfenil)karboksamidas

A dalis: Į 3-fluor-4-nitrobenzenkarboksirūgštį (2,81 g, 15 mmol) CH₂Cl₂ (75 ml) pridedama oksalilo chlorido (1,72 ml, 19,7 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 6 val., nugarinamas ir pridedama etanolio (20 ml). Po 18 val. etanolis nugarinamas ir pridedama EtOAc (30 ml) ir alavo chlorido (13,7 g, 61 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., atšaldomas ir skaldoma sočiu NaHCO₃. Išekstrahavus EtOAc ir išdžiovinus (MgSO₄), gaunama 2,7 g (97 %) anilino.

B dalis: Į 1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (0,21 g, 0,73 mmol) CH₂Cl₂ (15 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,08 ml, 0,95 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas 24 val., po to sukonzentruojamas. Šviežiame CH₂Cl₂ sumaišomas šis chloranhidridas, DMAP (0,27 g, 2,20 mmol) ir A dalies anilinas (134 mg, 0,73 mmol) ir maišoma 18 val. Reakcijos mišinys plaunamas 1N HCl, sočiu NaHCO₃, sočiu

NaCl tirpalu ir džiovinamas (MgSO_4). Išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant 1:1 heksanus/ EtOAc , gaunama 254 mg (79,6 %). ^1H BMR (CDCl_3) δ : 8,44 (t, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 11,40, 1,50$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 9,10$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 4,39 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 6,90$ Hz, 3H) m.d.

C dalis: Į atšaldytą iki 0°C trimetilaliuminį (0,57 ml, 2M heptane) pridedama etilendiamino (27,6 mg, 0,46 mmol), ir mišinys maišomas 15 min. Supilama etil-3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboksi-2-fluorfenil)karboksamido (0,1 g, 0,23 mmol) suspensija toluene (10 ml). Reakcijos mišinys šildomas 50°C temperatūroje 18 val. po to skaldomas lediniu vandeniu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 , kuris po to ekstrahuojamas 1N HCl. Rūgšties sluoksnis pašarminamas, ekstrahuojamas EtOAc ir džiovinamas (MgSO_4). Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC ir po liofilizavimo, gaunama 26 mg (20 %). ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,90 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,10 (t, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 11,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,81 (s, 3H) m.d; DSGMS pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_2\text{N}_5$ rasta 488,1393.

127 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-4-N-metilimidazolinfenil)karboksamidas

N-Metiletilendiaminas (52 mg, 0,71 mmol) ir etil-3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboksi-2-fluorfenil)karboksamidas (150 mg, 0,35 mmol) kopuliuojami pagal ankstesnaime pavyzdyje aprašytą metodiką. Išgryninus atvirkštinių fazių HPLC ir po liofilizavimo, gaunama 54 mg (27 %). ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,90 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 11,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 9,90$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,80$

Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (s, 3H) m.d; MS (ESI) 462,3 ($M+H$)⁺; Analizė išskaičiuota pagal $C_{22}H_{19}F_4O_2N_5$ (TFA): C:46,61, H:3,53; N:10,96; rasta C:46,68, H:3,29; N:10,91.

128 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(4,5-dihidro-1-N-metil-imidazo-2-il)fenil]karboksamidas

IR 129 PAVYZDYS

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-karbonilguanidin)-fenil]karboksamidas

A dalis: Į N-4'-metoksifenil-3-trifluormetil-pirazol-5-karboksirūgšties (2 g, 6,99 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml) pridedama oksalilo chlorido (1,36 g, 10,48 mmol) ir keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val., po to nugarinamas iki gelsvos kietos medžiagos, kuri vėl ištirpinama dichlormetane (50 ml). Į šį tirpalą pridedama metil-4-aminobenzoato (1 g, 6,99 mmol) ir DMAP (2,1 g, 17,47 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, skaldomas praskiesta HCl (50 ml), organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (2 x 100 ml), džiovinama ($MgSO_4$) ir nugarinama iki geltonos kietos medžiagos. Išgryninus negryną kopuliuavimo produktą sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas:etilacetatas 7:3), gaunamas norimas kopuliuotas pirmtakas, kuris yra bespalviai kristalai (1,9 g). MSGMS (ESI) m/z 420,0 (100). 1H BMR ($CDCl_3$) δ : 8,019 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,617 (s, 1H), 7,480 (m, 4H), 7,158 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) m.d.

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(4,5-dihidro-1-N-metil-imidazo-2-il)fenil]karboksamidas:

B dalis: A dalies produktas (0,2 g, 0,048 mmol) dichlormetane (50 ml) veikiamas N¹-metiletilendiaminu (0,071 g, 0,099 mmol), po to trimetilaliuminiu (1,23 ml, 2,45 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje

per naktį, po to skaldomas praskiesta HCl (5 ml). Produktas sukonzentruojamas vakuume, po to gryninamas preparatine HPLC (acetonitrilas/vanduo, 2 % TFA). Po liofilizavimo gaunami bespalviai norimo produkto kristalai (0,167 g). MSGMS (ESI) m/z 444,2 (100). DSGMS: $(M+H)^+$ išskaičiuota 444,1647, rasta: 444,1644. 1H BMR (DMSO- d_6) δ : 11,07 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (s, 3H) m.d.

**1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-karbonilguanidin)-
fenil]karboksamidas:**

C dalis: A dalies produktas (150 mg, 0,358 mmol) veikiamas guanidino hidrochloridu (103 mg, 1,074 mmol) ir trimetilaliuminiu (103 mg, 1,432 mmol) pagal aukščiau aprašytą standartinę Weinreb'o metodiką dichlormetane (10 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. ir skaldomas 1N vandenilio chlorido rūgštimi (5 ml). Po to suspensija pašarminama (pH 9, sotus natrio rūgštusis karbonatas). Organinės medžiagos ekstrahuojamos dichlormetanu (3 x 100 ml) ir džiovinamos (Na_2SO_4). Nugarinus tirpiklį, išgryninus atvirkštinių fazių preparatine HPLC ir liofilizavus, gaunamas norimas acilguanidino darinys, kuris yra bespalviai kristalai. MSGMS (ESI) m/z 447,2 (100). DSGMS: $(M+H)^+$ išskaičiuota 447,1392, rasta: 447,1391. 1H BMR (DMSO) δ : 11,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,33 (pl, 4H), 7,98 (d, $J = 8,79$, 2H), 7,88 (d, $J = 8,79$, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,79$, 2H), 7,07 (d, $J = 9,16$, 2H), 3,82 (s, 3H) m.d.

130 PAVYZDYS

**1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(pirimidin-2-il)-
fenil]karboksamidas**

A dalis: Standartinis 4-trifluormetilfenilboro rūgštis (0,88 g, 3,77 mmol) Suzuki kopuliavimas su 2-brompirimidinu (0,5 g, 3,144 mmol) duoda kopuliuotą produktą (0,47 g). MSGMS (ESI) m/z 268,1 (100). 1H BMR ($CDCl_3$)

δ : 8,82 (d, $J = 5,1$, 2H), 8,52 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,96 (pl, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,23 (t, $J = 4,8$, 1H) m.d. Šio junginio hidrolizė, po to gryninimas naudojant sparčiąją chromatografiją (4:1 heksanai:etilacetatas) duoda norimą anilinopirimidilinį pirmtaką (0,24 g). MSGMS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) m/z 172,2 (100). ^1H BMR (CDCl_3) δ : 8,73 (d, $J = 5,1$, 2H), 8,28 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 5,1$, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,94 (pl, 2H) m.d.

1-(4-Metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(pirimidin-2-il)fenil]-karboksamidas:

B dalis: A dalyje gauto junginio (0,13 g, 0,77 mmol) standartinis DMAP (0,23 g, 1,92 mmol) kopuliavimas su anksčiau gautu trifluormetilpirazolo rūgšties chloranhidridu (0,22 g, 0,77 mmol karboksirūgšties) duoda norimą produktą, kuris išgryninamas sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas:etilacetatas, 1:1) ir gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai (0,14 g). MSGMS (ESI) m/z 440,1 (100). DSGMS: $(\text{M}+\text{H})^+$ išskaičiuota 440,1334, rasta: 440,1333. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ : 10,89 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 4,8$, 2H), 8,39 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,82 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,43 (t, $J = 4,7$, 1H), 7,07 (d, $J = 9,2$, 2H), 3,82 (s, 3H) m.d.

131 PAVYZDYS

2-(Karboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

2-Brom-4-[(4-metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)tiazolas: Vario(II) bromido (11,43 g, 51,2 mmol) ir tret-butilnitrito (6,0 g, 58,2 mmol) mišinys 200 ml acetonitrilo maišomas 80 °C temperatūroje tol, kol nustoja skirtis dujos (apie 30 min.). Į šį tirpalą pridedama 2-amino-4-[(4-metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)-tiazolo (12,3 g, 46,55 mmol) 100 ml acetonitrilo. Tirpalas maišomas 80 °C temperatūroje tol, kol nustoja skirtis dujos (apie 1 val). Mišinys atšaldomas, praskiedžiamas sočiu vandeniniu Na_2CO_3 ir po to nufiltruojamas per celito sluoksnėlį. Filtratas praskiedžiamas etilacetatu ir

organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu Na_2CO_3 , džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama 8,95 g (59 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (ES+): 328 (M+H)⁺.

2-Brom-4-[(4-metoksi)fenil]tiazol-5-karboksirūgštis: Į 2-brom-4-[(4-metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)tiazolo (6,24 g, 19,74 mmol) tirpalą 20 ml metanolio ir 20 ml vandens pridedama ličio hidroksido monohidrato (0,91 g, 21,7 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., ir dar pridedama ličio hidroksido monohidrato (0,91 g, 21,7 mmol). Pamaišius dar 1 val., lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana skaldoma 10 % vandenine HCl. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas. Perkristalinus liekaną iš chloroformo/heksano, gaunama 2,2 g (37 %) norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga. MSGMS (ES-): 303 (M-H)⁻.

2-tret-Butilkarboksamid-4-[(4-metoksi)fenil]tiazol-5-karboksirūgštis: Į 2-brom-4-[(4-metoksi)fenil]tiazol-5-karboksirūgšties (2,0 g, 6,36 mmol) tirpalą 70 ml tetrahydrofurano -78 °C temperatūroje sulašinamas tret-butillitis (12,3 ml 1,7 M tirpalo heksanuose, 21,0 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., po to sulašinamas tret-butilizocianatas. Šaldymo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas leidžiant sušilti iki kambario temperatūros 18 val. Reakcijos mišinys skaldomas 10 % vandenine HCl, po to praskiedžiamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), ir sukonzentravus gaunama 0,9 g (43 %) norimo junginio, kuris vartojamas negrynintas. MSGMS (ES-): 332,9 (M-H)⁻.

2-(tret-Butilkarboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-(tret-butilamino)-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas: Į 2-tret-butilkarbonil-4-[(4-metoksi)fenil]tiazol-5-karboksirūgšties (0,50 g, 1,49 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,16 ml, 1,86 mmol) ir trys lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 10

ml metileno chlorido ir pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,36 g, 2,99 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min., po to pridedama 2'-(tret-butilamino)sulfonil-[1,1']-bifen-4-ilamino (0,38 g, 1,24 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 24 val. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas iš eilės 10 % vandenine HCl, sočiu NaHCO₃ tirpalu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 0,69 g (75 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (ES+): 643,4 (M+Na)⁺.

2-(tret-Butilkarboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas: 2-(tret-Butilkarboksamid)-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-(tret-butilamino)-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo (0,69 g, 1,11 mmol) tirpalas 5 ml trifluoracto rūgšties maišomas 80 °C temperatūroje 1 val. po to atšaldomas ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 0,34 mg (53 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 565,1 (M+H)⁺.

2-(Karboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas: 2-(tret-Butilkarboksamid)-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-(tret-butilamino)-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo (70 mg, 0,10 mmol) tirpalas 20 ml trifluoracto rūgšties maišomas 80 °C temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 20 mg (32 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 508,8 (M+H)⁺.

132 PAVYZDYS

2-(2-Metoksietilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (25 mg, 0,046 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 2-metoksietilamino (0,04 ml, 0,46 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 10 mg (41 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 538,9 (M+H)⁺.

133 PAVYZDYS

2-(3-Hidroksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (50 mg, 0,092 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 3-hidroksipropilamino (0,5 ml, 5,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 19 mg (37 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 538,9 (M+H)⁺.

134 PAVYZDYS

2-(2-Cianoetilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 3-aminopropionitrilo (0,11 ml, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 48 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5

% TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 35 mg (41 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 534,2 (M+H)⁺.

135 PAVYZDYS

2-(3-Metoksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

| 2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 3-metoksipropilamino (0,15 ml, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 25 mg (31 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 552,8 (M+H)⁺.

136 PAVYZDYS

2-(N-β-Alanil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolas

2-(2-(Metoksikarbonil)etilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas: | 2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 3-aminopropionato hidrochlorido (0,20 g, 1,5 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (0,26 ml, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 48 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 45 mg (55 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 567,2 (M+H)⁺.

2-(N-β-Alanil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-

karboksamid]tiazolas: Į 2-(2-(metoksikarbonil)etilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo (38 mg, 0,066 mmol) tirpalą 2 ml tetrahidrofurano ir 2 ml vandens pridedama ličio hidroksido monohidrato (5 mg, 0,13 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to koncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 32 mg (88 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 567,2 (M-H+TFA)⁻.

137 PAVYZDYS

2-(Izopropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

Į 2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama izopropilamino (0,13 ml, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 72 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 28 mg (37 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 523,1 (M+H)⁺.

138 PAVYZDYS

2-(1,3-Dihidroksi-2-propilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

Į 2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama 1,3-dihidroksi-2-aminopropano (0,13 g, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 72 val., po to atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną

preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 30 mg (37 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 555,1 (M+H)⁺.

139 PAVYZDYS

2-[(Metoksikarbonil)metilamino]-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolas

Į 2-brom-4-[(4-metoksi)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolo (80 mg, 0,15 mmol) tirpalą 3 ml acetonitrilo pridedama glicino metilo esterio hidrochlorido (0,18 g, 1,5 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (0,26 ml, 1,5 mmol). Gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 72 val., po to 75 °C temperatūroje dar 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, nufiltruojamas per mažą silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 40 mg (49 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 553,0 (M+H)⁺.

140 PAVYZDYS

2-(N-Glicil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamid]tiazolas

Į 2-(2-(metoksikarbonil)metilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo (27 mg, 0,049 mmol) tirpalą 2 ml tetrahidrofurano ir 2 ml vandens pridedama ličio hidroksido monohidrato (4 mg, 0,098 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to koncentruojamas vakuume. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus, gaunama 16 mg (61 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 536,8 (M-H)⁻.

141 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamidas

1-[(4-Metoksi)fenil]-3,5-dimetilpirazolas: Į 4-metoksifenilhidrazino hidrochlorido (118,7 g, 0,68 mol) tirpalą 300 ml ledinės acto rūgšties pridedama 2,4-pentandiono (68,0 g, 0,68 mol). Gautas tirpalas maišomas 100 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, nufiltruojama per silikagelio sluoksnėlį ir sukonzentravus gaunama 131 g (95 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (NH₄-Cl): 203,3 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]pirazol-3,5-dikarboksirūgštis: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3,5-dimetilpirazolo (131 g, 0,65 mol) suspensiją 400 ml vandens pridedama kalio permanganato (410 g, 2,6 mol). Šis mišinys šildomas 70 °C temperatūroje ir maišomas 1 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir ant filtro esanti medžiaga perplaunama karštu vandeniu. Filtratas parūgštinamas HCl, po to ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami. Liekana trinama su chloroformu, ir nufiltravus gaunama 39,7 g (23 %) norimo junginio. MSGMS (ES⁻): 260,9 (M-H)⁻.

Dimetil-1-[(4-metoksi)fenil]pirazol-3,5-dikarboksilatas: 1-[(4-Metoksi)fenil]-pirazol-3,5-dikarboksirūgštis (39,7 g, 0,15 mmol) tirpalas 300 ml bevandenio metanolio atšaldomas iki 0 °C ir per dujų paskirstymo vamzdelį į tirpalą 15 min. burbuliuokais leidžiamas dujinis HCl. Kolba sandariai užkemšama ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate, nufiltruojama per silikagelio sluoksnėlį, ir sukonzentravus vakuume gaunama 32,8 g (74 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (NH₄-Cl): 291,2 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)pirazol-3-karboksirūgštis: Į dimetil-1-[(4-metoksi)fenil]pirazol-3,5-dikarboksilato (32,7 g, 110 mmol) tirpalą 50 ml dioksano ir 100 ml vandens pridedama koncentruotos sieros rūgšties (1,50 ml, 28,2 mmol). Gautas tirpalas maišomas 100 °C temperatūroje 18 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys pašarminamas kalio karbonatu, po to n sureagavusiam esterui pašalinti ekstrahuojamas eteriu. Vandeninis sluoksnis parūgštinaamas HCl ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama 19,2 g (63 %) norimo junginio kartu su 5,0 g (15 %) n sureagavusios pradinės medžiagos. Norimas junginys naudojamas negrynintas. MSGMS (ES⁻): 274,9 (M-H)⁻.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)pirazolas: 1-[(4-Metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)pirazol-3-karboksirūgštis (7,50 g, 27,1 mmol) tirpalas 50 ml tionilo chlorido maišomas 80 °C temperatūroje 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana aceotropiškai džiovinama pridedant ir nugarinant 20 ml tolueno, ir džiovinama vakuume. Ši liekana ištirpinama 100 ml tetrahidrofurano, po to pridedama diizopropiletilamino (11,8 ml, 67,9 mmol) ir absoliutaus etanolio (3,2 ml, 54,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Lakios medžiagos nugarinamos, ir liekana ištirpinama etilacetate. Šis tirpalas nufiltruojamas per silikagelio sluoksnelį, ir sukonzentravus vakuume gaunama 3,7 g (45 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (DCI): 305,1 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)pirazol-5-karboksirūgštis: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)pirazolo (4,0 g, 13,2 mmol) tirpalą 40 ml tetrahidrofurano ir 20 ml vandens pridedama ličio hidroksido monohidrato (0,55 g, 13,2 mmol) vandeninio tirpalo. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Tetrahidrofuranas nugarinamas vakuume ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas eteriu n sureagavusiam diesteriui pašalinti. Vandeninis sluoksnis parūgštinaamas

HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama 3,2 g (84 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (ES-): 289,0 (M-H)⁻.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidino-karbonil)fenil)]karboksamidas: 1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)pirazol-5-karboksirūgštis (3,2 g, 11,1 mmol) tirpalas 20 ml tionilo chlorido maišomas 80 °C temperatūroje 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana aceotropiškai džiovinama pridedant ir nugarinant 20 ml tolueno ir džiovinama vakuume. Ši liekana ištirpinama 50 ml metileno chlorido, po to pridedama trietilamino (4,6 ml, 33,3 mmol) ir 4-(N-pirolidinokarbonil)anilino (3,2 ml, 54,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Lakios medžiagos nugarinamos, liekana ištirpinama etilacetate, plaunama 10 % vandenine HCl, po to sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4), nufiltruojama per ploną silikagelio sluoksnį ir sukonzentravus gaunama 2,5 g (50 %) norimo junginio. Nedidelis kiekis medžiagos gryninamas preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir liofilizavus gaunamas norimas junginys, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 463,1 (M+H)⁺.

