

(19)



(10)

LT 4705 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4705**
- (21) Paraiškos numeris: **99-147**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1999 12 17**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 04 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2000 09 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/12680**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 06 18**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 12 17**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **878884, 1997 06 19, US**
- (72) Išradėjas:
- Y. Patrick Lam, US**
G. Charles Clark, US
Celia Dominguez, US
John Matthew Fevig, US
Qi Han, US
Renhua LI, 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:

Nauji guanidininiai imitatoriai kaip Xa faktoriaus inhibitoriai

(57) Referatas:

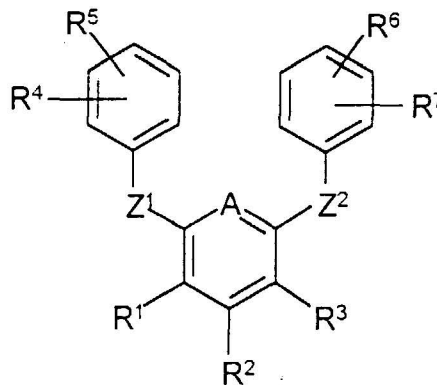
Šiame išradime aprašomi azotą turintys heteroaromatiniai junginiai ir jų dariniai, kurių formulė (I), arba jų farmaciškai priimtinos druskos, kuriuose D-E žiedai reiškia guanidininis imitatorius; jie yra tinkami Xa faktoriaus inhibitoriai.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra pagrindinai susijęs su naujais guanidiniais imitatoriais, kurie inhibuoja panašias į tripsiną serino proteazes, ypač Xa faktorių, su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina šie junginiai, su jų, kaip antikoagulantinių agentų, panaudojimo būdais tromboembolinių sutrikimų gydymui ir profilaktikai.

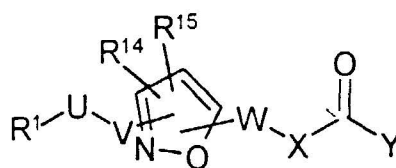
IŠRADIMO KILMĖ

WO 96/28427 aprašomi benzamidiniai antikoagulantai, kurių formulė:



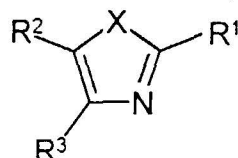
kurioje Z₁ ir Z₂ yra O, N(R), S arba OCH₂, o centrinis žiedas gali būti fenilas arba įvairūs heterociklai. Šiame išradime apibrėžti junginiai neturi Z¹ jungės arba tokių pačių aukščiau duotų junginių pakaitų.

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



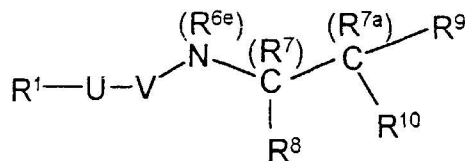
kurioje R^1 gali būti bazinė grupė, U-V gali būti šešianaris aromatinis žiedas, W-X gali būti įvairios linijinės arba ciklinės grupės, o Y yra oksigrupė. Taigi, šie junginiai turi rūgštinę funkcinę grupę (pvz., W-X-C(=O)-Y). Priešingai, šiame išradime pateikiami junginiai neturi tokios rūgštinės grupės.

EP 0513387 pavaizduoti aktyvūs deguonies inhibitoriai, kurie yra oksazolai arba tiazolai, kurių formulė:



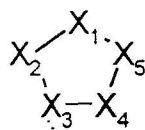
kurioje X yra O arba S, R^2 geriausia yra vandenilis, o R^1 ir R^2 yra pakeistos ciklinės grupės, iš kurių bent viena yra fenilas. Šiame išradime pateikiami junginiai neturi ryšio su šių tipų oksazolais arba tiazolais.

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



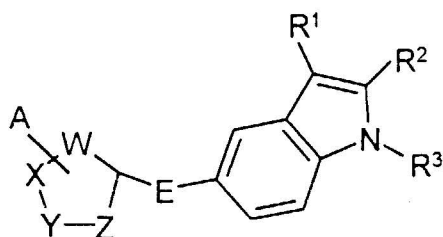
kurioje R^1 reiškia bazinį galą, U yra alkileno arba heteroatomo jungė, V gali būti heterociklas, o dešinioji molekulės dalis reiškia rūgštinį galą. Šiame išradime aprašomi junginiai neturi WO 95/18111 junginių rūgštinio galo.

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



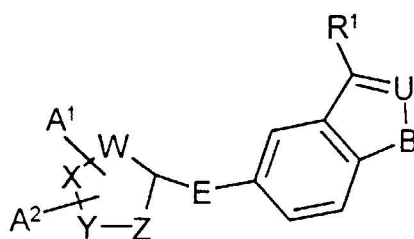
kuriuose heterociklas gali būti aromatinis, o A-B-C- ir F-E-D- grupės yra prijungtos prie žiedo sistemos. A-B-C- gali būti patys įvairiausi pakaitai, įskaitant bazinę grupę, prijungtą prie aromatinio žiedo. Tačiau F-E-D- grupė atrodo yra rūgštinė funkcinė grupė, kuri skiriasi nuo šio išradimo. Be to, 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 seriją diarilamidino darinių, įskaitant 3,5-bis(4-amidinofenil)izokszolą. Ši junginių serija 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.

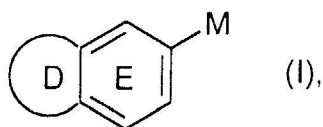
IŠRADIMO SANTRAUKA

Taigi, vienas šio išradimo tikslas yra pateikti naujus guanidinius imitatorius, kurie yra naudingi kaip Xa faktoriaus inhibitoriai, 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 tromboembolinių sutrikimų gydymo būdą, apimantį bent vieno šio išradimo junginio arba jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam subjektui.

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

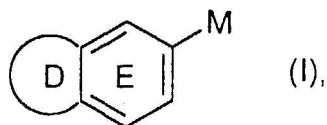


kurioje D, E ir M yra apibūdinti toliau,

arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų provaisto formos yra efektyvūs Xa faktoriaus inhibitoriai.

SMULKUS TINKAMIAUSIŲ ĮGYVENDINIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

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



kurioje:

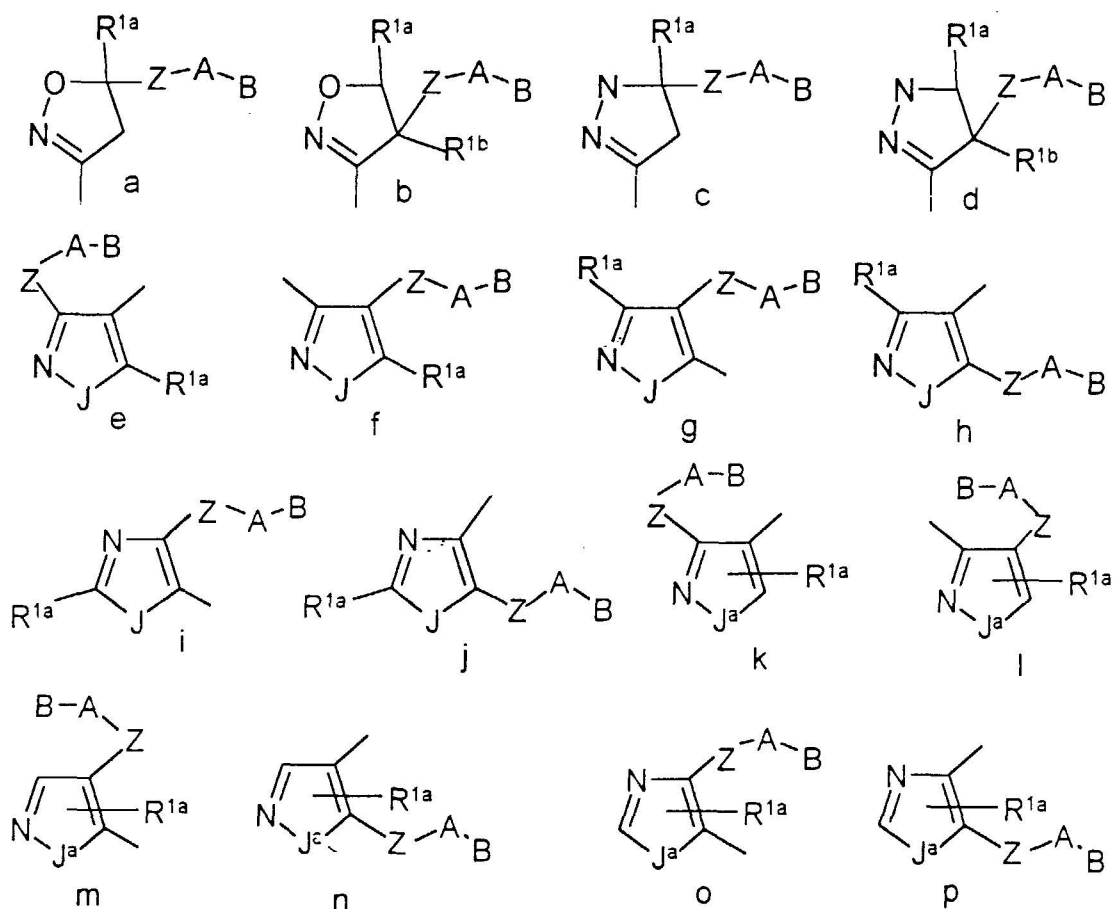
D žiedas yra pasirinktas iš $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, 5-6-narės aromatinės sistemos, turinčios 0-2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O ir S grupės;

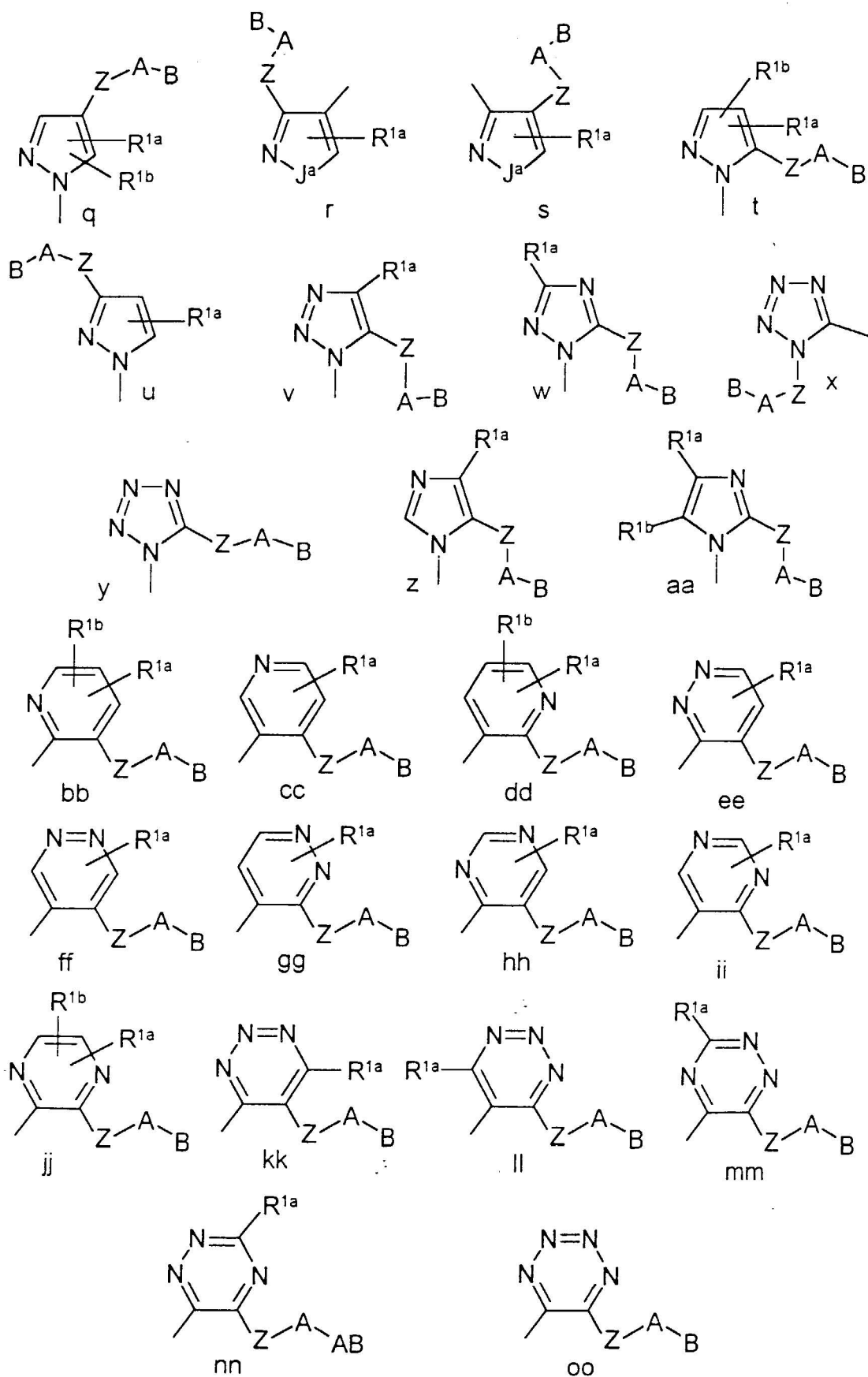
D žiede yra 0-2 pakaitai R, su sąlyga, kad kai D žiede nėra pakaitų, jame yra bent vienas heteroatomas;