142 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(karboksamid)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamidas

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(karboksamid)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidino-karbonil)fenil)]karboksamid-3-karboksirūgštis: 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]-karboksamido (2,05 g, 4,43 mmol) tirpalą 10 ml THF ir 10 ml vandens pridedama kalio hidroksido (0,32 g, 5,76 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val. THF nugarinamas vakuume, ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas eteriu nesureagavusiam esterui pašalinti. Vandeninis

sluoksnis parūgštinamas HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama 1,1 g (57 %) norimo junginio, kuris naudojamas negrynintas. MSGMS (ES-): 433,0 (M-H)⁻.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(karboksamid)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidino-karbonil)fenil)]karboksamidas: | 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamid-3-karboksirūgšties (117 mg, 0,27 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 THF/ CH_3CN pridedama trietilamino (0,056 ml, 0,40 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,038 ml, 0,30 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama metanolinio amoniako tirpalo (1,34 ml 2,0 M amoniako tirpalo metanolyje, 2,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 50 mg (43 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 434,1 (M+H)⁺.

143 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksietil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamidas

| 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]-karboksamid-3-karboksirūgšties (110 mg, 0,25 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,053 ml, 0,38 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,036 ml, 0,28 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama etanolamino (0,06 ml, 1,01 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 80 mg (67 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 478,0 (M+H)⁺.

144 PAVYZDYS

**1-[(4-Metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-
karboksamid-3-hidroksamo rūgštis**

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-
karboksamid-3-karboksirūgštis (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo
pridedama trietilamino (0,064 ml, 0,46 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,030
ml, 0,23 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama
hidroksilamino hydrochlorido (16 mg, 0,23 mmol). Reakcijos mišinys
maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama
preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama
H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 28 mg (27
%) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 562,1 (M-H+TFA)⁻.

145 PAVYZDYS

**1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[fenilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-
pirolidinokarbonil)fenil]karboksamidas**

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-
karboksamid-3-karboksirūgštis (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo
pridedama trietilamino (0,064 ml, 0,46 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,030
ml, 0,23 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama
anilino (0,02 ml, 0,23 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios
medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu
(C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA
gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 22 mg (19 %) norimo junginio, kuris yra
balti milteliai. MSGMS (ES+): 510,2 (M+H)⁺.

146 PAVYZDYS

**1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksipropil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-
(N-pirolidinokarbonil)fenil]karboksamidas**

! 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgštis (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,064 ml, 0,46 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,030 ml, 0,23 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama 3-hidroksipropilamino (0,02 ml, 0,23 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 38 mg (30 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 510,2 (M+H)⁺.

147 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[metilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamidas

! 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgštis (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama metilamino hidroklorido (23 mg, 0,35 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 15 mg (15 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 448,2 (M+H)⁺.

148 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(benzil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)]karboksamidas

! 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgštis (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama

benzilamino hidrochlorido (49 mg, 0,35 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 19 mg (16 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 524,2 (M+H)⁺.

149 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(dimetil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamid-3-karboksirūgšties (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 30 min., pridedama vandeninio dimetilamino (0,040 ml 40 % vandeninio tirpalo, 0,80 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 20 mg (19 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 462,2 (M+H)⁺.

150 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(feniletil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamid-3-karboksirūgšties (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 30 min., pridedama fenetilamino (0,043 ml, 0,80 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA

gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 15 mg (12 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 538,2 (M+H)⁺.

151 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgšties (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 30 min., pridedama 2-hidroksianilino (75 mg, 0,69 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 10 mg (8 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 526,1 (M+H)⁺.

152 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgšties (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 30 min., pridedama 3-hidroksianilino (75 mg, 0,69 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 12 mg (10 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 526,1 (M+H)⁺.

153 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(4-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-karboksirūgšties (100 mg, 0,23 mmol) tirpalą 5 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,096 ml, 0,69 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,033 ml, 0,25 mmol). Pamašius kambario temperatūroje 30 min., pridedama 4-hidroksianilino (75 mg, 0,69 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 12 mg (10 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 548,1 (M+Na)⁺.

153 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-5-(metoksikarbonil)-pirazolas: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-5-(metoksikarbonil)pirazol-3-karboksirūgšties (3,0 g, 10,9 mmol) tirpalą 50 ml acetono 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (1,66 ml, 11,9 mmol), o po to izo-butilchlorformiato (1,14 ml, 11,9 mmol). Gautas mišinys maišomas 30 min. ir į jį įpilama vandeninio natrio azido (2,82 g, 43,4 mmol) tirpalo. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas sočiu NaCl tirpalu. Organinis tirpalas džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 50 ml tolueno ir maišoma 100 °C temperatūroje 1 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana ištirpinama metanoliniame natrio metoksido (5 ml 25 % natrio metoksido tirpalo metanolyje, 21 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuojama 1:1

heksanais/etilacetate) ir gaunama 1,1 g (33 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (DCI): 306,3 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į (2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (0,90 g, 2,95 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido kambario temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (8,85 ml 2,0 M tirpalas toluene, 17,68 mmol). Gautas tirpalas maišomas tol, kol nustoja skirtis dujos (~15 min.). Į šį tirpalą pridedama 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(metoksikarbonilamino)-5-(metoksikarbonil)pirazolo (0,90 g, 2,95 mmol) 10 ml metileno chlorido. Gautas tirpalas maišomas 40 °C temperatūroje 16 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas pridedant sotaus vandeninio NH₄Cl. Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir sukonzentruojamas vakuume. Perkristalinus kietą liekaną iš heksanų/etilacetato, gaunama 1,4 g (82 %) norimo junginio. MSGMS (ES⁺): 577,9 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: 1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (0,40 g, 0,69 mmol) tirpalas 5 ml trifluoracto rūgšties maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 min., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 200 mg (56 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 521,8 (M+H)⁺.

155 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-amino-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (0,22 g, 0,42 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 vandens/metanolio pridedama kalio hidroksido (2,0 g, 35 mmol). Gautas mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 4 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir parūgštinamas vandenine HCl. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 75 mg (38 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 463,8 (M+H)⁺.

156 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)metilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-amino-1H-pirazol-5-[(2'-tretbutilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (1,0 g, 1,92 mmol) tirpalą 10 ml DMF pridedama natrio rūgščiojo karbonato (0,24 g, 2,88 mmol) ir metilbromacetato (0,22 ml, 2,30 mmol). Gautas mišinys maišomas 85 °C temperatūroje 16 val. Reakcija pilnai neįvyksta, todėl pridedamos dar papildomos porcijos natrio rūgščiojo karbonato (0,48 g, 5,76 mmol) ir metilbromacetato (0,22 ml, 2,30 mmol), ir reakcijos mišinys toliau maišomas 95 °C temperatūroje 6 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas etilacetatu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties ir maišoma virinant su grįžtamu šaldytuvu 20 min., po to atšaldoma iki kambario temperatūros ir koncentruojama vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 450 mg (44 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 536,0 (M+H)⁺.

157 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksi)etilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[N-glicil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)-metilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (0,40 g, 0,75 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 metanolio/vandens pridedama ličio hidroksido monohidrato (0,13 g, 2,98 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys parūgštinamas vandenine HCl ir praskiedžiamas etilacetatu. Organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 200 mg (51 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 522,0 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksi)etilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[N-glicil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (0,14 g, 0,27 mmol) tirpalą tetrahidrofurane -20 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,038 ml, 0,27 mmol) ir etilchlorformiato (0,026 ml, 0,27 mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama natrio borhidrido (20 mg, 0,54 mmol) minimaliame kiekyje vandens. Reakcijos mišinys maišomas lėtai šylant iki kambario temperatūros 1 val., po to skaldomas 10 % vandenine HCl. Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 35 mg (26 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 507,9 (M+H)⁺.

158 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(hidroksimetil)-1H-pirazol-5-(metoksikarbonil)-

pirazolas: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-(metoksikarbonil)pirazol-3-karboksirūgšties (2,4 g, 8,69 mmol) tirpalą 50 ml tetrahidrofurano -20 °C temperatūroje pridedama trietilamino (1,21 ml, 8,69 mmol) ir etilchlorformiato (0,83 ml, 8,69 mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama natrio borhidrido (0,66 mg, 17,4 mmol) minimaliame kiekyje vandens. Reakcijos mišinys maišomas lėtai šylant iki kambario temperatūros 1 val., po to skaldomas 10 % vandenine HCl. Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuojama 3:2 etilacetatu/heksanu) ir gaunama 1,4 g (61 %) norimo junginio. MSGMS (DCI): 263,3 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(hidroksimetil)-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į (2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino (1,44 g, 4,73 mmol) tirpalą 40 ml metileno chlorido kambario temperatūroje sulašinamas trimetilaliuminis (14,2 ml 2,0 M tirpalas toluene, 28,4 mmol). Gautas tirpalas maišomas tol, kol nustoja skirtis dujos (~15 min.). Į šį tirpalą pridedama 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(hidroksimetil)-5-(metoksikarbonil)-pirazolo (1,24 g, 4,73 mmol) 10 ml metileno chlorido. Gautas tirpalas maišomas 40 °C temperatūroje 16 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas pridedant sotaus vandeninio NH₄Cl. Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Perkristalinus kietą liekaną iš heksanų/etilacetato, gaunama 1,7 g (68 %) norimo junginio. MSGMS (ES⁺): 557,1 (M+Na)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(karboksaldehid)-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į oksalilo chloridą (0,33 ml, 3,81 mmol) 20 ml metileno chlorido -78 °C temperatūroje pridedama dimetilsulfoksido (0,54 ml, 7,63 mmol). Mišinys maišomas 15 min., po to pridedama 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(hidroksimetil)-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (1,70 g, 3,18 mmol) 10 ml metileno chlorido. Reakcijos mišinys maišomas leidžiant lėtai sušilti iki kambario temperatūros 2 val. Pridedama trietilamino (2,21 ml, 15,90 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas 10 % HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir sukonzentravus vakuume gaunama 1,3 g (76 %) norimo junginio, kuris yra pakankamai grynas ir gali būti naudojamas negrynintas. MSGMS (ES+): 533,2 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(karboksaldehid)-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido (1,30 g, 2,44 mmol) tirpalą 30 ml metileno chlorido pridedama metil(trifenilfosforaniliden)acetato (0,98 g, 2,92 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 1:1 etilacetatu/heksanu) ir gaunama 1,2 g (83 %) norimo junginio. MSGMS (ES+): 589,1 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: 1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido (1,2 g, 2,04 mmol) tirpalas 10 ml trifluoracto rūgšties maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu 20 min., po to atšaldomas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama

preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 1,0 g (90 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 533,0 (M+H)⁺.

159 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[2-(metoksikarbonil)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (35 mg, 0,065 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio kambario temperatūroje pridedama 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus (3,5 mg). Mišinys maišomas 101,3 kPa dujinio vandenilio slėgyje 3 val., po to nufiltruojamas per celito sluoksnėlį ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 15 mg (42 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 534,9 (M+H)⁺.

160 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (1,2 g, 2,25 mmol) tirpalą 20 ml 1:1 metanolio/vandens kambario temperatūroje pridedama ličio hidroksido monohidrato (0,19 g, 4,5 mmol). Šis mišinys maišomas 3 val., po to parūgštinamas vandenine HCl ir praskiedžiamas etilacetatu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 1,0 g (83 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 516,8 (M-H)⁻.

161 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[2-(karboksi)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (40 mg, 0,077 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio kambario temperatūroje pridedama 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus (20 mg). Mišinys maišomas 101,3 kPa dujinio vandenilio slėgyje 3 val., po to nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 10 mg (25 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 520,9 (M+H)⁺.

162 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksamid)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (140 mg, 0,27 mmol) tirpalą 10 ml acetonitrilo pridedama trietilamino (0,11 ml, 0,81 mmol) ir izobutilchlorformiato (0,039 ml, 0,30 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 30 min., pridedama metanolinio amoniako tirpalo (0,27 ml 2,0 M amoniako tirpalo metanolyje, 0,54 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 16 val., po to lakios medžiagos nugarinamos. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 35 mg (25 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 517,9 (M+H)⁺.

163 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-[E-2-(hidroksimetil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-amino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (1,0 g, 1,93 mmol) tirpalą 20 ml tetrahidrofurano -20 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,27 ml, 1,93 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,25 ml, 1,93 mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama natrio borhidrido (0,22 g, 5,78 mmol) minimaliame kiekyje vandens. Reakcijos mišinys maišomas lėtai šylant iki kambario temperatūros 1 val., po to skaldomas 10 % vandenine HCl. Praskiedus etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 0,5 g (52 %) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 504,9 (M+H)⁺.

164 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(3-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

IR 165 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(hidroksimetil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-amino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (40 mg, 0,08 mmol) tirpalą 20 ml metanolio kambario temperatūroje pridedama 10 % paladžio ant anglies kaip katalizatoriaus (4 mg). Mišinys maišomas 101,3 kPa dujinio vandenilio slėgyje 3 val., po to nufiltruojamas per celito sluoksnėlį ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 15 mg (38 %) 164 pavyzdžio junginio, kuris yra balti

milteliai. MSGMS (ES+): 506,9 (M+H)⁺. Taip pat gaunama 8 mg (20 %) 165 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 490,9 (M+H)⁺.

166 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-[(4-Metoksi(fenil))]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-(2-furil)-

pirazolas: Į 2-furoilacetonitrilo (0,91 g, 6,73 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridedama natrio etoksido (2,5 ml 21 % pagal masę etanolio tirpalo, 6,73 ml), po to 2,2,2-trifluoracetoilbromid-N-(4-metoksifenil)hidrazono (2,0 g, 6,73 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir liekana ištirpinama etilacetate, plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojama. Liekana gryninama perkristalinant iš heksano/etilacetato ir gaunama 1,1 g (49 %) norimo junginio.

1-[(4-Metoksi(fenil))]-3-(trifluormetil)-4-ciano-pirazol-5-karboksirūgštis: Į 1-[(4-metoksi(fenil))]-3-(trifluormetil)-4-ciano-5-(2-furil)pirazolo (0,68 g, 2,04 mmol) tirpalą 4:4:6 anglies tetrachloride/acetonitrile/vandenyje pridedama natrio perjodato (196 mg, 9,2 mmol) ir rutenio(III) chlorido monohidrato (42 mg, 0,20 mmol). Gautas bifazinis reakcijos mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys skaldomas 10 % vandenine HCl ir praskiedžiamas etilacetaatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per celito sluoksnėlį ir sukongcentruojamas. Liekana ištirpinama 1:1 heksanuose/etilacetate ir ekstrahuojama sočiu vandeniniu Na₂CO₃ (2 kartus). Sumaišyti vandeniniai ekstraktai parūgštinami ir ekstrahuojami etilacetatu. Šie etilacetatiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukongcentravus gaunama 0,42 g (67 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (ES-): 310,0 (M-H)⁻.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-[(2'-metil-sulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: Į 1-[(4-metoksi(fenil))-3-(trifluormetil)-4-ciano-pirazol-5-karboksirūgšties (0,41 g, 1,32 mmol) tirpalą 20 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,17 ml, 1,98 mmol) ir 2 lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 20 ml metileno chlorido ir po to pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,48 g, 3,96 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min., ir pridedama (2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)amino hidrochlorido (0,47 g, 1,45 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir sukonzentravus gaunama 0,6 g (81 %) norimo junginio, kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga. MSGMS (ES+): 581,3 (M+Na)⁺.

167 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(amidino)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

IR 168 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(N-hidroksiamidino)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

Į 1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-[(2'-metil-sulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (100 mg, 0,18 mmol) tirpalą 5 ml absoliutaus etanolio pridedama hidroksilamino hidrochlorido (38 mg, 0,54 mmol) ir natrio karbonato (29 mg, 0,27 mmol). Mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas iki kietos medžiagos. Liekana ištirpinama 10 ml absoliutaus etanolio, pridedama ciklohekseno (1 ml), 20 % palądzio hidroksido ant anglies (50 mg) ir acto rūgšties (0,02 ml, 0,36 mmol). Gautas

mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 6 val. Reakcijos mišinys atvėsintas, nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 20 mg (16 %) 167 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 576,2 (M+H)⁺. Taip pat gaunama 15 mg (12 %) 168 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁺): 592,2 (M+H)⁺.

169 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas

1-[(4-Metoksi(fenil))-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-5-(2-furil)-

pirazolas: Į etil-3-(2-furil)-3-ketopropionato (2,45 g, 13,4 mmol) tirpalą 20 ml absoliutaus etanolio pridėdama natrio etoksido (4,6 ml 21 % pagal masę etanolio tirpalo, 12,2 ml), po to 2,2,2-trifluoracetoilbromid-N-(4-metoksifenil)hidrazono (1,82 g, 6,1 mmol). Šis mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir liekana ištirpinama etilacetate, plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO₄) ir koncentruojama. Liekana gryninama perkristalinant iš heksano/etilacetato ir gaunama 1,4 g (61 %) norimo junginio. MSGMS (ES⁺): 381,2 (M+H)⁺.

1-[(4-Metoksi(fenil))-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-pirazol-5-

karboksirūgštis: Į 1-[(4-metoksi(fenil))-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-5-(2-furil)pirazolo (1,0 g, 2,63 mmol) tirpalą 4:4:6 anglies tetrachloride /acetonitrile/vandenyje pridėdama natrio perjodato (2,5 g, 11,8 mmol) ir rutenio(III) chlorido monohidrato (11 mg, 0,05 mmol). Gautas bifazinis reakcijos mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys skaldomas 10 % vandenine HCl ir praskiedžiamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentruojamas. Liekana

ištirpinama 1:1 heksanuose/etilacetate ir ekstrahuojama sočiu vandeniniu Na_2CO_3 (2 kartus). Sumaišyti vandeniniai ekstraktai parūgštinami ir ekstrahuojami etilacetatu. Šie etilacetatiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir sukonzentravus gaunama 0,5 g (53 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (ES-): 357,0 (M-H)⁻.

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas: | 1-[(4-metoksi(fenil))-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-pirazol-5-karboksirūgšties (0,5 g, 1,4 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,18 ml, 2,1 mmol) ir 2 lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 20 ml metileno chlorido ir po to pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,51 g, 4,2 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min., ir pridedama (2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)amino hidrochlorido (0,42 g, 1,4 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas 10 % vandenine HCl , sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnėlį ir sukonzentravus gaunama 0,6 g (70 %) 169 pavyzdžio junginio, kuris yra kieta medžiaga. Dalis šios medžiagos gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunamas norimas junginys, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 628,1 (M+Na)⁺.

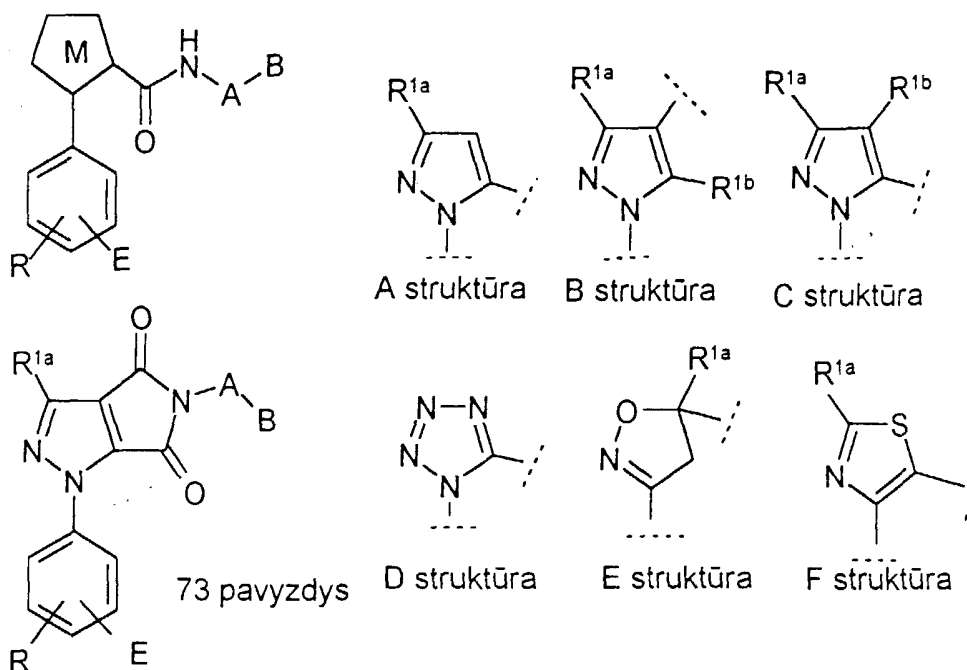
170 PAVYZDYS

1-[(4-Metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid-4-karboksirūgštis

| 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido (0,30 g, 0,49 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 metanolio/vandens pridedama kalio hidroksido (55 mg, 0,98 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., po to

atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir parūgštinaamas 10 % vandenine HCl. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukoncentruojamas. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu) ir po liofilizavimo gaunama 150 mg (53%) norimo junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES⁻): 576,2 (M-H)⁺.