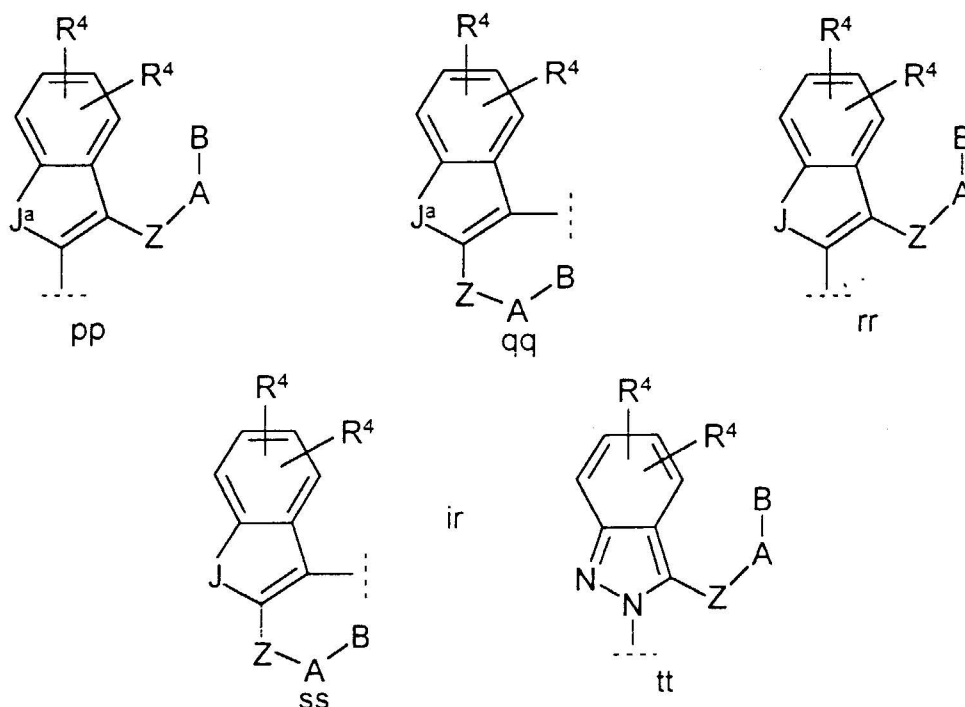
E žiede yra 0-2 N atomai ir 0-1 pakaitas R;

R yra pasirinktas iš Cl, F, Br, I, OH, C_{1-3} -alkoksigrupės, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$ ir $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$;

M yra pasirinktas iš grupės:







J yra O arba S;

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

Z yra pasirinktas iš jungties, C_{1-4} -alkileno, $(CH_2)_rO(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rOC(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rS(O)_p(CH_2)_r$, $(CH_2)_rSO_2NR^3(CH_2)_r$, $(CH_2)_rNR^3SO_2(CH_2)_r$ ir $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3(CH_2)_r$, su sąlyga, kad Z nesudaro N-N, N-O, N-S, NCH_2N , NCH_2O arba NCH_2S jungčių su M žiedu arba A grupe;

R^{1a} ir R^{1b} nėra arba jie yra nepriklausomai pasirinkti iš $-(CH_2)_rR^1$, $-CH=CH-R^1$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$ ir $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$;

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 R^4 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: H, Y ir X-Y;

X yra pasirinktas iš C_{1-4} -alkileno, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_r$ -, $-C(O)$ -, $-C(=NR^{1'})$ -,
 $-CR^2(NR^{1''}R^2)$ -, $-CR^2(OR^2)$ -, $-CR^2(SR^2)$ -, $-C(O)CR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}C(O)$ -,
 $-S(O)_p$ -, $-S(O)_pCR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}S(O)_p$ -, $-S(O)_2NR^2$ -, $-NR^2S(O)_2$ -,
 $-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}S(O)_2NR^2$ -, $-NR^2S(O)_2NR^2$ -, $-C(O)NR^2$ -,
 $-NR^2C(O)$ -, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}$ -, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2$ -,
 $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)$ -, $-NR^2C(O)O$ -, $-OC(O)NR^2$ -, $-NR^2C(O)NR^2$ -, $-NR^2$ -,
 $-NR^2CR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}NR^2$ -, $-O$ -, $-CR^2R^{2a}O$ - 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 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$,
 $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $CH(=NS(O)R^5)NR^2R^{2a}$,
 $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $C(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$,
 $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -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;

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 , $=O$, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_rF$, $(CH_2)_rBr$, $(CH_2)_rCl$, I , C_{1-4} -alkilo, $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rNR^2R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ -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;