1 lentelė



Pvz.	R, E	M	R ^{1a}	A-B
1	-	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
2	2-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
3	3-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
4	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
5	2-OH	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
6	3-OH	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
7	4-OH	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
8	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -3-F-bifen-4-ilas
9	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -3-Br-bifen-4-ilas
10	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -3-I-bifen-4-ilas
11	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -3-metilbifen-4-ilas
12	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-((CH ₃) ₂ NC(O))C ₆ H ₄
13	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
14	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(N-pirolidinometil)C ₆ H ₄
15	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
16	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
17	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
18	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	5-(N-pirolidinokarbonil)pirid-2-ilas
19	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	5-(N-pirolidinokarbonil)pirid-2-ilas
20	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
21	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(3'-HO-N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
22	4-CH ₃ O	F struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas

23	4-CH ₃ O	F struktūra	Br	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
24	4-CH ₃ O	F struktūra	Cl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
25	4-HO	F struktūra	Cl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
26	4-CH ₃ O	F struktūra	CH ₃ O	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
27	4-CH ₃ O	F struktūra	CH ₃ S	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
28	4-CH ₃ O	F struktūra	CH ₃ SO	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
29	4-CH ₃ O	F struktūra	CH ₃ SO ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
30	4-CH ₃ O	F struktūra	CN	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
31	4-CH ₃ O	F struktūra	(CH ₃) ₂ N	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
32	4-CH ₃ O	F struktūra	pirol-1-ilas	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
33	4-CH ₃ O	E struktūra	CH ₂ CO ₂ CH ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
34	4-CH ₃ O	E struktūra	CH ₂ CO ₂ H	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
35	4-CH ₃ O	E struktūra	(a)	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
36	4-CH ₃ O	E struktūra	(b)	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
37	4-CH ₃ O	D struktūra	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
38	4-CH ₃ O, 3-Cl	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
39	4-CF ₃ O	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
40	3-Br	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
41	3-I	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
42	3,4- OCH ₂ O	A struktūra	CH ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
43	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ OH	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
44	4-CH ₃ O	A struktūra	CHO	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
45	4-CH ₃ O	A struktūra	CO ₂ H	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
46	4-CH ₃ O	A struktūra	CO ₂ CH ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
47	4-Cl	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
48	4-Cl	A struktūra	CH ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
49	3,4-diCl	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
50	3-Cl	A struktūra	CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
51	-	F struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
52	-	F struktūra	Cl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
53	3-Br, 4-F	F struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
54	4-F	F struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
55	3-Br	F struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
56	3-Br	F struktūra	Cl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
57	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ S	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
58	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ SO ₂	5-(2'-CH ₃ CO ₂ -C ₆ H ₄)pirimid-2-ilas
59	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ SO ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
60	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ S	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
61	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ S	2'-CH ₃ SO ₂ -bifen-4-ilas
62	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ SO ₂	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄

63	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ OCH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
64	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ OC(O)	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
65	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃ SO ₂ CH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
66	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄)pirimid-2-ilas
67	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(2'-CH ₃ CO ₂ -pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
68	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(3'-H ₂ N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
69	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(3'-CH ₃ O-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
70	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilas
71	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-amidinofenilas
72	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidino-C(=NH)C ₆ H ₄
73	4-CH ₃ O	-	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
74	4-CH ₃ O	B struktūra	3-CF ₃ , 5-CO ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
75	4-CH ₃ O	B struktūra	3-CF ₃ , 5-(CH ₂) ₂ OH	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
76	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidino-C(=NH)C ₆ H ₄
77	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidino-C(=NCO ₂ -i-butil)C ₆ H ₄
78	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidino-C(=N)SO ₂ CH ₃)-C ₆ H ₄
79	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-amidinofenilmetilas
80	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidino-C(=NH ₂))C ₆ H ₄ -CH ₂ -N-benzil-piperidin-4-ilas
81	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	N-(pirid-2-ilmetil)piperidin-4-ilas
82	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(2'-metilimidazolil)C ₆ H ₄
83	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-metilimidazolil)C ₆ H ₄
84	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(4'-metilimidazolil)C ₆ H ₄
85	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-CH ₃ C(O)-imidazolil)C ₆ H ₄
86	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-karboksiimidazolil)C ₆ H ₄
87	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-CH ₃ NHC(O)-imidazolil)C ₆ H ₄
88	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-H ₂ NC(O)-imidazolil)C ₆ H ₄
89	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(5'-CH ₃ NHC(O)-imidazolil)C ₆ H ₄
90	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
91	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ OH	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
92	4-CH ₃ O	A struktūra	CHO	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
93	4-CH ₃ O	A struktūra	CO ₂ H	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
94	4-CH ₃ O	A struktūra	CO ₂ CH ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
95	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ CN	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄

96	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ CO ₂ H	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
97	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ Br	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
98	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
99	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ NH ₂ - SO ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
100	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ - imidazolas	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
101	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ OH	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
102	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ - OC(O)CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
103	4-CH ₃ O, 2-CO ₂ Me	A struktūra	CF ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -bifen-4-ilas
104	4-CH ₃ O, 2-CO ₂ H	A struktūra	CF ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -bifen-4-ilas
105	4-CH ₃ O, 2-CO ₂ CH ₃	A struktūra	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
106	4-CH ₃ O, 2-CO ₂ H	A struktūra	CF ₃	2'-t-Bu-HNSO ₂ -bifen-4-ilas
107	4-CH ₃ O, 2-CO ₂ H	A struktūra	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
108	4-CH ₃ O, 2-CH ₂ OH	A struktūra	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
109	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-antr.-butil-fenilas
110	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(3'-metil-3'-pirazolin-5'-on- 2'-il)C ₆ H ₄
111	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(6'-metilbenzotiazol-2'- il)C ₆ H ₄
112	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	3,4-dibromfenilas
113	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-butilfenilas
114	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(4-metilpiperidinil)C ₆ H ₄
115	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₃	4-(2'-metilimidazolil)C ₆ H ₄
116	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-metilimidazol-2-il- karbonil)C ₆ H ₄
117	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(imidazol-2-il- hidroksimetil)C ₆ H ₄
118	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-benzilimidazol-2-il- hidroksimetil)C ₆ H ₄
119	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(imidazol-2-il- karbonil)C ₆ H ₄
120	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	[(tiazol-2-il)(4'-CH ₃ OC ₆ H ₄ - NH)CH ₂]C ₆ H ₄
121	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(2'-tiazolin-2'-il- karbonil)C ₆ H ₄
122	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(2'-imidazolin-2'-il)C ₆ H ₄
123	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(H ₂ N(CH ₂) ₂ NHC(O))C ₆ H ₄
124	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(1',4',5',6'- tetrahidropirimid-2-il)C ₆ H ₄
125	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-metil-1',4',5',6'-

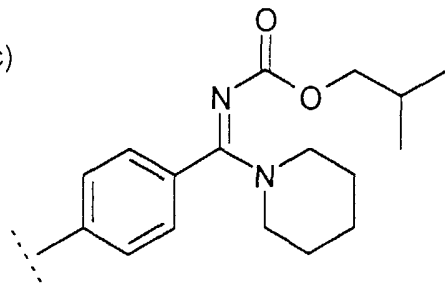
126	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	tetrahidropirimid-2-il)C ₆ H ₄ 4-(1',4',5',6'- tetrahidropirimid-2-il)-2-F- C ₆ H ₄
127	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-CH ₃ -4'-imidazolin-2'-il)- 2-F-C ₆ H ₄
128	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(N-CH ₃ -4'-imidazolin-2'- il)C ₆ H ₄
129	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(guanidino-karbonil)C ₆ H ₄
130	4-CH ₃ O	A struktūra	CF ₃	4-(pirimid-2-il)fenilas
131	4-CH ₃ O	F struktūra	C(O)NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
132	4-CH ₃ O	F struktūra	NH(CH ₂) ₂ - OCH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
133	4-CH ₃ O	F struktūra	NH(CH ₂) ₃ OH	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
134	4-CH ₃ O	F struktūra	NH(CH ₂) ₂ CN	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
135	4-CH ₃ O	F struktūra	NH(CH ₂) ₃ - OCH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
136	4-CH ₃ O	F struktūra	NH(CH ₂) ₂ - CO ₂ H	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
137	4-CH ₃ O	F struktūra	NH-i-Pr	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
138	4-CH ₃ O	F struktūra	NHCH(CH ₂ - OH) ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
139	4-CH ₃ O	F struktūra	NHCH ₂ CO ₂ - CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
140	4-CH ₃ O	F struktūra	NHCH ₂ CO ₂ H	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
141	4-CH ₃ O	A struktūra	CO ₂ C ₂ H ₅	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
142	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH ₂	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
143	4-CH ₃ O	A struktūra	C(O)NH- (CH ₂) ₂ OH	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
144	4-CH ₃ O	A struktūra	CONHOH	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
145	4-CH ₃ O	A struktūra	CONHC ₆ H ₅	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
146	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH(CH ₂) ₃ - OH	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
147	4-CH ₃ O	A struktūra	CONHCH ₃	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
148	4-CH ₃ O	A struktūra	CONHCH ₂ - C ₆ H ₅	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
149	4-CH ₃ O	A struktūra	CON(CH ₃) ₂	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
150	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH- (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
151	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH-2-OH- C ₆ H ₄	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
152	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH-3-OH- C ₆ H ₄	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
153	4-CH ₃ O	A struktūra	CONH-4-OH- C ₆ H ₄	4-(N-pirolidinokarbonil)C ₆ H ₄
154	4-CH ₃ O	A struktūra	NHCO ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
155	4-CH ₃ O	A struktūra	NH ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
156	4-CH ₃ O	A struktūra	NHCH ₂ -	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas

			CO ₂ CH ₃	
157	4-CH ₃ O	A struktūra	NH(CH ₂) ₂ OH	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
158	4-CH ₃ O	A struktūra	CH=CH-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
			CO ₂ CH ₃	
159	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ CH ₂ -	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
			CO ₂ CH ₃	
160	4-CH ₃ O	A struktūra	CH=CHCO ₂ H	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
			H	
161	4-CH ₃ O	A struktūra	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
162	4-CH ₃ O	A struktūra	CH=CH-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
			CONH ₂	
163	4-CH ₃ O	A struktūra	CH=CH-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
			CH ₂ OH	
164	4-CH ₃ O	A struktūra	(CH ₂) ₃ OH	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
165	4-CH ₃ O	A struktūra	(CH ₂) ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifen-4-ilas
166	4-CH ₃ O	C struktūra	3-CF ₃ , 4-CN	2'-CH ₃ SO ₂ -3-F-bifen-4-ilas
167	4-CH ₃ O	C struktūra	3-CF ₃ , 4-amidino	2'-CH ₃ SO ₂ -3-F-bifen-4-ilas
168	4-CH ₃ O	C struktūra	3-CF ₃ , 4-amidino- OH	2'-CH ₃ SO ₂ -3-F-bifen-4-ilas
169	4-CH ₃ O	C struktūra	3-CF ₃ , 4-CO ₂ C ₂ H ₅	2'-CH ₃ SO ₂ -3-F-bifen-4-ilas
170	4-CH ₃ O	C struktūra	3-CF ₃ , 4-CO ₂ H	2'-CH ₃ SO ₂ -3-F-bifen-4-ilas

(a) -CH₂C(O)NHCH₂CO₂CH₃

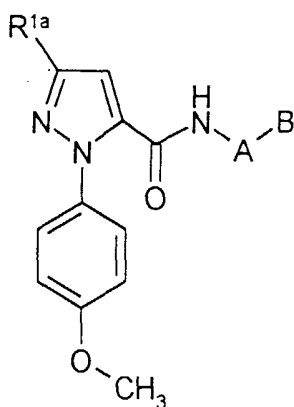
(b) - (1,2,4-triazol-1-il)CH₂

(c)

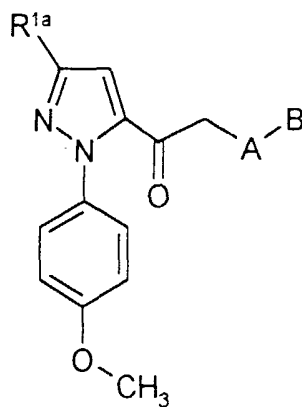


Tolimesnėse lentelėse duoti būdingi šio išradimo pavyzdžiai. Laikoma, kad kiekvienas įrašas kiekvienoje lentelėje yra suporuotas su kiekviena formule lentelės pradžioje. Pavyzdžiui, laikoma, kad 1 pavyzdys 2 lentelėje yra suporuotas su kiekviena formule a₁-f₉.

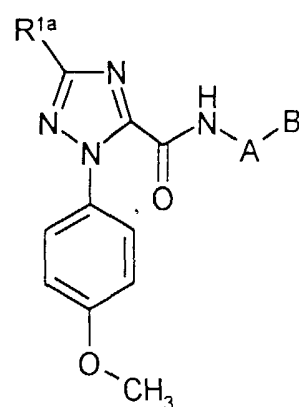
2 lentelė



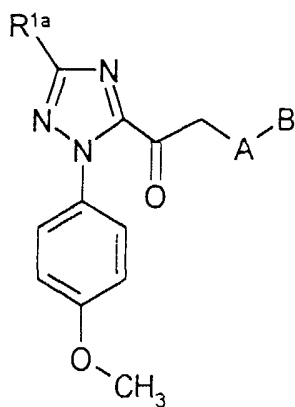
- a₁ R^{1a} = CH₃
 = CH₃
 a₂ R^{1a} = CF₃
 a₃ R^{1a} = SCH₃
 a₄ R^{1a} = SOCH₃
 a₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 a₆ R^{1a} = Cl
 a₇ R^{1a} = Br
 a₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 a₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



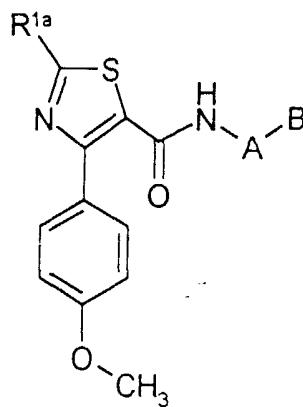
- b₁ R^{1a} = CH₃
 b₂ R^{1a} = CF₃
 b₃ R^{1a} = SCH₃
 b₄ R^{1a} = SOCH₃
 b₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 b₆ R^{1a} = Cl
 b₇ R^{1a} = Br
 b₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 b₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



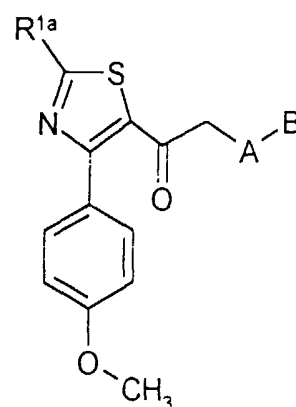
- c₁ R^{1a}
 c₂ R^{1a} = CF₃
 c₃ R^{1a} = SCH₃
 c₄ R^{1a} = SOCH₃
 c₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 c₆ R^{1a} = Cl
 c₇ R^{1a} = Br
 c₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 c₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



- d₁ R^{1a} = CH₃
 = CH₃
 d₂ R^{1a} = CF₃
 d₃ R^{1a} = SCH₃
 d₄ R^{1a} = SOCH₃
 d₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 d₆ R^{1a} = Cl
 d₇ R^{1a} = Br
 d₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 d₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



- e₁ R^{1a} = CH₃
 e₂ R^{1a} = CF₃
 e₃ R^{1a} = SCH₃
 e₄ R^{1a} = SOCH₃
 e₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 e₆ R^{1a} = Cl
 e₇ R^{1a} = Br
 e₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 e₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



- f₁ R^{1a}
 f₂ R^{1a} = CF₃
 f₃ R^{1a} = SCH₃
 f₄ R^{1a} = SOCH₃
 f₅ R^{1a} = SO₂CH₃
 f₆ R^{1a} = Cl
 f₇ R^{1a} = Br
 f₈ R^{1a} = CO₂CH₃
 f₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

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-morfolino grupè
6	fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
9	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
10	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
11	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
12	2-piridilas	4-morfolino grupè
13	2-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
14	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
15	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
16	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
17	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
18	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
19	3-piridilas	4-morfolino grupè
20	3-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
21	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
22	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
23	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
24	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
25	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
26	2-pirimidilas	4-morfolino grupè
27	2-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
28	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
29	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
30	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
31	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
32	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
33	5-pirimidilas	4-morfolino grupè
34	5-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
35	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
36	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
37	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
38	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
39	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
40	2-Cl-fenilas	4-morfolino grupè
41	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
42	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
43	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
44	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
45	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas

46	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
47	2-F-fenilas	4-morfolino grupè
48	2-F-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
49	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
50	2,5-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
51	2,5-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
52	2,5-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
53	2,5-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
54	2,5-diF-fenilas	4-morfolino grupè
55	2,5-diF-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
56	2,5-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
57	fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
58	fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
59	fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
60	fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
61	fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
62	fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
63	fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
64	fenilas	2-(N-azetidilil-metil)fenilas
65	fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
66	fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
67	fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
68	fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
69	fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
70	fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
71	fenilas	2-(amidinil)fenilas
72	fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
73	fenilas	2-(imidazolil)fenilas
74	fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
75	fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
76	fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
77	fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
78	fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
79	fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
80	fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
81	fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
82	fenilas	2-(3-aminofenilas)
83	fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
84	fenilas	2-glicinoilas
85	fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
86	2-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
87	2-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
88	2-piridilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
89	2-piridilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
90	2-piridilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
91	2-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas

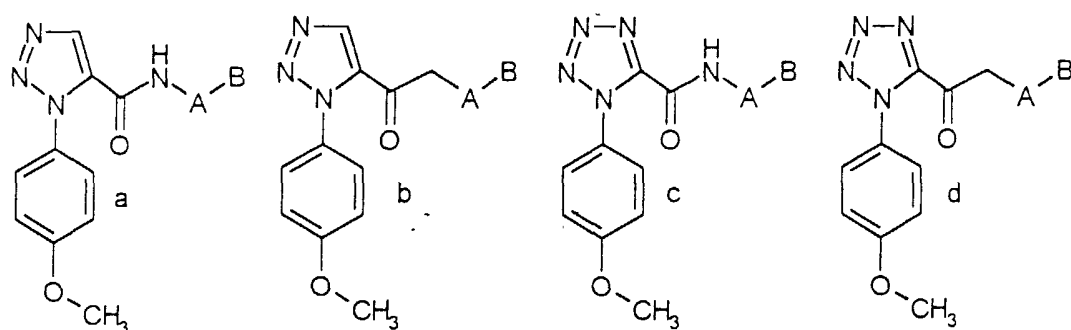
92	2-piridilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
93	2-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
94	2-piridilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
95	2-piridilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
96	2-piridilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
97	2-piridilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
98	2-piridilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
99	2-piridilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
100	2-piridilas	2-(amidinil)fenilas
101	2-piridilas	2-(N-guanidinil)fenilas
102	2-piridilas	2-(imidazolil)fenilas
103	2-piridilas	2-(imidazolidinil)fenilas
104	2-piridilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
105	2-piridilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
106	2-piridilas	2-(2-piperidinil)fenilas
107	2-piridilas	2-(amidinil-metil)fenilas
108	2-piridilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
109	2-piridilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
110	2-piridilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
111	2-piridilas	2-(3-aminofenilas)
112	2-piridilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
113	2-piridilas	2-glicinoilas
114	2-piridilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
115	3-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
116	3-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
117	3-piridilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
118	3-piridilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
119	3-piridilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
120	3-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
121	3-piridilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
122	3-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
123	3-piridilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
124	3-piridilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
125	3-piridilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
126	3-piridilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
127	3-piridilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
128	3-piridilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
129	3-piridilas	2-(amidinil)fenilas
130	3-piridilas	2-(N-guanidinil)fenilas
131	3-piridilas	2-(imidazolil)fenilas
132	3-piridilas	2-(imidazolidinil)fenilas
133	3-piridilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
134	3-piridilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
135	3-piridilas	2-(2-piperidinil)fenilas
136	3-piridilas	2-(amidinil-metil)fenilas
137	3-piridilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
138	3-piridilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas

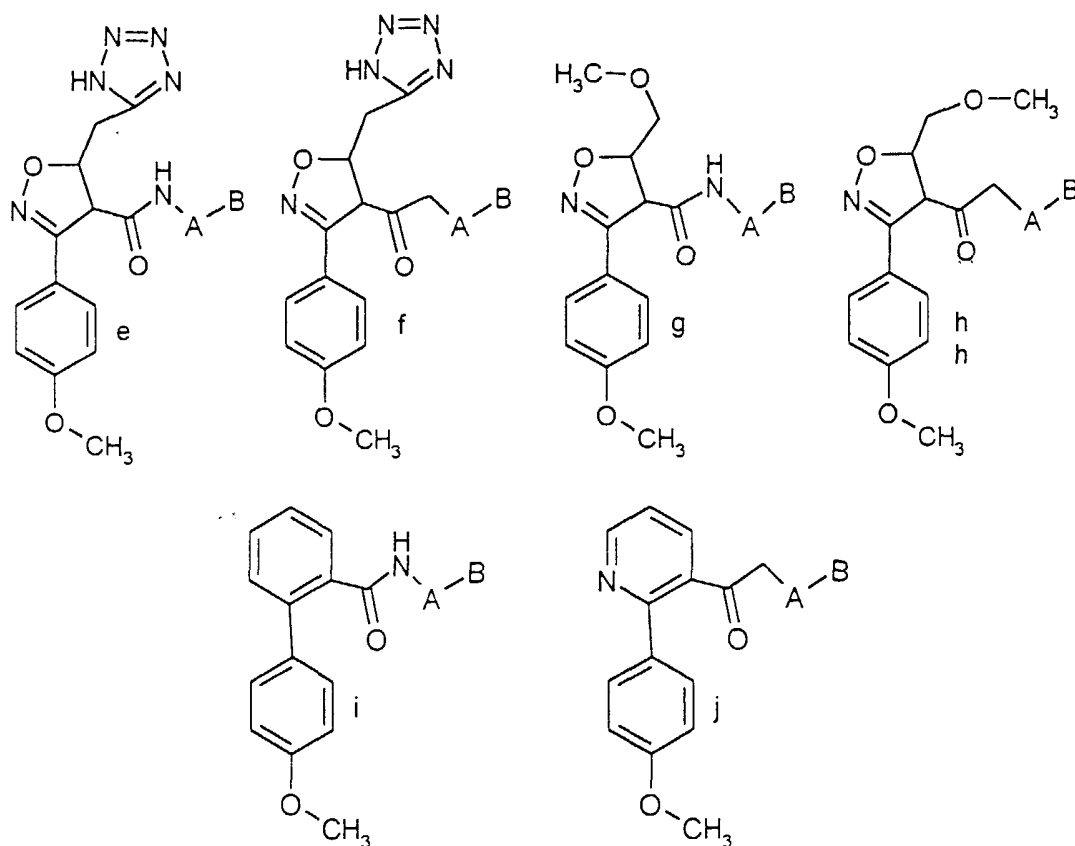
139	3-piridilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
140	3-piridilas	2-(3-aminofenilas)
141	3-piridilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
142	3-piridilas	2-glicinoilas
143	3-piridilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
144	2-pirimidilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
145	2-pirimidilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
146	2-pirimidilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
147	2-pirimidilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
148	2-pirimidilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
149	2-pirimidilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
150	2-pirimidilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
151	2-pirimidilas	2-(N-azetidiniil-metil)fenilas
152	2-pirimidilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
153	2-pirimidilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
154	2-pirimidilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
155	2-pirimidilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
156	2-pirimidilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
157	2-pirimidilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
158	2-pirimidilas	2-(amidinil)fenilas
159	2-pirimidilas	2-(N-guanidinil)fenilas
160	2-pirimidilas	2-(imidazolil)fenilas
161	2-pirimidilas	2-(imidazolidinil)fenilas
162	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
163	2-pirimidilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
164	2-pirimidilas	2-(2-piperidinil)fenilas
165	2-pirimidilas	2-(amidinil-metil)fenilas
166	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
167	2-pirimidilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
168	2-pirimidilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
169	2-pirimidilas	2-(3-aminofenilas)
170	2-pirimidilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
171	2-pirimidilas	2-glicinoilas
172	2-pirimidilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
173	2-Cl-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
174	2-Cl-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
175	2-Cl-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
176	2-Cl-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
177	2-Cl-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
178	2-Cl-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
179	2-Cl-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
180	2-Cl-fenilas	2-(N-azetidiniil-metil)fenilas
181	2-Cl-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
182	2-Cl-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
183	2-Cl-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
184	2-Cl-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas

185	2-Cl-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
186	2-Cl-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
187	2-Cl-fenilas	2-(amidinil)fenilas
188	2-Cl-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
189	2-Cl-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
190	2-Cl-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
191	2-Cl-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
192	2-Cl-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
193	2-Cl-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
194	2-Cl-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
195	2-Cl-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
196	2-Cl-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
197	2-Cl-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
198	2-Cl-fenilas	2-(3-aminofenilas)
199	2-Cl-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
200	2-Cl-fenilas	2-glicinoilas
201	2-Cl-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
202	2-F-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
203	2-F-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
204	2-F-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
205	2-F-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
206	2-F-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
207	2-F-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
208	2-F-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
209	2-F-fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
210	2-F-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
211	2-F-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
212	2-F-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
213	2-F-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
214	2-F-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
215	2-F-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
216	2-F-fenilas	2-(amidinil)fenilas
217	2-F-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
218	2-F-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
219	2-F-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
220	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
221	2-F-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
222	2-F-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
223	2-F-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
224	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
225	2-F-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
226	2-F-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
227	2-F-fenilas	2-(3-aminofenilas)
228	2-F-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
229	2-F-fenilas	2-glicinoilas
230	2-F-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
231	2,5-diF-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas

232	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
233	2,5-diF-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
234	2,5-diF-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
235	2,5-diF-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
236	2,5-diF-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
237	2,5-diF-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
238	2,5-diF-fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
239	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
240	2,5-diF-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
241	2,5-diF-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
242	2,5-diF-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
243	2,5-diF-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
244	2,5-diF-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
245	2,5-diF-fenilas	2-(amidinil)fenilas
246	2,5-diF-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
247	2,5-diF-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
248	2,5-diF-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
249	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
250	2,5-diF-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
251	2,5-diF-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
252	2,5-diF-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
253	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
254	2,5-diF-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
255	2,5-diF-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
256	2,5-diF-fenilas	2-(3-aminofenilas)
257	2,5-diF-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
258	2,5-diF-fenilas	2-glicinoilas
259	2,5-diF-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)

3 lentelė





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-morfolino grupè
6	fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
9	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
10	2-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
11	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
12	2-piridilas	4-morfolino grupè
13	2-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
14	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
15	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
16	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
17	3-piridilas	1-pirolidinokarbonilas
18	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
19	3-piridilas	4-morfolino grupè
20	3-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
21	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
22	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
23	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
24	2-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas

25	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
26	2-pirimidilas	4-morfolino grupė
27	2-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
28	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
29	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
30	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
31	5-pirimidilas	1-pirolidinokarbonilas
32	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
33	5-pirimidilas	4-morfolino grupė
34	5-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
35	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
36	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
37	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
38	2-Cl-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
39	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
40	2-Cl-fenilas	4-morfolino grupė
41	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
42	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
43	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
44	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
45	2-F-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
46	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
47	2-F-fenilas	4-morfolino grupė
48	2-F-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
49	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
50	2,5-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
51	2,5-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
52	2,5-diF-fenilas	1-pirolidinokarbonilas
53	2,5-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
54	2,5-diF-fenilas	4-morfolino grupė
55	2,5-diF-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
56	2,5-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
57	fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
58	fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
59	fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
60	fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
61	fenilas	2-(N-piridinil-metil)fenilas
62	fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinil-metil)fenilas
63	fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
64	fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
65	fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
66	fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
67	fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
68	fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
69	fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
70	fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
71	fenilas	2-(amidinil)fenilas

72	fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
73	fenilas	2-(imidazolil)fenilas
74	fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
75	fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
76	fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
77	fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
78	fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
79	fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
80	fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
81	fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
82	fenilas	2-(3-aminofenilas)
83	fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
84	fenilas	2-glicinoilas
85	fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
86	2-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
87	2-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
88	2-piridilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
89	2-piridilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
90	2-piridilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
91	2-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
92	2-piridilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
93	2-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
94	2-piridilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
95	2-piridilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
96	2-piridilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
97	2-piridilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
98	2-piridilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
99	2-piridilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
100	2-piridilas	2-(amidinil)fenilas
101	2-piridilas	2-(N-guanidinil)fenilas
102	2-piridilas	2-(imidazolil)fenilas
103	2-piridilas	2-(imidazolidinil)fenilas
104	2-piridilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
105	2-piridilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
106	2-piridilas	2-(2-piperidinil)fenilas
107	2-piridilas	2-(amidinil-metil)fenilas
108	2-piridilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
109	2-piridilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
110	2-piridilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
111	2-piridilas	2-(3-aminofenilas)
112	2-piridilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
113	2-piridilas	2-glicinoilas
114	2-piridilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
115	3-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
116	3-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
117	3-piridilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
118	3-piridilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas

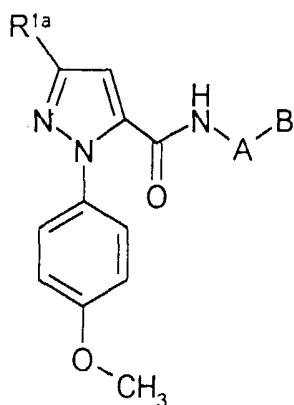
119	3-piridilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
120	3-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
121	3-piridilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
122	3-piridilas	2-(N-azetidiniil-metil)fenilas
123	3-piridilas	2-(N-piperaziniil-metil)fenilas
124	3-piridilas	2-(N,N'-BOC-piperaziniil-metil)fenilas
125	3-piridilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
126	3-piridilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
127	3-piridilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
128	3-piridilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidraziniil-metil)fenilas
129	3-piridilas	2-(amidiniil)fenilas
130	3-piridilas	2-(N-guanidiniil)fenilas
131	3-piridilas	2-(imidazolil)fenilas
132	3-piridilas	2-(imidazolidiniil)fenilas
133	3-piridilas	2-(2-imidazolidiniil-sulfoniil)fenilas
134	3-piridilas	2-(2-pirolidiniil)fenilas
135	3-piridilas	2-(2-piperidiniil)fenilas
136	3-piridilas	2-(amidiniil-metil)fenilas
137	3-piridilas	2-(2-imidazolidiniil-metil)fenilas
138	3-piridilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
139	3-piridilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
140	3-piridilas	2-(3-aminofenilas)
141	3-piridilas	2-(3-pirolidiniilkarbonilas)
142	3-piridilas	2-glicinoilas
143	3-piridilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
144	2-pirimidilas	2-(N-pirolidiniil-metil)fenilas
145	2-pirimidilas	2-(N-piperidiniil-metil)fenilas
146	2-pirimidilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
147	2-pirimidilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
148	2-pirimidilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
149	2-pirimidilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
150	2-pirimidilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
151	2-pirimidilas	2-(N-azetidiniil-metil)fenilas
152	2-pirimidilas	2-(N-piperaziniil-metil)fenilas
153	2-pirimidilas	2-(N,N'-BOC-piperaziniil-metil)fenilas
154	2-pirimidilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
155	2-pirimidilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
156	2-pirimidilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
157	2-pirimidilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidraziniil-metil)fenilas
158	2-pirimidilas	2-(amidiniil)fenilas
159	2-pirimidilas	2-(N-guanidiniil)fenilas
160	2-pirimidilas	2-(imidazolil)fenilas
161	2-pirimidilas	2-(imidazolidiniil)fenilas
162	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidiniil-sulfoniil)fenilas
163	2-pirimidilas	2-(2-pirolidiniil)fenilas
164	2-pirimidilas	2-(2-piperidiniil)fenilas

165	2-pirimidilas	2-(amidinil-metil)fenilas
166	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
167	2-pirimidilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
168	2-pirimidilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
169	2-pirimidilas	2-(3-aminofenilas)
170	2-pirimidilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
171	2-pirimidilas	2-glicinoilas
172	2-pirimidilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
173	2-Cl-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
174	2-Cl-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
175	2-Cl-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
176	2-Cl-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
177	2-Cl-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
178	2-Cl-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
179	2-Cl-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
180	2-Cl-fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
181	2-Cl-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
182	2-Cl-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
183	2-Cl-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
184	2-Cl-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
185	2-Cl-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
186	2-Cl-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
187	2-Cl-fenilas	2-(amidinil)fenilas
188	2-Cl-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
189	2-Cl-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
190	2-Cl-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
191	2-Cl-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
192	2-Cl-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
193	2-Cl-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
194	2-Cl-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
195	2-Cl-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
196	2-Cl-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
197	2-Cl-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
198	2-Cl-fenilas	2-(3-aminofenilas)
199	2-Cl-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
200	2-Cl-fenilas	2-glicinoilas
201	2-Cl-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
202	2-F-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
203	2-F-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
204	2-F-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
205	2-F-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
206	2-F-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
207	2-F-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
208	2-F-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
209	2-F-fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
210	2-F-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas

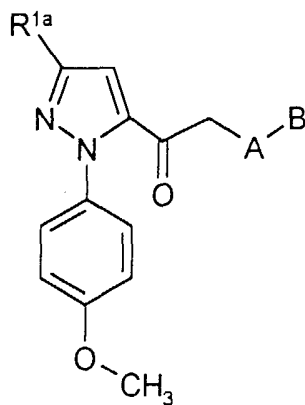
211	2-F-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
212	2-F-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
213	2-F-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
214	2-F-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
215	2-F-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
216	2-F-fenilas	2-(amidinil)fenilas
217	2-F-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
218	2-F-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
219	2-F-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
220	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
221	2-F-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
222	2-F-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
223	2-F-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
224	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
225	2-F-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
226	2-F-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
227	2-F-fenilas	2-(3-aminofenilas)
228	2-F-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
229	2-F-fenilas	2-glicinoilas
230	2-F-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
231	2,5-diF-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
232	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
233	2,5-diF-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
234	2,5-diF-fenilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
235	2,5-diF-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
236	2,5-diF-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
237	2,5-diF-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
238	2,5-diF-fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
239	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
240	2,5-diF-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperazinil-metil)fenilas
241	2,5-diF-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
242	2,5-diF-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
243	2,5-diF-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
244	2,5-diF-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
245	2,5-diF-fenilas	2-(amidinil)fenilas
246	2,5-diF-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
247	2,5-diF-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
248	2,5-diF-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
249	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
250	2,5-diF-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
251	2,5-diF-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
252	2,5-diF-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
253	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
254	2,5-diF-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
255	2,5-diF-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
256	2,5-diF-fenilas	2-(3-aminofenilas)
257	2,5-diF-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)

258	2,5-diF-fenilas	2-glicinoilas
259	2,5-diF-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)

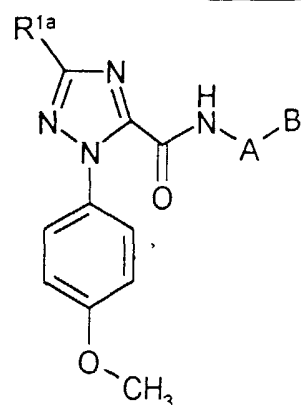
4 lentelė



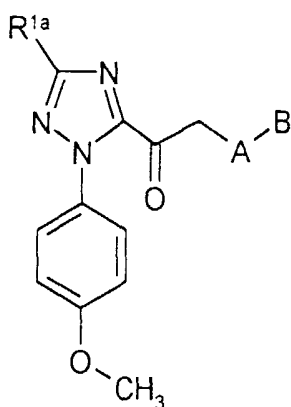
- a_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$
 $= \text{CH}_3$
 a_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 a_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 a_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 a_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 a_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 a_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 a_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 a_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



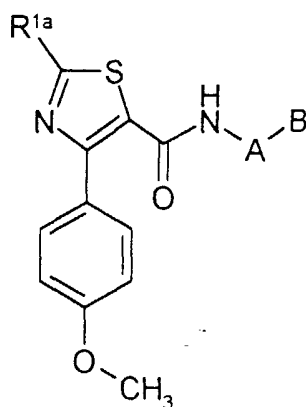
- b_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$
 b_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 b_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 b_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 b_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 b_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 b_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 b_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 b_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



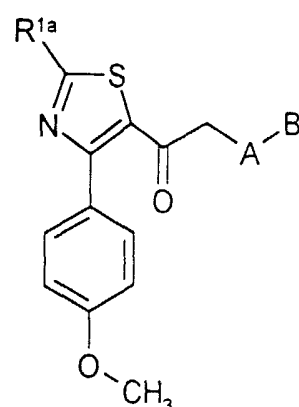
- c_1 R^{1a}
 c_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 c_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 c_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 c_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 c_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 c_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 c_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 c_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



- d_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$
 $= \text{CH}_3$
 d_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 d_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 d_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 d_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 d_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 d_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 d_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 d_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



- e_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$
 e_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 e_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 e_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 e_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 e_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 e_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 e_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 e_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



- f_1 R^{1a}
 f_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$
 f_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$
 f_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 f_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 f_6 $R^{1a} = \text{Cl}$
 f_7 $R^{1a} = \text{Br}$
 f_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 f_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