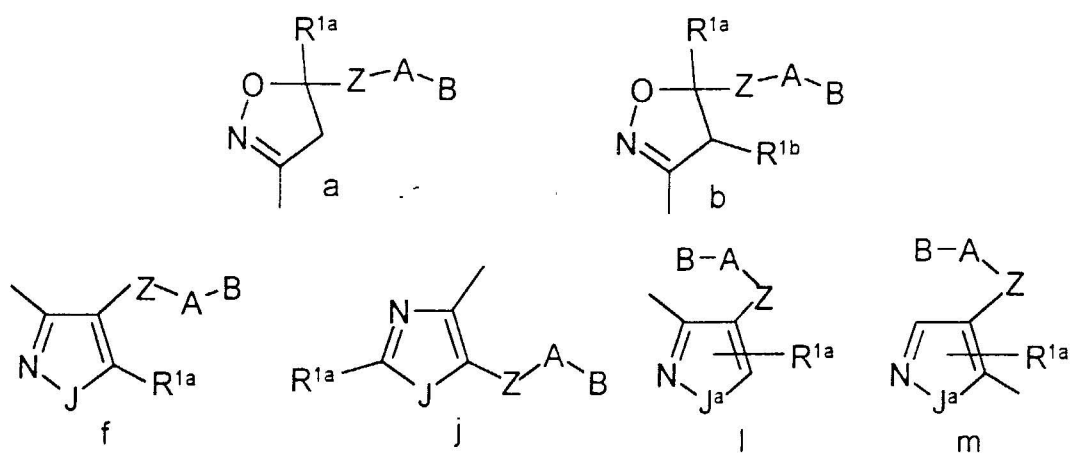
jų stereoizomerai arba jų farmaciškai tinkamos druskos.

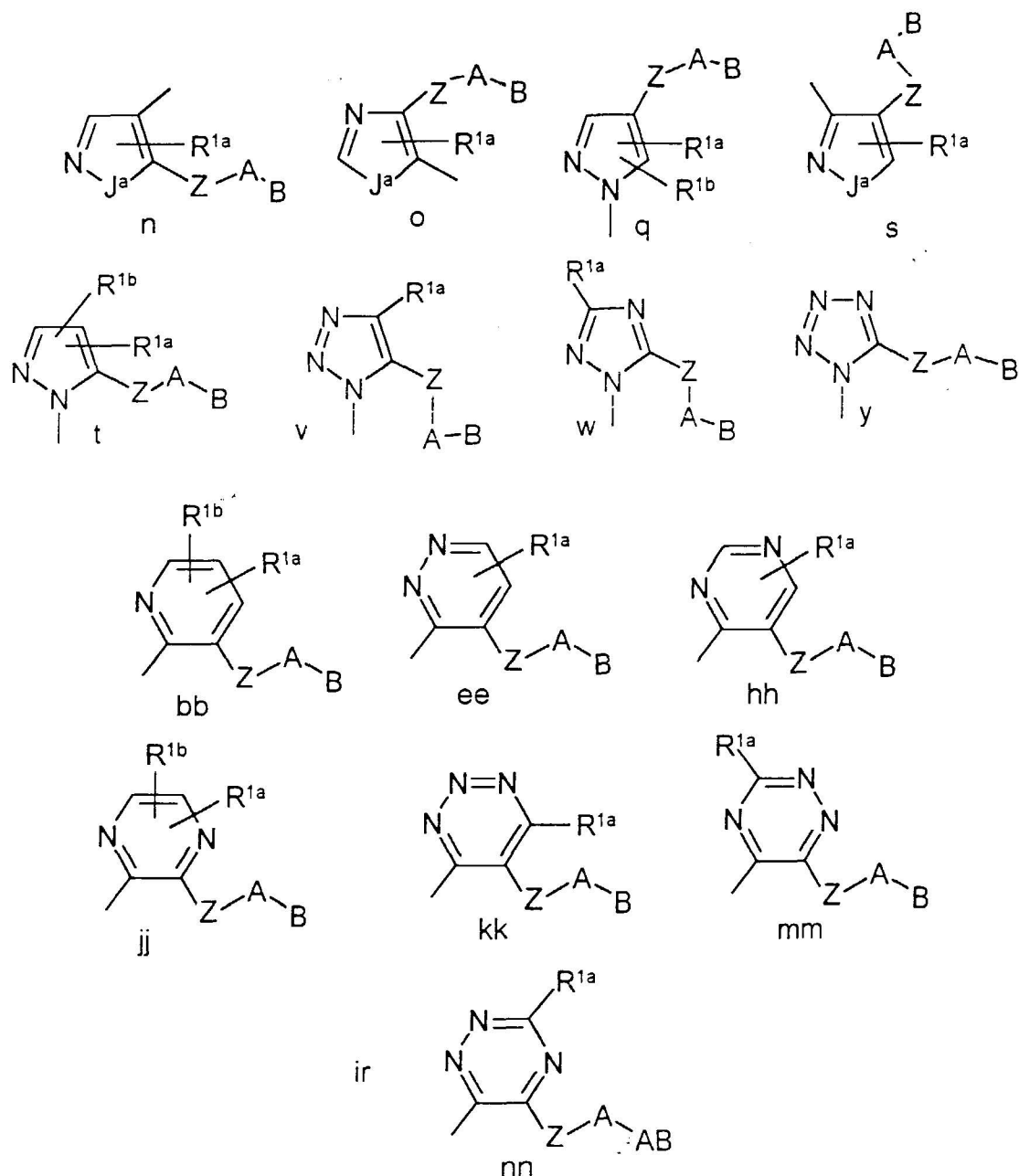
[2] Tinkamesniame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kuriuose:

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-amino-3-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-4-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-5-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-6-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-3-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-4-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-5-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-6-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-hidroksi-izochinolin-7-ilas; 4-aminoichinazol-6-ilas; 2,4-diaminochinazol-6-ilas; 4,7-diaminochinazol-6-ilas; 4,8-diaminochinazol-6-ilas; 1-aminoftalaz-7-ilas; 1,4-diaminoftalaz-7-ilas; 1,5-diaminoftalaz-7-ilas; 1,6-diaminoftalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 2,4-diaminopterid-6-ilas; 4,6-diaminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 6,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 5,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 4,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 3,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 5,7-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 5,8-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 1,5-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5,7-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 5,8-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 2,5-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 3-aminoindazol-5-ilas; 3-hidroksiindazol-5-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 3-hidroksibenzizoksazol-5-ilas; 3-aminobenzizotiazol-5-ilas; 3-hidroksibenzizotiazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

M yra pasirinktas iš grupės:





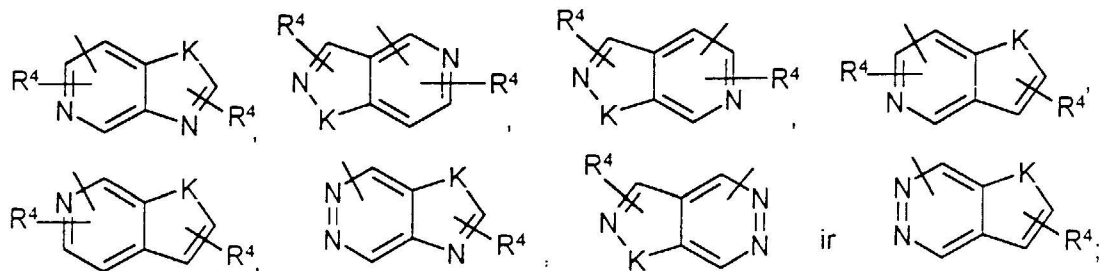
Z yra pasirinktas iš $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_r$ ir $(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$ 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, benzotiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benztiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas;

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



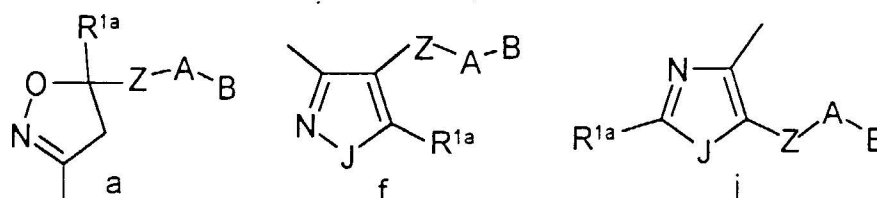
K yra pasirinktas iš O, S, NH ir N.

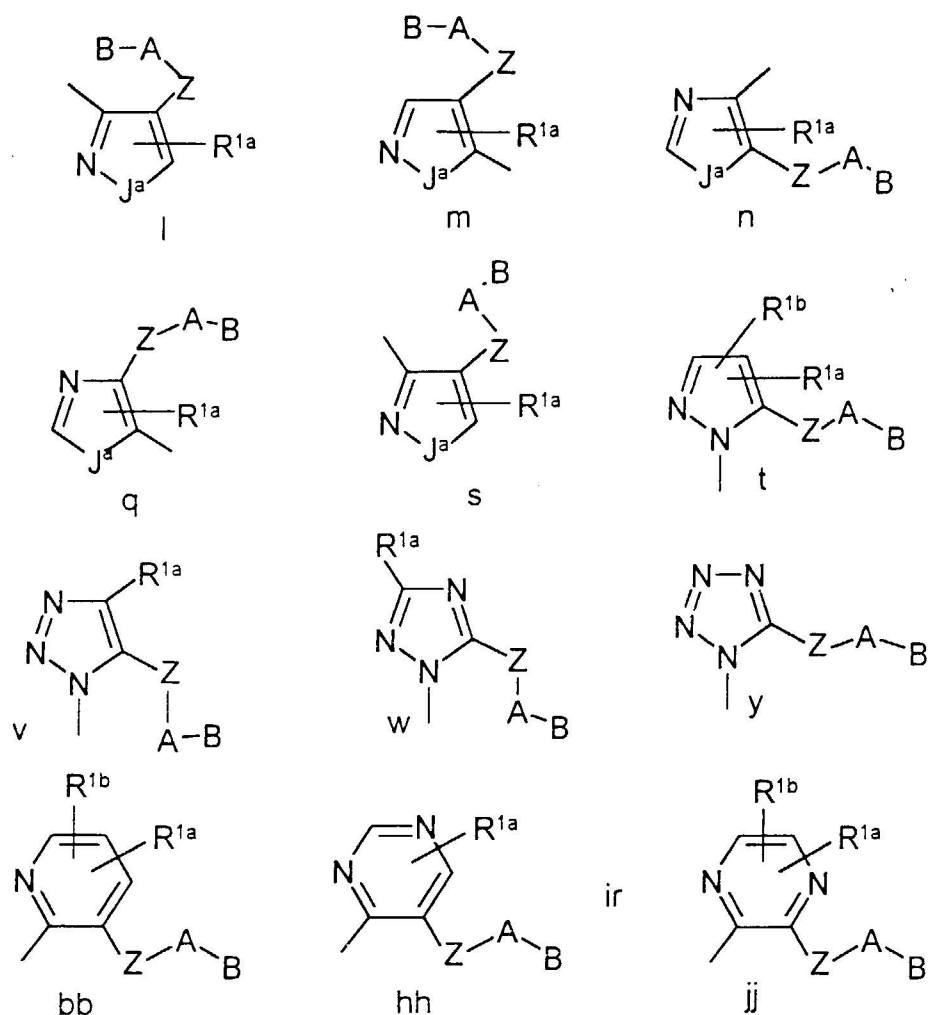
[3] Dar labiau tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kuriuose:

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-hidroksiizochinolin-7-ilas; 4-aminochinazol-6-ilas; 2,4-diaminochinazol-6-ilas; 4,7-diaminochinazol-6-ilas; 4,8-diaminochinazol-6-ilas; 1-aminofthalaz-7-ilas; 1,4-diaminofthalaz-7-ilas; 1,5-diaminofthalaz-7-ilas; 1,6-diaminofthalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 3-aminobenzizotiazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

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^{4a} :