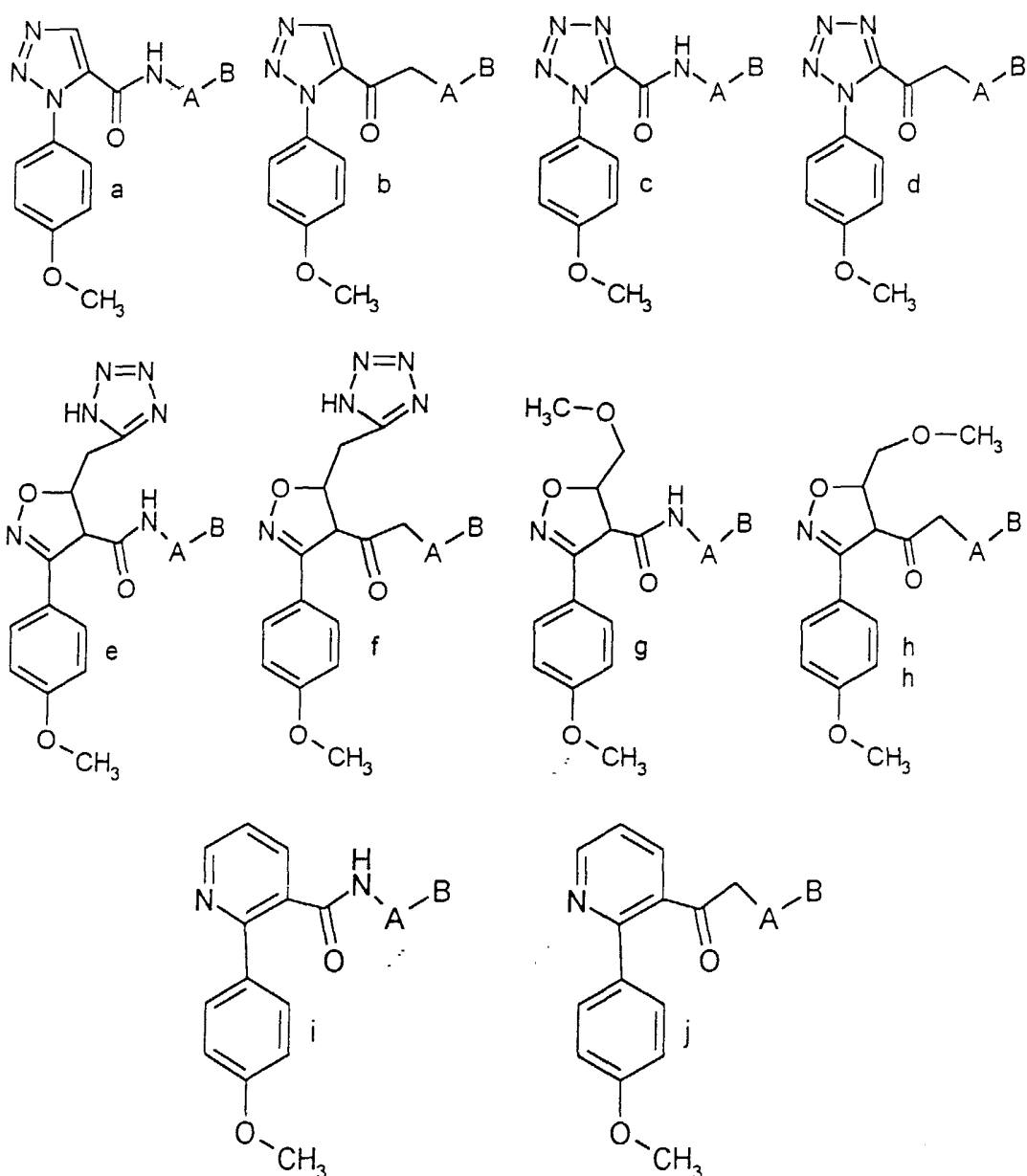
Pvz. A

B

1	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
2	fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
3	fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
4	fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
5	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
6	2-F-fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
7	2-F-fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
8	2-F-fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
9	fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
10	fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
11	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
12	fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
13	fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
14	2-F-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
15	2-F-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
16	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
17	2-F-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
18	2-F-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
19	2-Cl-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
20	2-Cl-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
21	2-Cl-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
22	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
23	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
24	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
25	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
26	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
27	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
28	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
29	fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
30	fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
31	fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
32	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
33	2-F-fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
34	2-F-fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
35	fenilas	guanidino grupē
36	fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
37	fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas
38	fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
39	fenilas	N-metilimidazol-2-iltiolas
40	fenilas	t-butoksikarbonilaminas
41	fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupē
42	fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupē
43	2-F-fenilas	guanidino grupē
44	2-F-fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
45	2-F-fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas
46	2-F-fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
47	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-iltiogrupē

48	2-F-fenilas	t-butoksikarbonilaminas
49	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupė
50	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupė
51	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupė
52	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupė

5 lentelė

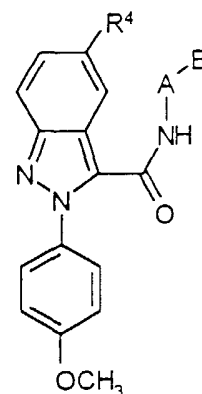
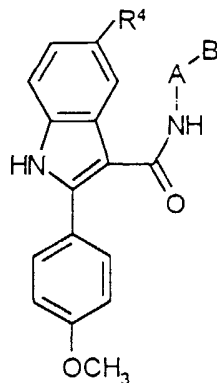
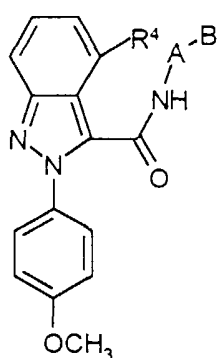
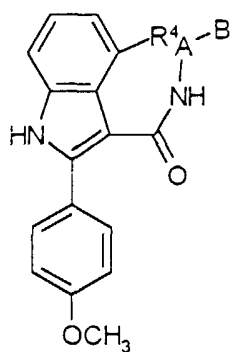
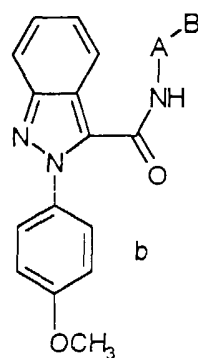
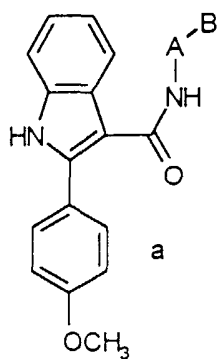


Pvz.	A	B
1	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
2	fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
3	fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas

4	fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
5	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
6	2-F-fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
7	2-F-fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
8	2-F-fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
9	fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
10	fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
11	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
12	fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
13	fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
14	2-F-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
15	2-F-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
16	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
17	2-F-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
18	2-F-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
19	2-Cl-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
20	2-Cl-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
21	2-Cl-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
22	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
23	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
24	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
25	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
26	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
27	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
28	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
29	fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
30	fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
31	fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
32	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
33	2-F-fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
34	2-F-fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
35	fenilas	guanidino grupé
36	fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
37	fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas
38	fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
39	fenilas	N-metilimidazol-2-iltiolas
40	fenilas	t-butoksikarbonilaminas
41	fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupé
42	fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupé
43	2-F-fenilas	guanidino grupé
44	2-F-fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
45	2-F-fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas
46	2-F-fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
47	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-iltiogrupé
48	2-F-fenilas	t-butoksikarbonilaminas
49	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupé
50	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-

51	2-CH ₃ O-fenilas	metansulfamoil)iminogrupé
		(N-pirolidino)formiliminogrupé
52	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-
		metansulfamoil)iminogrupé

6 lentelė



c₁ R⁴ = OCH₃
OCH₃

d₁ R⁴ = OCH₃

e₁ R⁴ = OCH₃

f₁ R⁴ =

c₂ R⁴ = CO₂CH₃

d₂ R⁴ = CO₂CH₃

e₂ R⁴ = CO₂CH₃

f₂ R⁴ = CO₂CH₃

c₃ R⁴ = CH₂OCH₃

d₃ R⁴ = CH₂OCH₃

e₃ R⁴ = CH₂OCH₃

f₃ R⁴ = CH₂OCH₃

c₄ R⁴ = CH₃

d₄ R⁴ = CH₃

e₄ R⁴ = CH₃

f₄ R⁴ = CH₃

c₅ R⁴ = CF₃

d₅ R⁴ = CF₃

e₅ R⁴ = CF₃

f₅ R⁴ = CF₃

c₆ R⁴ = Cl

d₆ R⁴ = Cl

e₆ R⁴ = Cl

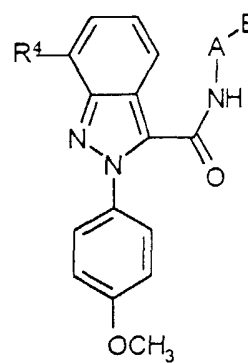
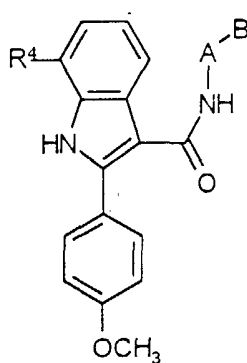
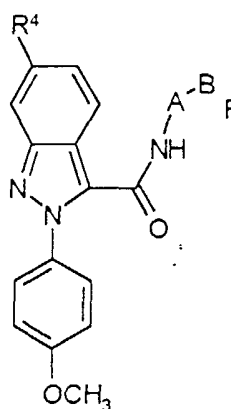
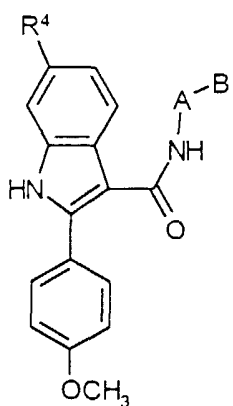
f₆ R⁴ = Cl

c₇ R⁴ = F

d₇ R⁴ = F

e₇ R⁴ = F

f₇ R⁴ = F



g₁ R⁴ = OCH₃
OCH₃

h₁ R⁴ = OCH₃

i₁ R⁴ = OCH₃

j₁ R⁴ =

g₂ R⁴ = CO₂CH₃

h₂ R⁴ = CO₂CH₃

i₂ R⁴ = CO₂CH₃

j₂ R⁴ = CO₂CH₃

g₃ R⁴ = CH₂OCH₃

h₃ R⁴ = CH₂OCH₃

i₃ R⁴ = CH₂OCH₃

j₃ R⁴ = CH₂OCH₃

g₄ R⁴ = CH₃

h₄ R⁴ = CH₃

i₄ R⁴ = CH₃

j₄ R⁴ = CH₃

g₅ R⁴ = CF₃

h₅ R⁴ = CF₃

i₅ R⁴ = CF₃

j₅ R⁴ = CF₃

$$\begin{aligned}g_6 R^4 &= \text{Cl} \\g_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}h_6 R^4 &= \text{Cl} \\h_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

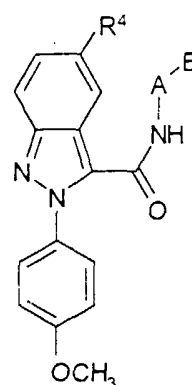
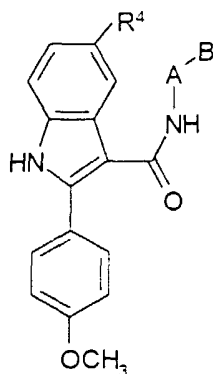
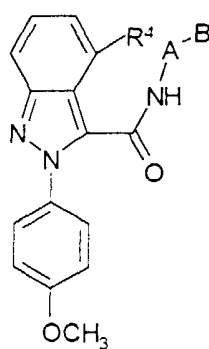
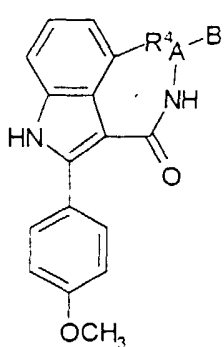
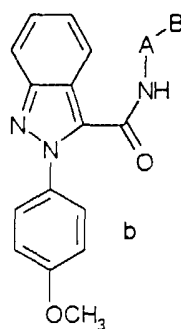
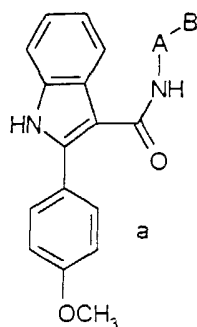
$$\begin{aligned}i_6 R^4 &= \text{Cl} \\i_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}j_6 R^4 &= \text{Cl} \\j_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

Pvz.	A	B
1	fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
2	fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
3	fenilas	2-pirolidinokarbonilas
4	fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
5	fenilas	4-morfolino grupè
6	fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
7	fenilas	4-morfolinokarbonilas
8	2-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
9	2-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
10	2-piridilas	2-pirolidinokarbonilas
11	2-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
12	2-piridilas	4-morfolino grupè
13	2-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
14	2-piridilas	4-morfolinokarbonilas
15	3-piridilas	2-(aminosulfonil)fenilas
16	3-piridilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
17	3-piridilas	2-pirolidinokarbonilas
18	3-piridilas	2-(metilsulfonil)fenilas
19	3-piridilas	4-morfolino grupè
20	3-piridilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
21	3-piridilas	4-morfolinokarbonilas
22	2-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
23	2-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
24	2-pirimidilas	2-pirolidinokarbonilas
25	2-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
26	2-pirimidilas	4-morfolino grupè
27	2-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
28	2-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
29	5-pirimidilas	2-(aminosulfonil)fenilas
30	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
31	5-pirimidilas	2-pirolidinokarbonilas
32	5-pirimidilas	2-(metilsulfonil)fenilas
33	5-pirimidilas	4-morfolino grupè
34	5-pirimidilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
35	5-pirimidilas	4-morfolinokarbonilas
36	2-Cl-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
37	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
38	2-Cl-fenilas	2-pirolidinokarbonilas
39	2-Cl-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
40	2-Cl-fenilas	4-morfolino grupè
41	2-Cl-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
42	2-Cl-fenilas	4-morfolinokarbonilas
43	2-F-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
44	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
45	2-F-fenilas	2-pirolidinokarbonilas
46	2-F-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas

47	2-F-fenilas	4-morfolino grupè
48	2-F-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
49	2-F-fenilas	4-morfolinokarbonilas
50	2,5-diF-fenilas	2-(aminosulfonil)fenilas
51	2,5-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
52	2,5-diF-fenilas	2-pirolidinokarbonilas
53	2,5-diF-fenilas	2-(metilsulfonil)fenilas
54	2,5-diF-fenilas	4-morfolino grupè
55	2,5-diF-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
56	2,5-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas

7. lentelė



$c_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 OCH_3

$d_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$e_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$f_1 R^4 =$

$c_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$d_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$e_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$f_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$c_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$d_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$e_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$f_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$c_4 R^4 = \text{CH}_3$

$d_4 R^4 = \text{CH}_3$

$e_4 R^4 = \text{CH}_3$

$f_4 R^4 = \text{CH}_3$

$c_5 R^4 = \text{CF}_3$

$d_5 R^4 = \text{CF}_3$

$e_5 R^4 = \text{CF}_3$

$f_5 R^4 = \text{CF}_3$

$c_6 R^4 = \text{Cl}$

$d_6 R^4 = \text{Cl}$

$e_6 R^4 = \text{Cl}$

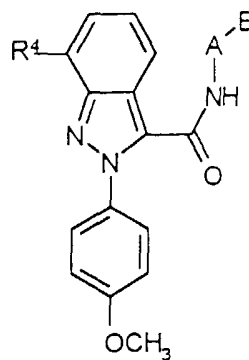
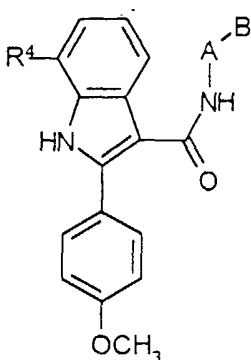
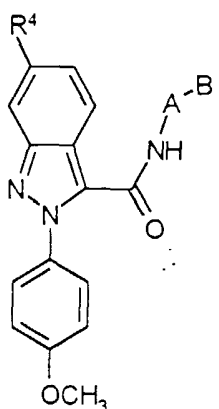
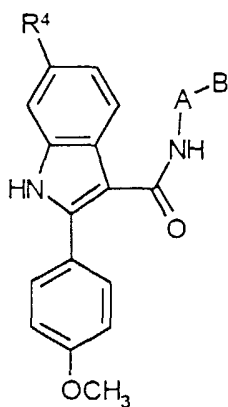
$f_6 R^4 = \text{Cl}$

$c_7 R^4 = \text{F}$

$d_7 R^4 = \text{F}$

$e_7 R^4 = \text{F}$

$f_7 R^4 = \text{F}$



$g_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 OCH_3

$h_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$i_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$j_1 R^4 =$

$g_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$h_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$i_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$j_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$g_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$h_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$i_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$j_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$g_4 R^4 = \text{CH}_3$

$h_4 R^4 = \text{CH}_3$

$i_4 R^4 = \text{CH}_3$

$j_4 R^4 = \text{CH}_3$

$g_5 R^4 = \text{CF}_3$

$h_5 R^4 = \text{CF}_3$

$i_5 R^4 = \text{CF}_3$

$j_5 R^4 = \text{CF}_3$

$$\begin{aligned}g_6 R^4 &= \text{Cl} \\g_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}h_6 R^4 &= \text{Cl} \\h_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}i_6 R^4 &= \text{Cl} \\i_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}j_6 R^4 &= \text{Cl} \\j_7 R^4 &= \text{F}\end{aligned}$$

Pvz.	A	B
1	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
2	fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
3	fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
4	fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
5	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
6	2-F-fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
7	2-F-fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
8	2-F-fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
9	fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
10	fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
11	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
12	fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
13	fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
14	2-F-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
15	2-F-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
16	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
17	2-F-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
18	2-F-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
19	2-Cl-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
20	2-Cl-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
21	2-Cl-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
22	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
23	2-Cl-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
24	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
25	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-etilimidazol-1-ilas
26	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)imidazol-1-ilas
27	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
28	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
29	fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
30	fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
31	fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
32	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
33	2-F-fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
34	2-F-fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
35	fenilas	guanidino grupė
36	fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
37	fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas
38	fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
39	fenilas	N-metilimidazol-2-iltiolas
40	fenilas	t-butoksikarbonilaminas
41	fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupė
42	fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupė
43	2-F-fenilas	guanidino grupė
44	2-F-fenilas	2-tiazolin-2-ilaminas
45	2-F-fenilas	N-metil-2-imidazolin-2-ilas

46	2-F-fenilas	N-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-ilas
47	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-iltiogrupė
48	2-F-fenilas	t-butoksikarbonilaminas
49	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupė
50	2-F-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupė
51	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupė
52	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupė

PANAUDOJIMO GALIMYBĖS

Šio išradimo junginiai yra tinkami kaip prieškoagulantai žinduolių tromboembolinių sutrikimų gydymui arba profilaktikai. Čia naudojamas terminas "tromboemboliniai sutrikimai" apima arterinius ir veninius širdies ir kraujagyslių arba galvos smegenų kraujagyslių tromboembolinius sutrikimus, įskaitant, pavyzdžiui, nepastovią angina, pirmąjį arba pasikartojantį miokardo infarktą, išeminę staigią mirtį, trumpalaikį išeminį priepuolį, paralyžių, aterosklerozę, veninę trombozę, giluminių venų trombozę, tromboflebitą, arterijos emboliją, vainikinių ir cerebrinių arterijų trombozę, cerebrinę emboliją, inkstų emboliją ir plaučių emboliją. Manoma, kad šio išradimo junginių prieškoagulantinis poveikis yra susijęs su Xa faktoriaus arba trombino inhibicija.

Šio išradimo junginių kaip Xa faktoriaus inhibitorių efektyvumas buvo nustatytas naudojant išgrynintą žmogaus Xa faktorių ir sintetinį substratą. Buvo matuojamas chromogeninio substrato S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) hidrolizės, katalizuojamos Xa faktoriumi, greitis nesant ir esant šio išradimo junginio. Substrato hidrolizės metu išsiskiria pNA, kurio kiekis buvo kontroliuojamas spektrofotometriškai, matuojant optinio tankio padidėjimą esant 405 nm bangos ilgiui. Optinio tankio pokyčio esant 405 nm bangos ilgiui greičio sumažėjimas esant inhibitoriaus rodo, kad fermentas yra inhibuojamas. Šio bandymo rezultatai yra išreiškiami inhibitoriaus konstanta K_i .

Tyrimai su Xa faktoriumi 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 Xa faktoriaus (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) su substratu (0,20 mM - 1 mM), pridėjus inhibitoriaus. Reakcijos buvo vykdomos 30 min. ir greičiai (optinio tankio pokyčio priklausomybė nuo laiko) buvo matuojami 25-30 min. intervale. K_i reikšmėms skaičiuoti buvo naudojama tokia lygtis:

$$(v_0 - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m)),$$

kurioje:

- v_0 yra kontrolinės reakcijos greitis nesant inhibitoriaus;
- v_s yra greitis esant inhibitoriaus;
- 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 daug šio išradimo junginių turi $K_i \leq 15 \mu\text{M}$, tokiu būdu patvirtinant, kad šio išradimo junginiai yra efektyvūs Xa faktoriaus inhibitoriai.