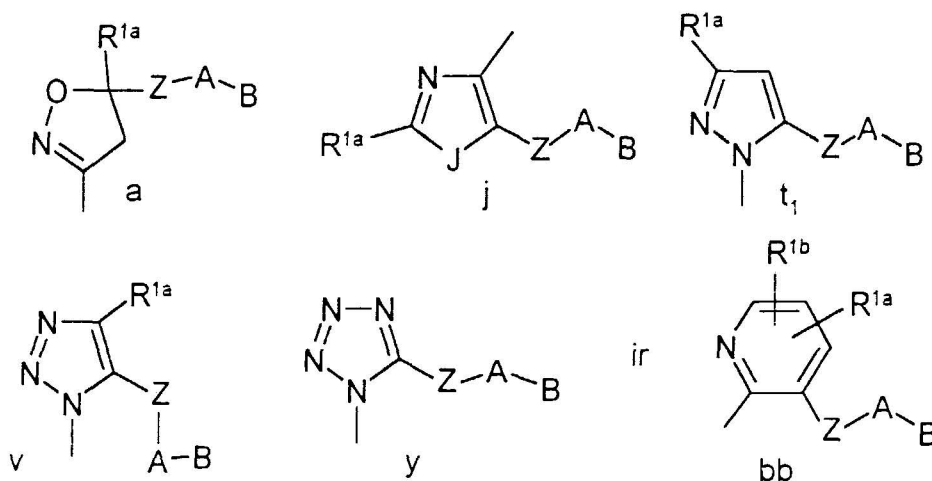
fenilas, piperidinilas, piperazinilas, piridilas, pirimidilas, furanilas, morfolinilas, tiofenilas, pirolilas, pirolidinilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, izotiazolilas, pirazolilas, imidazolilas, oksadiazolas, tiadiazolas, triazolas, 1,2,3-oksadiazolas, 1,2,4-oksadiazolas, 1,2,5-oksadiazolas, 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, benztiazolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas.

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

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-aminoftalaz-7-ilas; 1,4-diaminoftalaz-7-ilas; 1,5-diaminoftalaz-7-ilas; 1,6-diaminoftalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

M yra pasirinktas iš grupės:



A yra pasirinktas iš:

C_{5-6} -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 ;

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, 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, (CH₂)_rOR³, F, Cl, C₁₋₄-alkilo, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, CH₂C(O)R³, C(O)OR^{3c}, C(O)NR³R^{3a}, CH(=NR³)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄-alkilas, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-fenilas, S(O)₂CF₃, S(O)₂-C₁₋₄-alkilas, S(O)₂-fenilas ir CF₃.

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

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas.

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

1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
 1-(4'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
 1-(izochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
 3-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
 3-(izochinol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
 3-(izochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
 3-(2'-aminobenzimidazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
 3-(3'-aminoindazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
 3-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 3-(1-aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;

- 3-(4-aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;
- 3-(izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;
- 1-(chinol-2-ilmetil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(chinol-2-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3-aminoindazol-5-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-(fenil)pirid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[izochinol-7-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-izopropil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(2',4'-diaminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(4'-aminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[4-(N-pirolidinilkarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoftalazin-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 3-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il)aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)izoksazolino;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[2-(2'-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;

- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-metil)benzimidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2,5-difluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-izopropilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-amino-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-nitro-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-dimetil-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-pirolidino-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[(2'-metilsulfonil)fenil]pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[2-(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]tetrazolo;

- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-(N-pirolidino)-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(1'-metilimidazol-2'-il)-2-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-aminoimidazol-1'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksiamido;
- etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-(hidroksimetil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-[dimetilaminometil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksirūgšties;
- 1-(1',2',3',4'-tetrahydroizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilpirazolo;
- 1-(4'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenil)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;

- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[4-(N-pirolidinokarbonil-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(imidazol-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[3-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2-metilimidazol-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(2-metilimidazol-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;

- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(4-(pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(4-(pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-hidroksimetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilaminometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-brommetil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piridiniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-pirolidinilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-il-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-(4''-t-butoksikarbonil)-piperazin-1''-ilmetil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-(N,N-dimetilamino)-piridiniometil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-ilmetil)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-metilmorfoliniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-morfolinometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-(N-metil-N-metoksiamino)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]triazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]triazolo;

1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo; ir,
1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[4'-(2''-dimetilaminometilimidazol-1''-il)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;

arba jų farmaciškai tinkamų druskų.

Antrajame 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.

Trečiajame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiami nauji junginiai, kurių formulė (I), arba jų farmaciškai tinkamos druskos, skirti panaudoti terapijoje.

Ketvirtame šio išradimo įgyvendinimo variante pateikiamas naujų junginių panaudojimas medikamentų, skirtų tromboembolinių sutrikimų gydymui, gamybai.

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 stabilius 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 konkreči stereochemija arba izomero forma, laikoma, kad išradimas apima visas chiralines, diastereomerines, racemines formas ir visas geometrines izomerines struktūras 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. R^6) 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 išvardintame pakaitė 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 "C₁₋₆-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 grandines 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 "hàlogenas" 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, 7-12-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. 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 žiedą, 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.

Heterociklų pavyzdžiais yra (bet neapsiribojama) akridinilas, azocinilas, benzimidazolilas, benzofuranilas, benzotiofuranilas, benzotiofenilas,

benzoksazolilas, benzthiazolilas, benztriazolilas, benztetrazolilas, benzizoksazolilas, benzizotiazolilas, benzimidazalinilas, karbazolilas, 4aH-karbazolilas, karbolinilas, chromanilas, chromenilas, cinolinilas, dekahidrochinolinilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas, imidazolilas, 1H-indazolilas, indolenilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, 3H-indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindazolilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas, izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksadiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,2,5-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, oksazolidinilas, oksazolilas, 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, 2H-pirolilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolinilas, 4H-chinolizinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, tetrahidrofuranilas, tetrahydroizochinolinilas, tetrahydrochinolinilas, 6H-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, 1H-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 tinkamas" 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/riziką santykį.

Čia naudojamas išsireiškimas "farmaciškai tinkamos druskos" reiškia šio išradimo junginių darinius, kuriuose pagrindinis junginys yra modifikuojamas, pagaminant jo druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai tinkamų 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 tinkamos 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.

Šio išradimo farmaciškai tinkamos 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, etanoliui, izopropanolui 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 naudoja žinduolis. (I) formulės junginių provaistai pagaminami

modifikuojant junginyje esančias funkcinės 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 vartoja 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.

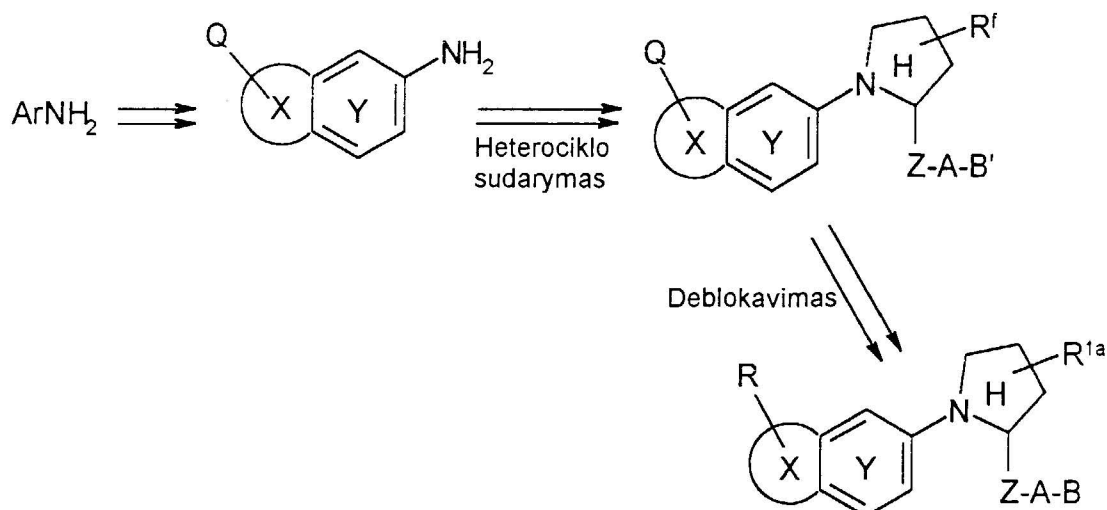
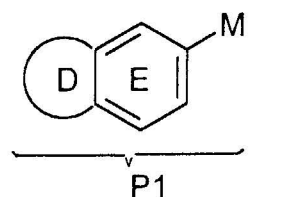
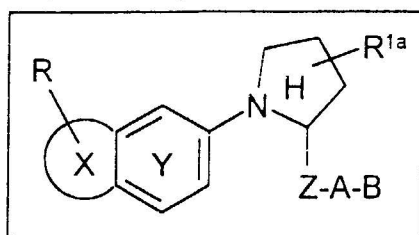
SINTEZĖ

Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami įvairiais organinės sintezės specialistams žinomais būdais. Šio išradimo junginiai gali būti sintezuojami naudojant toliau aprašytus būdus kartu su organinėje sintezėje žinomais būdais arba panaudojant įvairias specialistams žinomas jų variacijas. Pirmenybė teikiama žemiau aprašytiems metodams (bet jais neapsiribojama). 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).

Viena bendra I formulės junginių, kuriuose M žiedas yra prijungtas per N-atomą, sintezė yra parodyta 1a schemeje. Q, B' ir R^f yra blokuotos funkcinės grupės, kurias galima paversti atitinkamai į R, B ir R^{1a}. D-E taip pat gali būti vadinami P1 - šoninė grandinė, kuri tinka į fXa S1 "kišenę". Šie junginiai taip pat gali būti gaunami pakeičiant reakcijų stadijų sekas, kaip parodyta 1a schemeje. Prijungtam per N-atomą heterocikliniam žiedui gauti atitinkamas heterociklinis anilinas 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 su R, Z-A-B ir R^{1a} pakaitais.