Šio išradimo junginių prieštrombinis efektas gali būti pademonstruotas triušio arterijos-venos (AV) šunto modelyje. Šiame modelyje naudojami 2-3 kg sveriantys triušiai, anestezuoti ksilazino (10 mg/kg i.m.) ir ketamino (50 mg/kg i.m.) mišiniu. Fiziologinio tirpalo pripildytas AV šunto įtaisas yra prijungiamas tarp šlaunies arterijos ir šlaunies venos kanulių. AV šunto įtaisas susideda iš gabaliuko 6 cm vamzdelio, kuriame yra gabaliukas šilkinio siūlo. Tekančio kraujo sąlytis su šilkinio siūlu sukelia nemažą trombo susidarymą. Po keturiasdešimties minučių šuntas atjungiamas ir pasveriamas trombu padengtas siūlas. Prieš atidarant šuntą yra duodami tiriamieji agentai (i.v., i.p., s.c. arba peroraliniu būdu). Kiekvienai tiriamajai grupei nustatomas trombo susidarymo procentinis inhibavimas. Tiesinės regresijos būdu

įvertinamos ID_{50} reikšmės (dozė, kuri duoda 50 % trombo susidarymo inhibavimą).

(I) formulės junginiai taip pat gali būti naudingi kaip serino proteazių, labiausiai žmogaus trombino, plazmos kalikreino ir plazmino, inhibitoriai. Dėl tokio inhibitorinio poveikio šie junginiai gali būti tinkami naudoti fiziologinių reakcijų (kraujo krešėjimo ir uždegimų), kurias katalizuoja minėta fermentų klasė, profilaktikai ir gydymui. Konkrečiau tariant, šie junginiai yra tinkami kaip vaistai gydymui ligų, kurios atsiranda dėl padidinto trombino aktyvumo, kaip antai miokardo infarkto, ir kaip reagentai, naudojami kaip prieškoagulantai perdirbant kraują į plazmą diagnostiniams arba kitokiems komerciniams tikslams.

Buvo parodyta, kad kai kurie iš šio išradimo junginių yra tiesiogiai veikiantys serino proteazės - trombino - inhibitoriai, nes jie sugeba inhibuoti mažos molekulinės masės substratų skaldymą trombinu išgrynintoje sistemoje. Pagal Kettner et al. *J. Biol. Chem.* **265**, 18289-18297 (1990) aprašytą metodą (duodamas kaip literatūros šaltinis) buvo nustatytos jų inhibavimo konstantos *in vitro*. Šiuose bandymuose spektrofotometriškai buvo sekama chromogeninio substrato S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX) hidrolizė, kurioje tarpininkauja trombinas. Į tiriamąjį mišinį pridėjus inhibitoriaus, gaunamas optinio tankio sumažėjimas, o tai rodo, kad yra inhibuojamas trombinas. Žmogaus trombinas (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN), kurio koncentracija yra 0,2 nM 0,10 M natrio fosfato buferyje, pH 7,5, 0,20 NaCl ir 0,5 % PEG, buvo inkubuojamas su įvairiomis substrato koncentracijomis nuo 0,20 iki 0,02 mM. Po 25-30 min. inkubavimo buvo tiriamas trombino aktyvumas, matuojant optinio tankio didėjimą esant 405 nm bangos ilgiui, kuris didėja dėl substrato hidrolizės. Inhibicijos konstantos buvo gautos iš reakcijos greičio atvirkštinės priklausomybės nuo substrato koncentracijos, naudojant standartinį Lineweaver'io ir Burk'o metodą. Naudojant aukščiau aprašytą metodiką, buvo įvertinti kai kurie šio išradimo junginiai ir rasta, kad jų K_i yra mažesnė už 15 μ M, tokiu būdu patvirtinant, kad šio išradimo junginiai yra efektyvūs trombino inhibitoriai.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami vieni arba derinyje su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų. Tokiais terapiniais agentais yra kiti prieškoaguliantai arba krešėjimą inhibuojantys agentai, prieštrombocitiniai arba trombocitus inhibuojantys agentai, trombino inhibitoriai arba trombolitiniai arba fibrinolitiniai agentai.

Žinduoliui yra skiriamas junginio terapiškai efektyvus kiekis. "Terapiškai efektyvus kiekis" reiškia tokį I formulės junginio kiekį, kuris, kai jį vieną arba derinyje su papildomu terapiniu agentu gauna žinduolis, veiksmingai apsaugo nuo tromboembolinio susirgimo arba pagerina juo sergančio žinduolio būklę arba sulaiko ligos progresavimą.

Terminas "skiriamas derinyje" arba "kombinuota terapija" reiškia, kad gydomam žinduoliui I formulės junginys ir vienas arba daugiau papildomų terapinių agentų yra skiriami tuo pačiu metu. Kai skiriama derinyje, kiekvienas komponentas gali būti priimamas tuo pačiu laiku arba vienas po kito bet kokia tvarka ir bet kokiais laiko tarpais. Taigi, kiekvienas komponentas gali būti priimamas atskirai, bet laiko atžvilgiu pakankamai arti vienas nuo kito, kad būtų pasiekiamas norimas terapinis efektas. Kiti prieškoaguliantai (arba krešėjimą inhibuojantys agentai), kurie gali būti vartojami derinyje su šio išradimo junginiais, yra varfarinas ir heparinas, o taip pat kiti Xa faktoriaus inhibitoriai, tokie kaip aprašyti publikacijose, nurodytose ankstesniame skyriuje "išradimo prielaidos".

Čia naudojamas terminas "prieštrombocitiniai agentai" (arba "trombocitus inhibuojantys agentai") reiškia agentus, kurie inhibuoja trombocitų funkciją, pavyzdžiui inhibuoja jų agregaciją, adheziją arba granulinę 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 priimtinas druskas arba jų provaisto formas. Iš NSAIDS tinkamiausi yra aspirinas (acetilsalicilo rūgštis arba ASA) ir piroksikamas. Kitas tinkamas prieštrombocitinis agentas yra tiklopidinas, įskaitant jo

farmaciškai priimtinas druskas ir jo provaisto formas. Tiklopidinas yra tinkamas junginys dėl to, kad yra žinoma, kad jį naudojant mažai veikiamas virškinimo traktas. Dar kitais tinkamais trombocitų inhibitoriais yra IIb/IIIa antagonistai, tromboksan-A₂-receptoriaus antagonistai ir tromboksan-A₂-sintetazės inhibitoriai bei jų farmaciškai priimtinos druskos arba provaisto formos.

Čia naudojamas terminas "trombino inhibitoriai" (arba "prieštrombininiai agentai") reiškia serino proteazės - trombino - inhibitorius. Inhibuojant trombiną sustabdomi įvairūs procesai, kuriuose tarpininkauja trombinas, tokie kaip trombino tarpininkaujamas trombocitų aktyvavimas (tai yra, pavyzdžiui, trombocitų agregacija ir/arba plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 ir/arba serotoninų granulinė sekrecija) ir/arba fibrino susidarymas. Specialistai žino daugybę trombino inhibitorių, ir laikoma, kad šie inhibitoriai gali būti naudojami derinyje su šio išradimo junginiais. Tokiais inhibitoriais yra (bet jais neapsiribojama) borarginino dariniai, borpeptidai, heparinai, hirudinas ir argatrobanas, įskaitant jų farmaciškai priimtinas druskas ir jų provaisto formas. Borarginino dariniai ir borpeptidai apima boro rūgšties N-acetilinius ir peptidinius darinius, tokius kaip lizino, ornitino, arginino, homoarginino C-galinius α -aminoboro rūgšties darinius ir jų atitinkamus izotiuronio analogus. Čia naudojamas terminas "hirudinas" apima tinkamus hirudino analogus, vadinamus hirulogais, kaip antai disulfatohirudiną. Borpeptidiniais trombino inhibitoriais yra junginiai, aprašyti Kettner et al., U.S. Patent No. 5,187,157 ir European Patent Application Publication Number 293881 A2, kurių aprašymai duodami kaip literatūros šaltinis. Kiti tinkami borarginino dariniai ir borpeptidiniai trombino inhibitoriai yra dariniai, aprašyti PCT Application Publication Number 92/07869 ir European Patent Application Publication Number 471651 A2, kurių aprašymai duodami kaip literatūros šaltinis.

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 farmaciškai tinkamas

druskas arba jų provaistų formas. Čia naudojamas terminas "anistreplazė" reiškia anizoilintą plazminogeno streptokinazės aktyvatoriaus kompleksą, pavyzdžiui, tokį kaip aprašytas European Patent Application No. 028 489, kurio aprašymas čia duodamas kaip literatūros šaltinis. Čia naudojamas terminas "urokinazė" reiškia ir dvigubos, ir viengubos grandinės urokinazę, pastaroji dar vadinama prourokinaze.

I formulės junginių vartojimas deriniuose su tokiais papildomais terapiniais agentais gali būti daug naudingesnis nei vieno šių junginių arba vieno agentų vartojimas, ir taip gali būti todėl, kad tai leis vartoti juos mažesnėmis dozėmis. Sumažinus dozes sumažės ir galimi pašaliniai efektai, ir tokiu būdu išsiplės saugumo ribos.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami kaip standartai arba kaip etaloniniai junginiai, pavyzdžiui, kaip kokybės standartas arba kontrolė testuose arba bandymuose, kurie yra susiję su Xa faktoriaus inhibavimu. Tokie junginiai gali būti pateikiami komercinių rinkinių pavidalu, pavyzdžiui skirti panaudoti vaistų, susijusių su Xa faktoriumi, tyrimuose. Pavyzdžiui, šio išradimo junginys gali būti naudojamas kaip etalonas bandyme, kuriame lyginamas jo žinomas aktyvumas su junginiu, kurio aktyvumas nežinomas. Tai užtikrina eksperimentatorių, kad jo bandymas yra atliktas tinkamai, ir duoda pagrindą palyginimui, ypač tuo atveju, kai tiriamasis junginys yra etaloninio junginio darinys. Atliekant naujus bandymus arba kuriant metodikas, šio išradimo junginiai gali būti naudojami jų efektyvumui patikrinti.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami diagnostiniuose tyrimuose, kurie susiję su Xa faktoriumi. Pavyzdžiui Xa faktoriaus buvimą nežinomame mėginyje galima nustatyti pridedant chromogeninio substrato S2222 į seriją tirpalų, kuriuose yra tiriamasis mėginys ir, esant reikalui, vienas iš šio išradimo junginių. Jeigu tirpaluose, kuriuose yra tiriamojo mėginio, stebimas pNA susidarymas, o esant šio išradimo junginio pNA nesusidaro, galima daryti išvadą, kad mėginyje yra Xa faktoriaus.

DOZĖS IR VAISTO FORMOS

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami tokiais peroralinio vartojimo dozuotomis formomis kaip tabletės, kapsulės (ir tabletės, ir kapsulės gali būti prailguoto arba uždelsto veikimo), piliulės, milteliai, granulės, eleksyrai, tinktūros, suspensijos, sirupai ir emulsijos. Jie taip pat gali būti vartojami intravenine (boliusu arba infuzija), intraperitonine, poodine arba intraraumenine forma; visais atvejais naudojant farmacijos specialistams žinomas dozuotas formas. Jie gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie vartojami su farmaciškai priimtiniu nešikliu, pasirinktu priklausomai nuo pasirinkto vartojimo būdo ir įprastos farmacinės praktikos.

Šio išradimo junginių dozavimo režimas, aišku, turi priklausyti nuo žinomų faktorių, kaip antai konkretaus agento farmakodinaminių charakteristikų ir jo vartojimo būdo; recepto rūšies, amžiaus, lyties, sveikatos stovio, medicininės būklės ir svorio; simptomų prigimties ir laipsnio; suderinamo gydymo rūšies; gydymo dažnio; vartojimo būdo, paciento inkstų ir kepenų funkcionavimo ir pageidaujamo efekto. Terapeutas arba veterinorius gali nustatyti ir paskirti vaisto efektyvų kiekį, kuris apsaugos, gydys arba sulaikys tromboembolinio susirgimo progresavimą.

Pagal bendrus nurodymus kiekvieno veikliojo ingrediento dienos dozė, jeigu ji naudojama nurodytiems poveikiams pasiekti, turėtų būti nuo 0,001 iki 1000 mg/kg kūno masės, geriau nuo 0,01 iki 100 mg/kg kūno masės, per dieną, ir geriausia nuo 1,0 iki 20 mg/kg/per dieną. Vartojant intraveniniu būdu, tinkamiausios dozės turėtų būti nuo maždaug 1 iki maždaug 10 mg/kg/min. leidžiant pastoviu greičiu. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami kaip vienkartinė dienos dozė, arba bendra dienos dozė gali būti suvartojama per du, tris arba keturis kartus dienoje.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami intranazaline forma naudojant vietiniu būdu su tinkamais intranazaliniais skiedikliais arba transderminiais būdais, naudojant transderminius pleistrus ant odos. Vartojant transderminių įvedimo sistemų forma, tinkamesnis dozavimas per visą dozavimo režimą, žinoma, bus nepertraukiamas, lyginant su besikaitaliojančiu.

Šie junginiai paprastai yra vartojami mišiniuose su tinkamais farmaciniais skiedikliais, pagalbinėmis medžiagomis arba nešikliais (visi jie

čia vadinami farmaciniais nešikliais), tinkamai parinktais atsižvelgiant į numatomą vartoti vaisto formą, pavyzdžiui, peroralinės tabletės, kapsulės, eleksyrai, sirupai ir pan., ir remiantis įprasta farmacine praktika.

Pavyzdžiui, peroraliniam vartojimui tabletės arba kapsulės forma, veiklusis vaisto komponentas gali būti sumaišomas su peroralinio vartojimo, netoksišku, farmaciškai tinkamu inertiniu nešikliu, kaip antai laktoze, krakmolu, sacharoze, gliukoze, metilceliulioze, magnio stearatu, dikalcio fosfatu, kalcio sulfatu, manitoliu, sorbitoliu ir pan.; vartojant peroraliniu būdu skysta forma, vaisto komponentai gali būti sumaišomi su bet koku peroralinio vartojimo, netoksišku, farmaciškai tinkamu inertiniu nešikliu, kaip antai etanoliu, gliceroliu, vandeniui ir pan. Be to, jeigu norima arba jeigu reikia, į mišinį gali būti pridedama tinkamų rišiklių, tepalų, ardančių agentų ir spalvą suteikiančių agentų. Tinkamais rišikliais yra krakmolai, želatina, gamtiniai cukrūs, kaip antai gliukozė arba beta-laktozė, kukurūzų saldžiosios medžiagos, gamtinės ir sintetinės devos, kaip antai akacija, tragakantas arba natrio alginatas, karboksimetilceliuliozė, propilenglikolis, vašakai ir pan. Tokiose dozuotose formose naudojamais tepalais yra natrio oleatas, natrio stearatas, magnio stearatas, natrio benzoatas, natrio acetatas, natrio chloridas ir pan. Ardančiomis medžiagomis, be apribojimų, yra krakmolai, metilceliuliozė, agaras, bentonitas, ksantano derva ir pan.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti vartojami liposominių įvedimo sistemų forma, tokia kaip mažos vienlamelinės pūslelės, didelės vienlamelinės pūslelės ir multilamelinės pūslelės. Liposomos gali būti pagaminamos iš daugybės fosfolipidų, kaip antai cholesterolio, stearilamino arba fosfatidilcholino.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti sujungiami su tirpiaisiais polimerais, kaip kryptingais vaistų nešikliais. Tokiais polimerais gali būti polivinilpirolidonas, pirano kopolimeras, polihidroksipropilmetakrilamidfenolis, polihidroksietiaspart-amidfenolis arba polietilenoksid-polilizinas, kuriame, kaip pakaitai, yra palmitoilo liekanos. Be to, šio išradimo junginiai gali būti sujungiami su bioskaldomos klasės polimerais, kurie tinka kontroliuojamo išskyrimo vaistui pagaminti, pavyzdžiui,

poliacto rūgštimi, poliglikolio rūgštimi, poliacto ir poliglikolio rūgšties kopolimerais, poliepsilonkaprolaktonu, polihidroksisviesto rūgštimi, poliortoesteriais, poliacetaliais, polidihidropiranaais, policianoacilatais ir hidrogelių susiūtais arba amfipatiniais blok-kopolimerais.

Vartojimui tinkamose dozuotose formose (farmacinėse kompozicijose) gali būti nuo maždaug 1 mg iki maždaug 100 mg veikliojo ingrediento dozuotame vienetė. Šiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento kiekis paprastai sudaro maždaug 0,5-96 masės %, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę.

Želatinos kapsulėse gali būti veiklusis ingredientas ir miltelių pavidalo nešikliai, kaip antai laktozė, krakmolai, celiuliozės dariniai, magnio stearatas, stearino rūgštis ir pan. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami presuotoms tabletėms pagaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip prailginto veikimo produktai, kurie išskiria vaistą valandų bėgyje. Presuotos tabletės gali būti padengiamos cukrumi arba plėvele, norint paslėpti nemalonų skonį ir apsaugoti tabletę nuo atmosferos poveikio, arba padengiamos enteriniu apvalkalu, norint gauti selektyvų suirimą virškinimo trakte.

Skystose peroralinio vartojimo dozuotose formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių medžiagų, kad pacientui jos būtų priimtinesnės.

Nešikliais parenteriniamis tirpalams paprastai tinka vanduo, tinkamas aliejus, fiziologinis tirpalas, vandeninė dekstrozė (gliukozė) ir giminingų cukrų tirpalai ir glikoliai, kaip antai propileno glikolis arba polietileno glikoliai. Geriausia, kai parenterinio vartojimo tirpaluose yra vandenyje tirpi veikliojo ingrediento druska, tinkami stabilizavimo agentai ir, jeigu reikia, buferio medžiagos. Tinkamais stabilizavimo agentais yra antioksidantai, kaip antai natrio bisulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, vieni arba jų deriniai. Taip pat naudojama citrinos rūgštis ir jos druskos, bei natrio EDTA. Be to, parenteriniuose tirpaluose gali būti apsaugančių medžiagų, kaip antai benzalkonio chlorido, metil- arba propil-parabeno ir chlorbutanolio.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

Būdingos tinkamos šio išradimo junginių vartojimo farmacinės dozuotos formos gali būti pailiustruotos taip:

Kapsulės

Daug vienetinių kapsulių gali būti pagaminama užpildant standartines dvipuses kietas želatinos kapsules, į kiekvieną įdedant 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 valgomajame aliejuje, tokiame kaip sojos pupelių aliejus, medvilnės sėklų aliejus arba alyvų aliejus, ir teigiamo postūmio siurbliu suleidžiamas į želatiną, gaunant minkštas želatinos kapsules, turinčias 100 mg veikliojo ingrediento. Šios kapsulės turi būti plaunamos ir džiovinamos.

Tabletės

Tabletės gali būti pagaminamos įprastais būdais taip, kad dozuotame vienetu 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. Norint padidinti priimtinumą arba gauti uždelstą absorbciją, gali būti uždedamos atitinkamos dangos.

Tirpalai injekcijoms

Parenterinės kompozicijos, tinkančios vartoti injekcijų būdu, gali būti pagaminamos maišant 1,5 % masės % veikliojo ingrediento 10 tūrio % propilenglikolio ir vandens. Tirpalas turi būti padaromas izotoniniu pridedant natrio chlorido ir sterilizuojamas.

Suspensijos

Gali būti pagaminamos peroralinio vartojimo vandeninės suspensijos taip, kad kiekvienuose 5 ml būtų 100 mg smulkiai susmulkinto veikliojo

ingrediento, 200 mg natrio karboksimetilceliuliozės, 5 mg natrio benzoato, 1,0 g sorbitolio tirpalo (U.S.P) ir 0,025 ml vanilino.

Kai šio išradimo junginiai yra derinami su kitais prieškoagulantiniais agentais, dienos dozė gali būti, pavyzdžiui, maždaug 0,1-100 mg I formulės junginio ir maždaug 1-7,5 mg antrojo prieškoagulianto kilogramui paciento kūno masės. Dozuotų tablečių formų atveju, paprastai šio išradimo junginio gali būti 5-10 mg dozuotame vienetė, o antrojo prieškoagulianto - 1-5 mg dozuotame vienetė.

Kai I formulės junginiai yra vartojami derinyje su prieštrombocitiniu agentu, pagal bendrus nurodymus tipiška dienos dozė gali būti maždaug 0,01-25 mg I formulės junginio ir maždaug 50-150 mg prieštrombocitinio agento, geriausia maždaug 0,1-1 mg I formulės junginio ir maždaug 1-3 mg prieštrombocitinio agento, kilogramui paciento kūno masės.

Kai I formulės junginys yra vartojamas derinyje su trombolitiniu agentu, tipiška dienos dozė gali būti maždaug 0,1-1 mg I formulės junginio kilogramui paciento kūno masės, ir trombolitinių agentų atveju įprasta trombolitinio agento, kai jis vartojamas vienas, dozė gali būti sumažinta maždaug 70-80 %, vartojant jį su I formulės junginiu.

Jeigu kartu su I formulės junginiu yra vartojami du arba daugiau iš aukščiau minėtų antrųjų terapinių agentų, paprastai kiekvieno komponento kiekis tipiškoje dienos dozėje ir tipiškoje dozuotoje formoje gali būti sumažintas, lyginant su įprasta šio agento doze vartojant jį vieną, dėl terapinių agentų adityvinio arba sinergetinio poveikio, kai jie vartojami derinyje.

Jeigu derinys pateikiamas kaip atskiras dozuotas vienetas, egzistuoja cheminės sąveikos tarp atskirų derinio komponentų galimybė. Dėl šios priežasties, kai I formulės junginys ir antrasis terapinis agentas yra sujungiami viename dozuotame vienetė, jie yra sukomponuojami taip, kad nors veiklieji ingredientai yra sujungti viename dozuotame vienetė, fizinis kontaktas tarp veikliųjų ingredientų yra minimizuotas (tai yra sumažintas). Pavyzdžiui, vienas veiklusis ingredientas gali būti padengtas enteriniu apvalkalu. Padengus vieną iš veikliųjų ingredientų enteriniu apvalkalu, galima

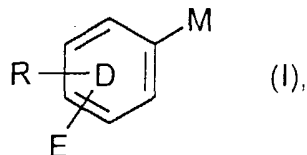
ne tik minimizuoti kontaktą tarp derinio veikliųjų komponentų, bet taip pat galima kontroliuoti vieno iš šių komponentų išsiskyrimą virškinimo trakte taip, kad vienas iš šių komponentų nebus išskiriamas skrandyje, bet jis išsiskirs žarnyne. Vienas iš veikliųjų ingredientų taip pat gali būti padengtas medžiaga, kuri užtikrina prailgintą išsiskyrimą visame virškinimo trakte ir taip pat minimizuoja fizinį kontaktą tarp derinio veikliųjų ingredientų. Be to, prailginto išsiskyrimo komponentas gali būti padengtas dar ir enteriniu apvalkalu, taip kad šio komponento išsiskyrimas įvyksta tik žarnyne. Dar viena strategija galėtų būti produkto-derinio kompozicija, kurioje vienas komponentas yra padengtas prailginto ir/arba enterinio išsiskyrimo polimeru, o kitas komponentas taip pat yra padengtas polimeru, tokiu kaip mažo klampumo laipsnio hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), arba kita atitinkama šioje srityje žinoma medžiaga norint dar geriau atskirti veikliuosius komponentus. Padengimas polimerais tarnauja sudarymui papildomo barjero sąveikai su kitu komponentu.

Šie ir kiti kontakto tarp šio išradimo produkto-derinio komponentų, vartojamų vienoje dozuotoje formoje arba atskirose formose, bet tuo pačiu metu ir tuo pačiu būdu, minimizavimo būdai yra nesunkiai suprantami šios srities specialistams, turintiems šį aprašymą.

Suprantama, kad aukščiau duoto aprašymo šviesoje yra galimos įvairios modifikacijos ir variacijos. Todėl reikia suprasti, kad toliau duodamos apibrėžties ribose, šis išradimas gali būti įgyvendintas ir kitaip nei čia konkrečiai aprašyta.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

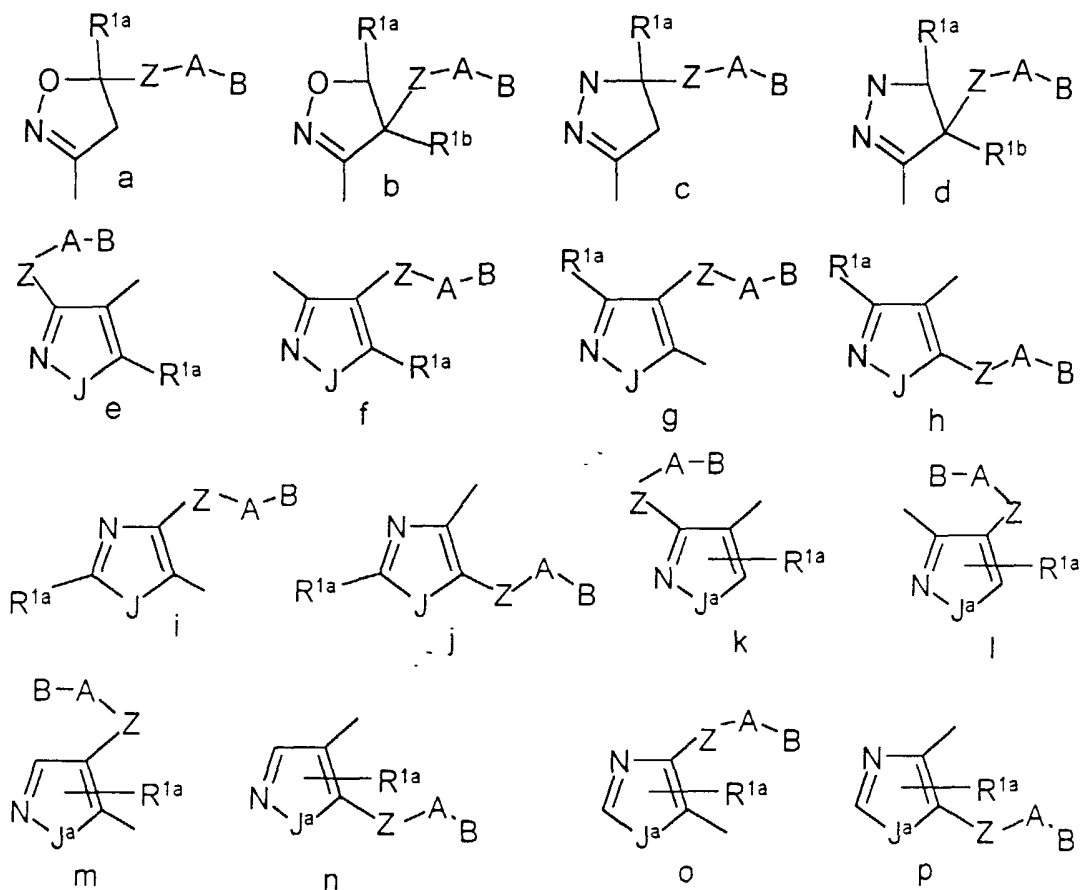
D yra fenilo arba piridilo žiedas;

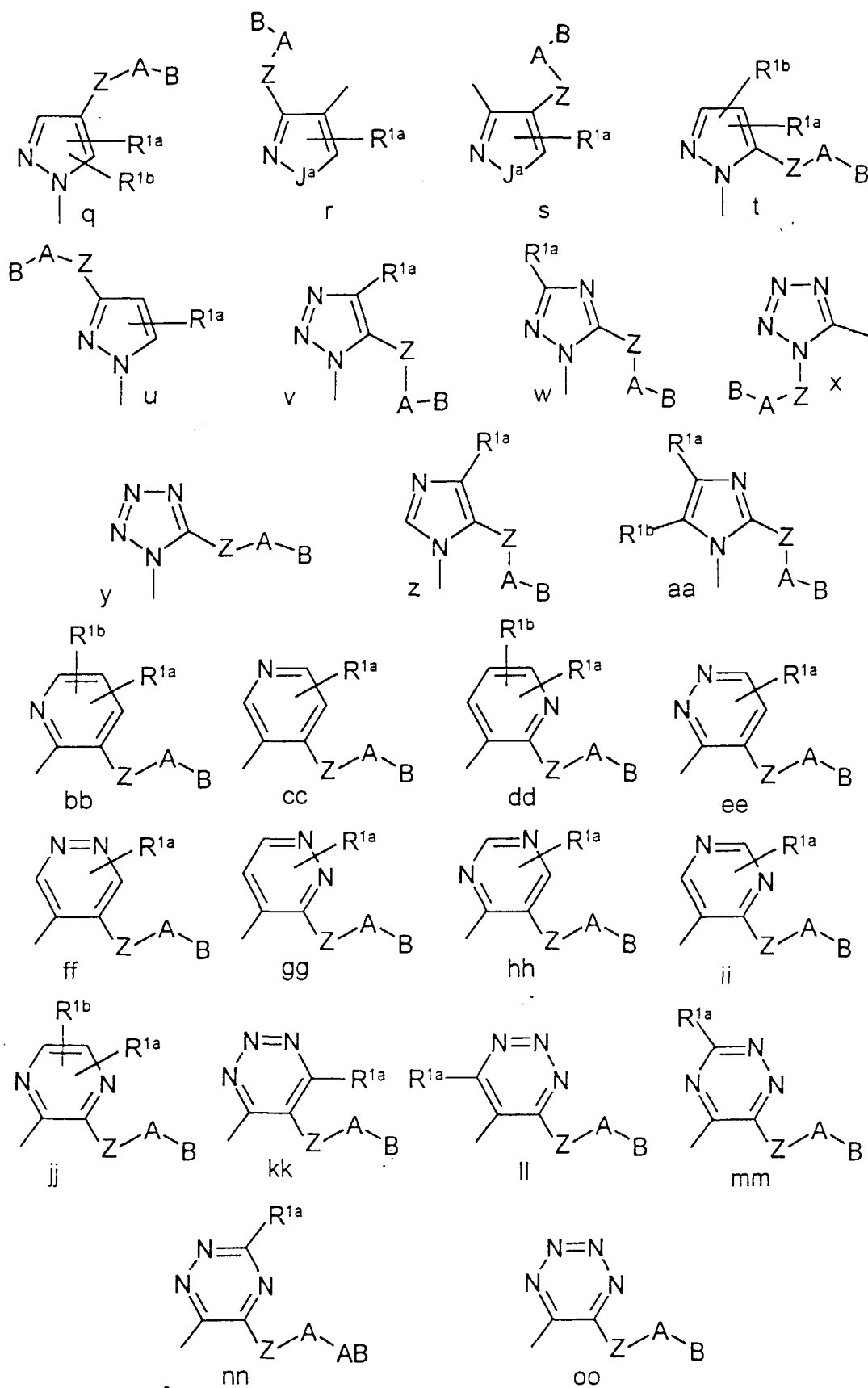
E yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, OH, C_{1-3} -alkoksigrupės, SH, C_{1-3} -alkilas-S, $S(O)R^{3b}$, $S(O)_2R^{3a}$, $S(O)_2NR^2R^{2a}$ ir OCF_3 ;

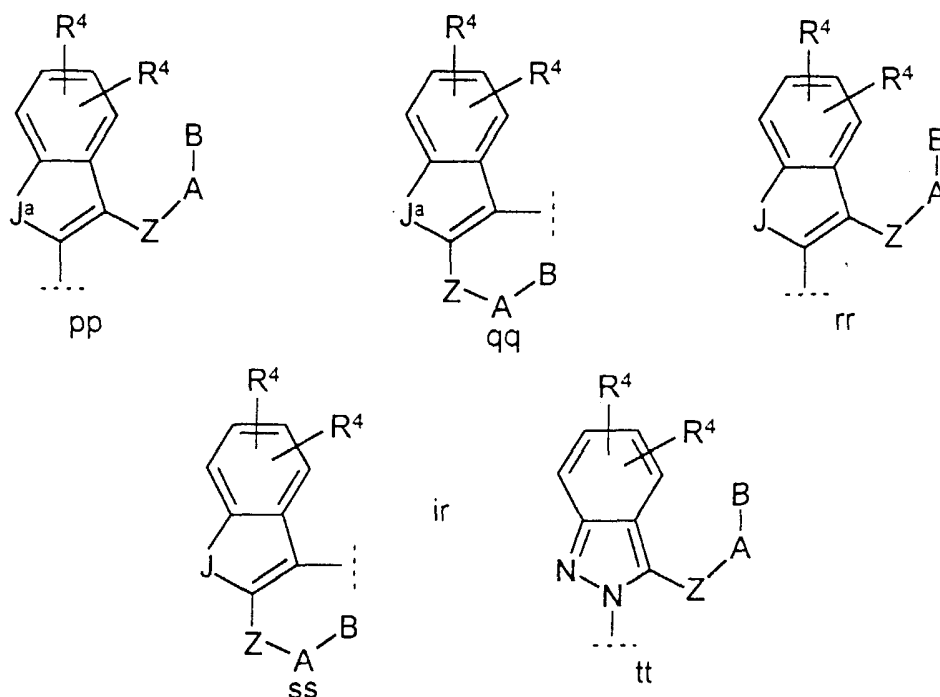
R yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, I, OR^3 , SR^3 , CO_2R^3 , NO_2 ir CH_2OR^3 ;

kitu atveju E ir R kartu sudaro metilendioksigrupę arba etilendioksigrupę;

M yra pasirinktas iš grupės:







J yra O arba S;

J^a yra NH arba NR^{1a};

Z yra pasirinktas iš C₁₋₄-alkileno, (CH₂)_rO(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rOC(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)O(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³C(O)NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_r, (CH₂)_rSO₂NR³(CH₂)_r, (CH₂)_rNR³SO₂(CH₂)_r ir (CH₂)_rNR³SO₂NR³(CH₂)_r, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, N-S, NCH₂N, NCH₂O arba NCH₂S jungčių su M žiedu arba A grupe;

R^{1a} ir R^{1b} nėra arba jie yra nepriklausomai parinkti iš -(CH₂)_r-R¹, -CH=CH-R¹, NCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR¹, O(CH₂)₂(CH₂)_tR¹ ir S(CH₂)₂(CH₂)_tR¹;

kitu atveju R^{1a} ir R^{1b}, kai jie yra prijungti prie gretimų anglies atomų, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro 5-8-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, kuriame yra 0-2 pakaitai R⁴ ir kuris turi 0-2 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S;

kitu atveju, kai Z yra C(O)NH, o R^{1a} yra prijungtas prie greta Z esančio anglies atomo, tai R^{1a} yra C(O), kuris pakeičia Z amido vandenilį, susidarant cikliniam imidui;

R^1 yra pasirinktas iš H, C_{1-3} -alkilo, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rOR^2$, NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $OC(O)R^2$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $CH(=NR^{2c})NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^{2b}$, C_{3-6} -karbociklinės liekanos 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, ir turinčios 0-2 pakaitus R^4 ;

$R^{1''}$ yra pasirinktas iš H, $CH(CH_2OR^2)_2$, $C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^{2b}$, $S(O)_2R^{2b}$ 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, kurioje yra 0-2 pakaitai R^{4b} , ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turinčios 0-2 pakaitus R^{4b} ;

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

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5- arba 6-narį sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą, turintį 0-2 pakaitus R^{4b} ir turintį 0-1 papildomą heteroatomą, pasirinktą 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;

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

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

A yra pasirinktas iš:

C_{3-10} -karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R^4 , ir
5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus,
pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turinčios 0-2 pakaitus
 R^4 ;

B yra pasirinktas iš: Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš C_{1-4} -alkileno, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, $-C(O)-$, $-C(=NR^{1''})-$,
 $-CR^2(NR^{1''}R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$,
 $-S(O)_p-$, $-S(O)_pCR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_p-$, $-S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2-$,
 $-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2-$, $-NR^2S(O)_2NR^2-$, $-C(O)NR^2-$,
 $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$,
 $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)O-$, $-OC(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$,
 $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, $-O-$, $-CR^2R^{2a}O-$ 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, turinčios 0-2 pakaitus R^{4a} ir
5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus,
pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turinčios 0-2 pakaitus
 R^{4a} ;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -
alkilo, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$,
 $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$,
 $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $C(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$,
 $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -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 H, $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_rF$, $(CH_2)_rBr$,
 $(CH_2)_rCl$, I, C_{1-4} -alkilo, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rNR^2R^{2b}$,
 $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$,

$\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}(\text{=NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NHC}(\text{=NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$,
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^5$,
 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ir $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

kitu atveju, vienas R^{4a} yra 5-6-naris aromatinis heterociklas, turintis 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turintis 0-1 pakaitą R^5 ;

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^3$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkilo, -CN, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{CH}(\text{=NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{=NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-fenilas}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}\text{-alkilas}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{-fenilas}$ ir $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

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, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkilo, CN, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ ir $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkilas}$;

n yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

m yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2;

p yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2;

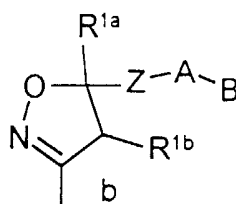
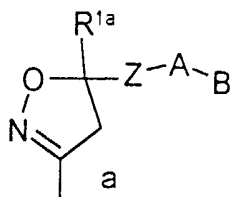
r yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

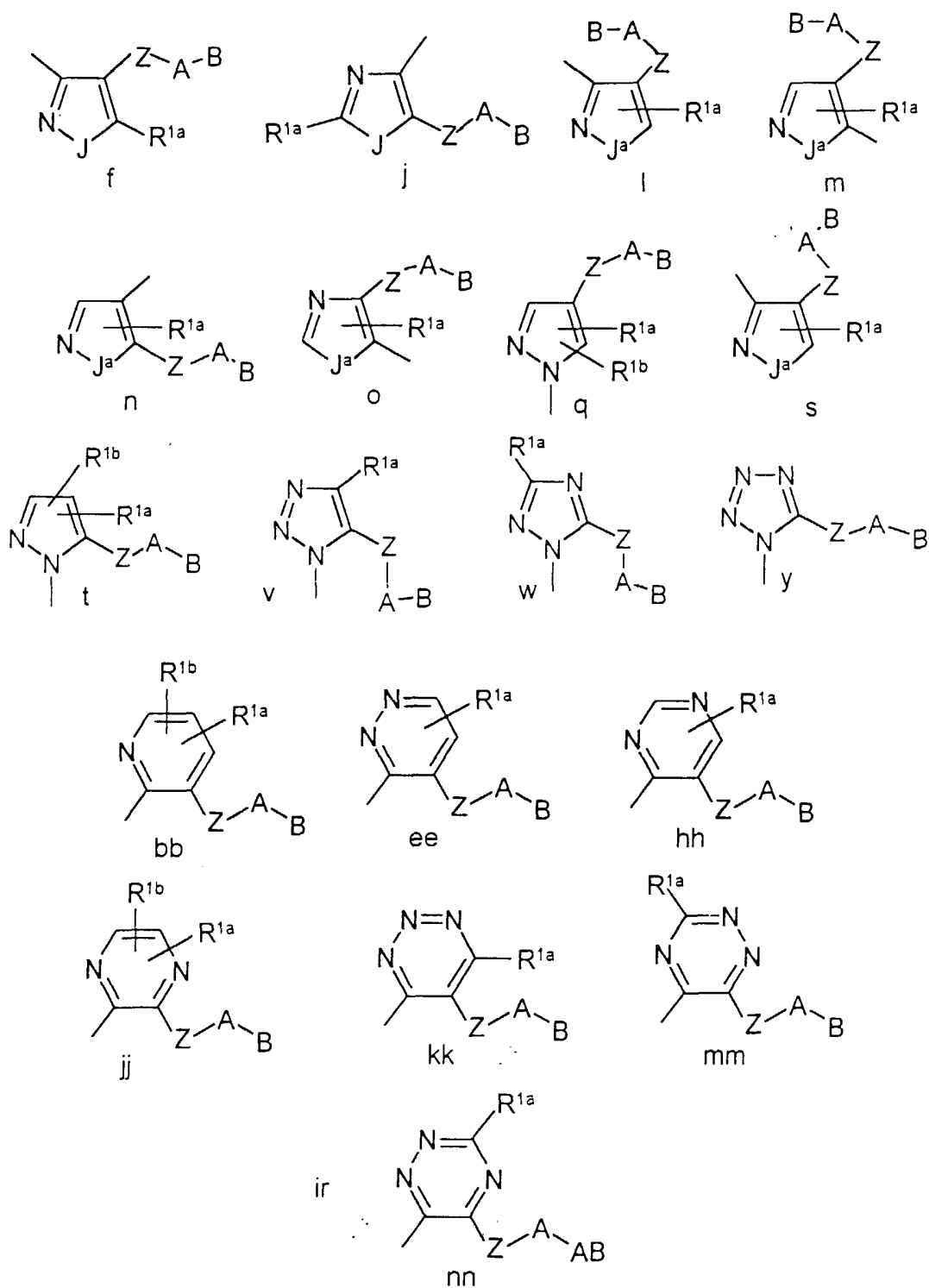
s yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2; ir

t yra pasirinktas iš 0 ir 1;

jo stereoizomerai arba jo farmaciškai tinkamos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame M yra pasirinktas iš grupės:



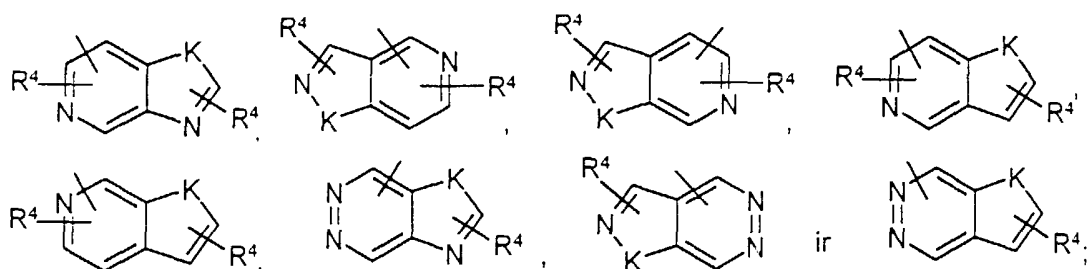


Z yra pasirinktas iš $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rS(O)_p(CH_2)_r$ ir $(CH_2)_rSO_2NR^3(CH_2)_r$ ir

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

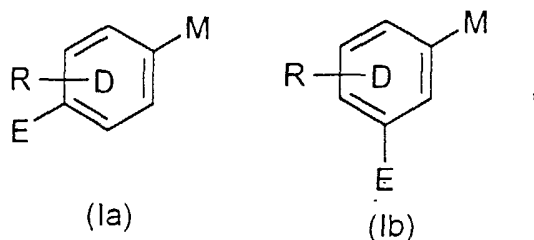
fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas, 1,3,4-triazolas, benzofuranas, benzotiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benzotiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas;

Y taip pat gali būti pasirinktas iš tokių biciklinių heterociklinių žiedų 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 la arba lb:



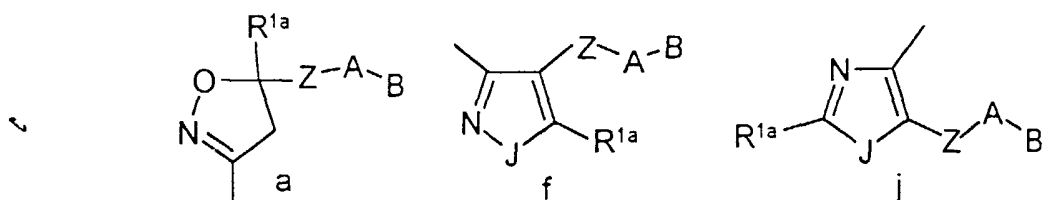
kuriose:

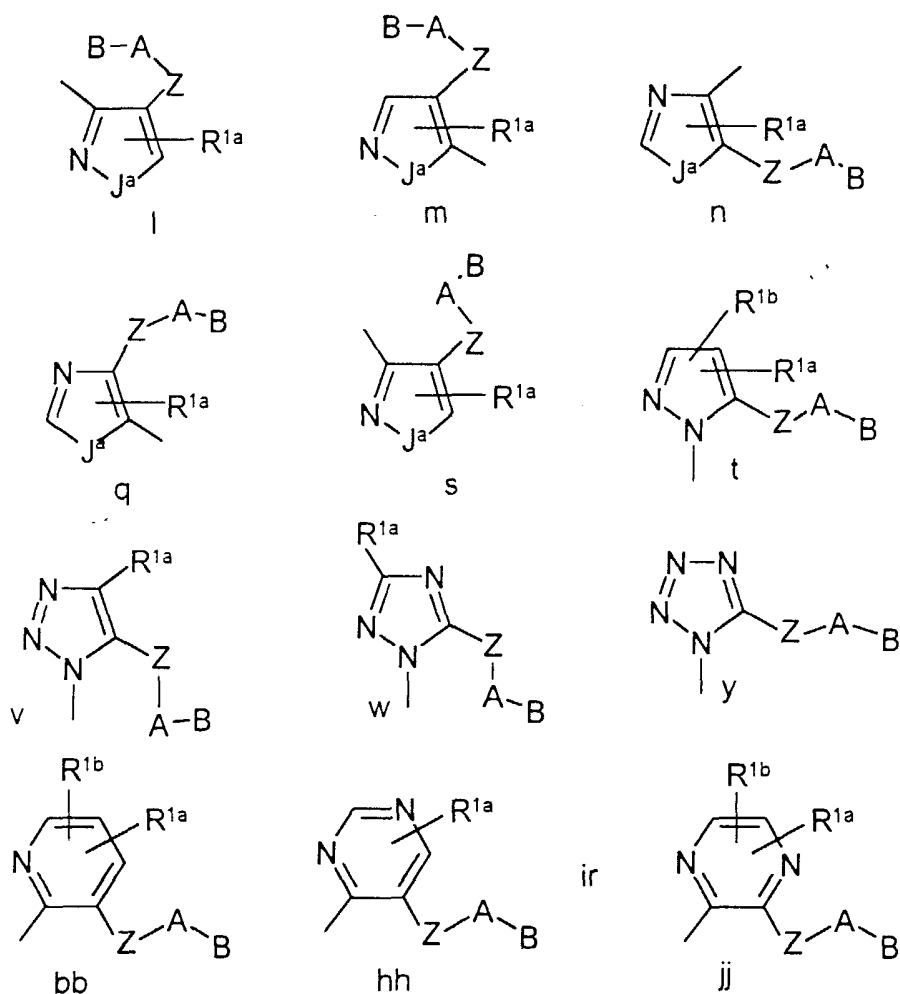
D žiedas yra fenilas arba piridilas;

E yra pasirinktas iš F, Cl, Br ir C₁₋₃-alkoksigrupės;

R yra pasirinktas iš H, F, Cl, Br, OR³ ir CH₂OR³;

M yra pasirinktas iš grupės:





Z yra pasirinktas iš $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$ ir $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$; ir

Y yra pasirinktas iš vienos iš toliau duodamų karbociklinių ir heterociklinių sistemų, kuriose yra 0-2 pakaitai R^{1a} :

fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas, 1,3,4-triazolas, benzofuranas, benztiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benzotiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas.

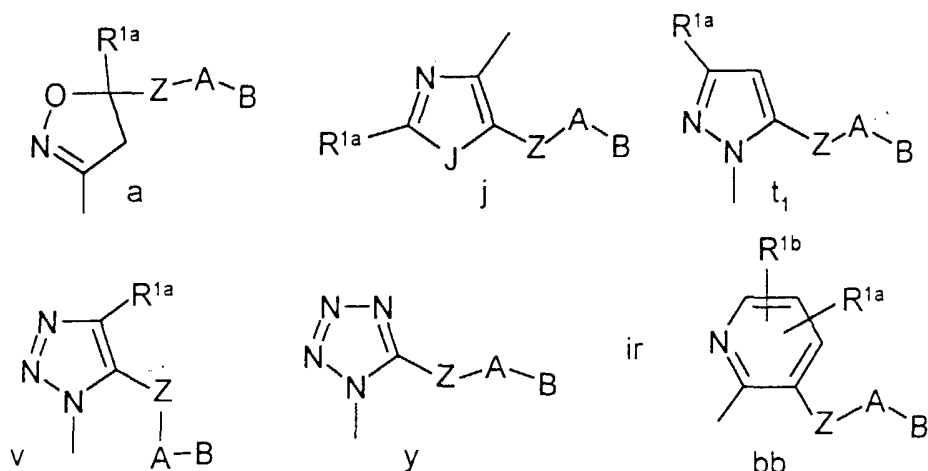
4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

D žiedas yra fenilas;

E yra pasirinktas iš F, Cl, Br ir OCH₃;

R yra pasirinktas iš H, F, Cl ir Br;

M yra pasirinktas iš grupės:



A yra pasirinktas iš:

C₅₋₆-karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R⁴, ir

5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R⁴;

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

fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, benzimidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 1,3,4-oksadiazolas, 1,2,3-tiadiazolas, 1,2,4-tiadiazolas, 1,2,5-tiadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,3-triazolas, 1,2,4-triazolas, 1,2,5-triazolas ir 1,3,4-triazolas;

R² bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF₃, C₁₋₆-alkilo, benzilo, C₅₋₆-karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R^{4b}, ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R^{4b};

R^{2a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF₃, C₁₋₆-alkilo, benzilo, fenetilo, C₅₋₆-karbociklinės liekanos, turinčios 0-2 pakaitus R^{4b}, ir 5-6-narės

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

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

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

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro žiedą, pasirinktą iš imidazolio, morfolino, piperazino, piridilo ir pirolidino, kuriuose yra 0-2 pakaitai R^{4b} ;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, OR^2 , CH_2OR^2 , F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $S(O)_2R^5$ ir CF_3 ,

su sąlyga, kad jeigu B yra H, tai R^4 nėra tetrazolas, $C(O)$ -alkoksigrupė ir $C(O)NR^2R^{2a}$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^2$, F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2b} , $CH_2NR^2R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_2R^5$ ir CF_3 ; ir

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, $(CH_2)_rOR^3$, F, Cl, C_{1-4} -alkilo, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2 -fenilas, $S(O)_2CF_3$, $S(O)_2-C_{1-4}$ -alkilas, $S(O)_2$ -fenilas ir CF_3 .

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš:

3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;

3-metil-1-(2-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(3-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(2-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(3-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-hidroksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-fluor-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-brom-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-jod-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(3-metil-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-karboksildimetilamino)-fenil)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-a-metil-N-pirolidino)fenil)-karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-N-pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)-fenil)piridin-2-il)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)-piridin-2-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-N-pirolidinokarbonil)piridin-2-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-sulfonamido)fenil)piridin-2-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-karboksil-3-hidroksi-pirolidino)fenil)karboksamido;

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

2-brom-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-chlor-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-chlor-4-(4-fenoksi)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-metoksi-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-tiometil-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-metilsulfoksid-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-metilsulfon-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-ciano-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-N,N-dimetilamino-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

2-(1-pirol)-4-(4-metoksifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;

3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolino;

3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-karboksimetil-izoksazolino;

3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-(N-karbometoksimetil)karboksamidometil-izoksazolino;

3-(4-metoksifenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminokarbonil-5-(1,2,4-triazol-1-il)metil-izoksazolino;

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

3-metil-1-(4-metoksi-3-chlor)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

3-metil-1-(4-trifluormetoksi)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(3-bromfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;

1-(3-jodfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;

1-(3,4-metilendioksanfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-hidroksilmetilen-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido;

1-(4-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido;

1-(4-metoksifenil)-5-(4'-pirolidinokarbonil)anilid-3-pirazolkarboksi-rūgštis;

1-(4-metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-(4'-pirolidinokarbonil)-anilido;

1-(4'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karboksamido;

1-(4'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1-piridil-1'-fenil]-4-il)karboksamido;

1-(3',4'-dichlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(3'-chlorfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 2-amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo;
 2-chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo;
 2-amino-4-[3-(brom)-4-(fluor)-fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-amino-4-[4-fluorfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-amino-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 2-chlor-4-[3-bromfenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tiazolo;
 N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)pirazol-5-karboksamido;
 1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)pirazol-5-karboksamido;
 N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 N-(4-benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 1-(4-metoksifenil)-N-(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 N-(4-benzoilpirolidino)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metoksimetil)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-karbometoksi-1H-pirazol-5-karboksamido;
 N-(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)-1-(4-metoksifenil)-3-(metilsulfonilmetil)-1H-pirazol-5-karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-metansulfonil)-fenil)pirimidin-2-il)karboksamido;
 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-2-karbometoksi-pirolidino)fenil)karboksamido;
 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-aminopirolidino)fenil)karboksamido;
 3-metil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-N-(4-(N-karboksil-3-metoksi-pirolidino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(5-(2-aminosulfonil)-fenil)piridin-2-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-amidino)-fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-5-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))-1-(4-metoksifenil)-pirolo[3,4-d]pirazol-4,6-(1H,5H)-diono;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbometoksi-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-hidoksimetil-(N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-2-fluor(4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-((2-propil)metilkarbamoi)imino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-pirolidino)formil-N-(metansulfamoi)imino)fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-amidino)fenil)-metil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((4-(N-pirolidino)-formilimino)fenil)metil)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-benzil)piperidin-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-((1-piridin-2-il)metil)-piperidin-4-il)karboksamido;
 3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-metilimidazol-1-il))fenil)karboksamido;
 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-metilimidazol-1-il)}-fenil)karboksamido;
 3-metil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(4-metilimidazol-1-il)}-fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karbometoksiimidazol-1-il)}fenil)karboksamido;
 3-trifluormetil-(4-metoksi)fenil-1H-pirazol-5-(N-{4-(5-karboksiimidazol-1-il)}fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-hidoksimetil-1H-pirazol-5-(N-(4'-pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-formaldehid-1H-pirazol-5-(N-(4'-(pirolidinokarbonil)-fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-5-N-(4'-(pirolidinokarbonil)anilid-1H-pirazol-3-il)karboksirūgštis;
 1-(4'-metoksifenil)-3-metilkarboksilat-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-cianometil-1H-pirazol-5-N-(4'-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido;
 2-(1'-(4''-metoksifenil)-5'-(4''pirolidinil-on)anilid-1H-pirazol-3'-il) acto rūgštis;
 1-(4'-metoksifenil)-3-brommetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-aminometil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-(N-metilsulfonilamino)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-(4'-metoksifenil)-3-(imidazol-1-il)metil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-hidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-trifluoracetilhidroksilmetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-metoksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksikarbonilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksi-2'-hidroksilmetilfenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(3''-metil-3''-pirazolin-5''-on-2''-il)fenil)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(6''-metilbenzotiazol-2''-il)fenil)karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(4''-metilpiperidino)fenil)-karboksamido;

1-(4'-metoksifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-N-(4'-(2''-metilimidazol-1''-il)fenil)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-karboks(N-metilimidazol-2-il)fenil)karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-hidroksimetil(2-(imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-hidroksimetil(2-(1-benzil-imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboks(imidazol-2-il)fenil)))karboksamido;

3-trifluormetil-1-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(N-(4-metoksifenil)-amino-(2-tiazolil)metil)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-(N-(4-(2-karboksi-(4,5-dihidrotiazol-2-il)fenil)))karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-4-(2-(4',5'-dihidro-1'H-imidazol-2'-il)fenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimid-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-[4-(N-metil-4,5,6-trihidropirimid-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-imadazolinfenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-1-(2-fluor-4-N-metilimadazolinfenil)karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(4,5-dihidro-1-N-metil-imidazol-2-il)fenil]karboksamido;

1-(4-metoksifenil)-3-trifluormetil-1H-pirazol-5-N-[4-(pirimidin-2-il)-fenil]karboksamido;

2-(karboksamid)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(2-metoksietilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(3-hidroksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(2-cianoetilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(3-metoksipropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(N-b-alanil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(izopropilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(1,3-dihidroksi-2-propilamino)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-[(metoksikarbonil)metilamino]-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

2-(N-glicil)-4-[(4-metoksi)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid]tiazolo;

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-(karboksamid)-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksietil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-karboksamid-3-hidroksamo rūgštis];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[fenilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksipropil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[metilkarboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(benzil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(dimetil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(feniletil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

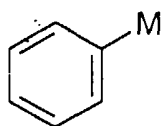
1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(3-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(4-hidroksifenil)karboksamid]-1H-pirazol-5-[(4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karboksamido];

1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)amino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-amino-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(metoksikarbonil)metilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[(2-hidroksi)etilamino]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(metoksikarbonil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[2-(metoksikarbonil)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksi)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[2-(karboksi)etil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(karboksiamid)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-[E-2-(hidroksimetil)etenil]-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(3-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-ciano-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(amidino)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(N-hidroksiamidino)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-4-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido; ir
 1-[(4-metoksi)fenil]-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karboksamid-4-karboksirūgštis
 bei jo farmaciškai priimtinos druskos.

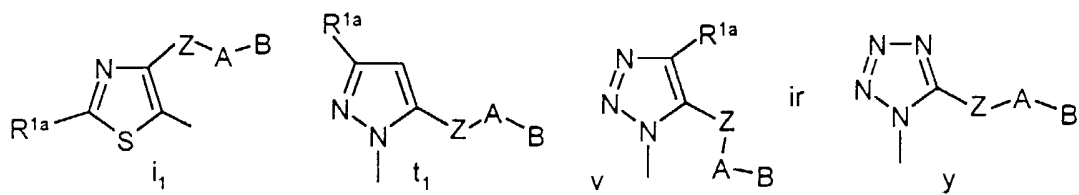
6. Junginys, kurio formulė II:



(II)

kurioje:

M yra pasirinktas iš grupės:



Z yra pasirinktas iš $C(O)CH_2$ ir $C(O)NR^3$;

R^{1a} yra $-(CH_2)_r-R^1$;

R^1 yra pasirinktas iš H, C_{1-3} -alkilo, F, Cl, Br, $CH(CH_2OR^2)_2$, $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rOR^2$, NR^2R^{2a} , $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$ 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, turinčios 0-2 pakaitus R^4 , ir 5-6-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, turinčios 0-2 pakaitus R^4 ;

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

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

kitu atveju, R^2 ir R^{2a} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 5-6-narių sotų, dalinai sotų arba nesotų žiedą su 0-2 pakaitais R^4 , kuriame 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;

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

B yra pasirinktas iš: H ir Y;

Y yra pasirinktas iš fenilo, piridilo, tetrazolilo ir morfolino, o Y turi 0-2 pakaitus R^{4a} ;

R^4 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, $C(O)NR^2R^{2a}$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-4} -alkilo, $C(O)NR^2R^{2a}$,

$SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -alkilas, $S(O)_pR^5$ ir $(CF_2)_rCF_3$;

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

p yra pasirinktas iš 0, 1 ir 2; ir

r yra pasirinktas iš 0, 1, 2 ir 3;

jo stereoizomerai arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš:

3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-(N-(2-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamido;

2-amino-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo; ir

2-chlor-4-fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tiazolo;

bei jo farmaciškai priimtinos druskos.

8. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina farmaciškai priimtinas nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirtas panaudoti terapijoje.

10. Junginio pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas vaisto, skirto tromboemboliniam sutrikimui gydyti, gamyboje.