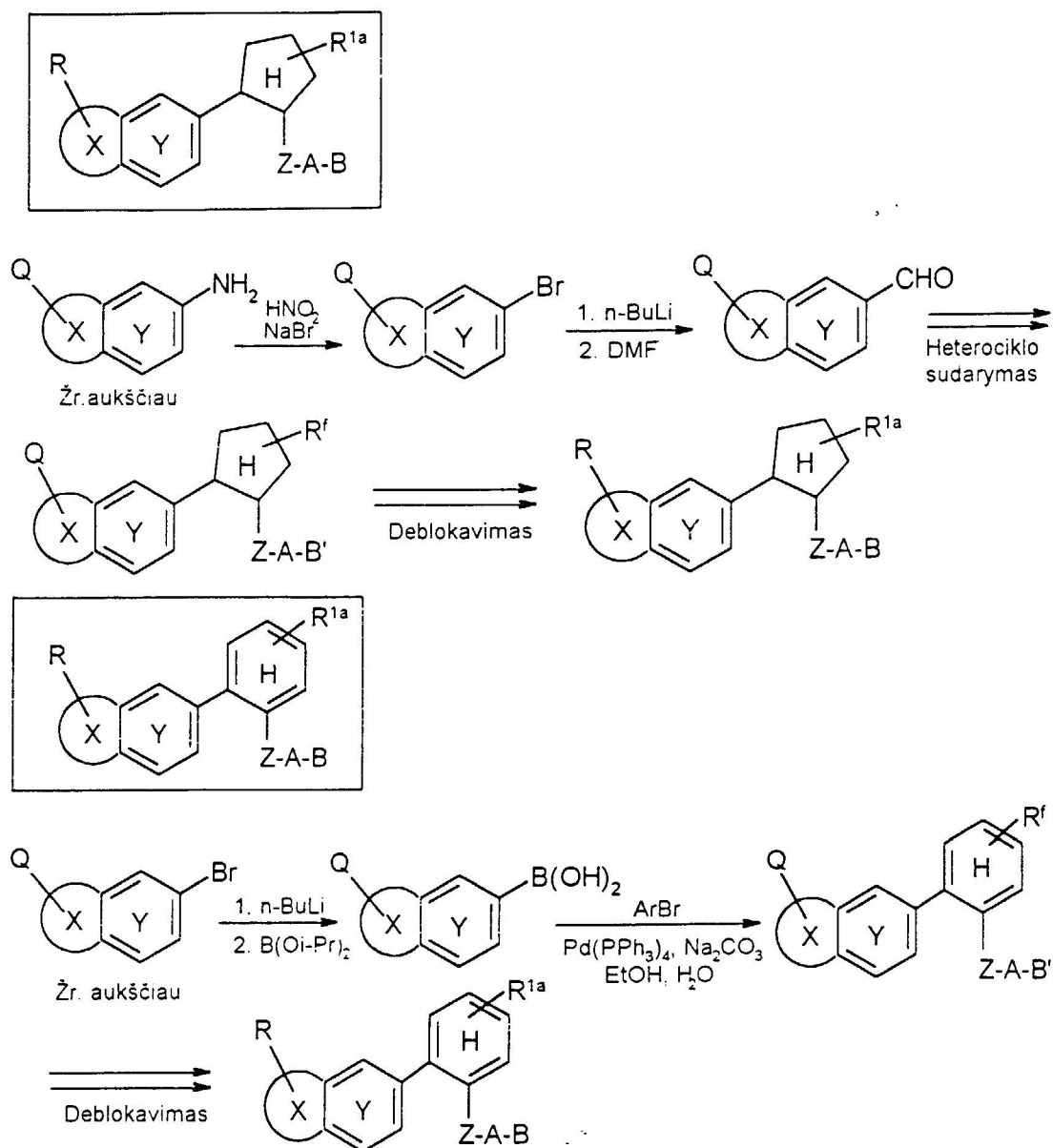
1a schema

Heterociklas M prijungtas
per azotą



1b schemeje parodyta kaip gauti junginius, kuriuose M žiedas yra prijungtas per C-atomą, ir jis yra arba penkianaris arba šešianaris. Anilinas iš 1a schemos diazotinas 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. M žiedui sudaryti gali būti naudojamos kitos funkcinės grupės-pirmtakai, kaip antai rūgštis, cianidas, metilketonas ir t.t. Tolimesnės 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.

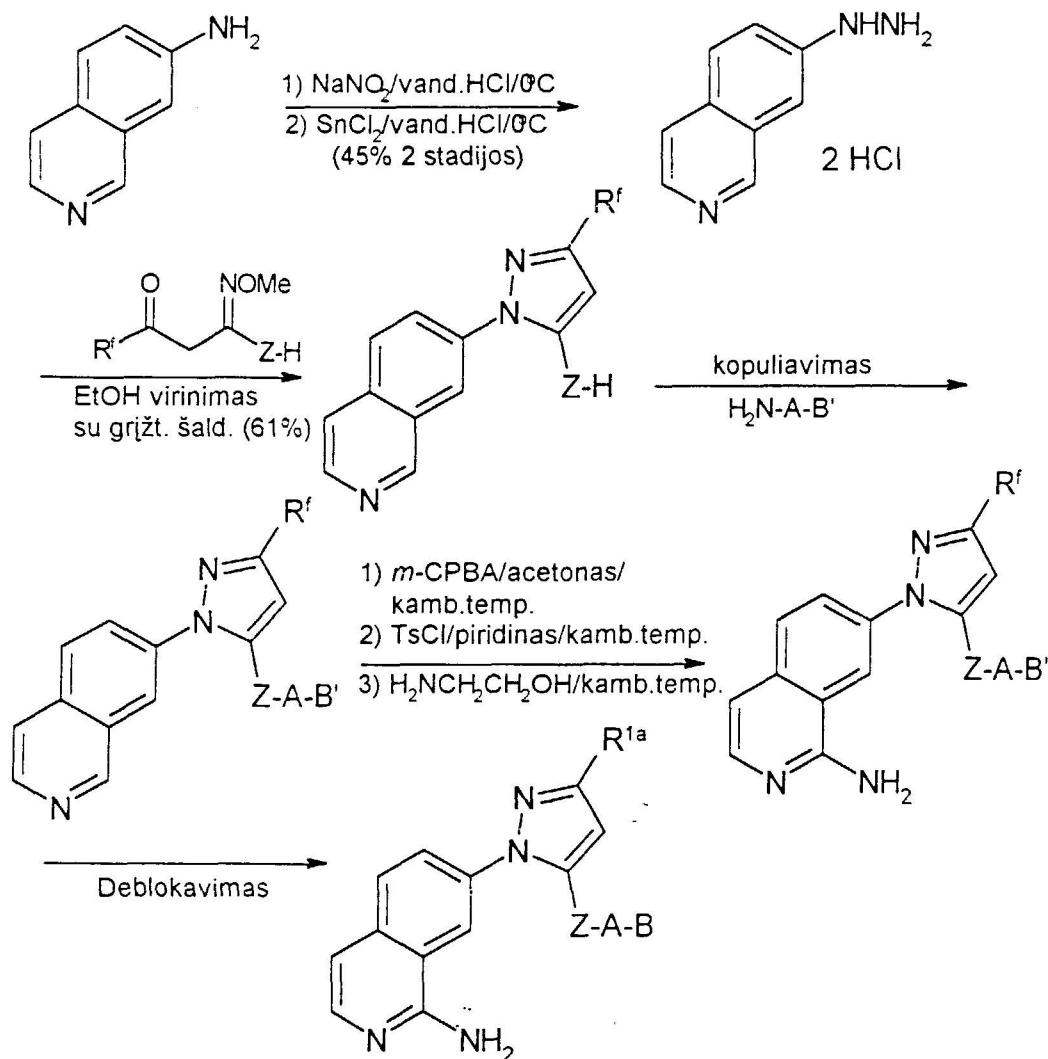
1b schema



2a schemeje parodyta 2-aminoizochinolino P1, kuriame R^{1a} ir Z-A-B grupės yra prijungtos atitinkamai prie pirazolo C-3 ir C-5, sintezė. Sintezė prasideda nuo 7-aminoizochinolino (*J. Chem. Soc.* **1951**, 2851). Diazotinimas ir redukcija alavo chloridu paverčia arilaminą hidrazinu (*J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 394), kuris kondensuojamas su R^{1a} ir Z-H pakaitus turinčiais keto-oksimaais, labai regioselektyviai susidarant pirazolams (*J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 307). Gautų Z-H pakaitą turinčių pirazolų kopuliavimas su A-B' fragmentu vykdomas, naudojant standartines metodikas Z kaip karboksi-, amino- arba sulfon-liekanai. Kai Z yra karboksilatas, kopuliavimas vykdomas naudojant Weinreb'o metodiką (*Tetr. Lett.*, **1977**, 48, 4171) su pirminiais H₂N-

A-B' tipo aminorais. Izochinolino 1-amininimas vykdomas per N-oksido sudarymą, po to veikiama tozilo chloridu, o po to etanolaminu (U.S. Patent No. 4,673,676). Kitu atveju, amininimo transformacija gali būti vykdoma veikiant izochinolino N-oksidas fosforilo chloridu. Po to su atitinkamais reagentais pakeičiamas gautas 1-chlor-pakaitas. Grupių Z-A-B' fragmente deblokavimas duoda galutinį produktą.

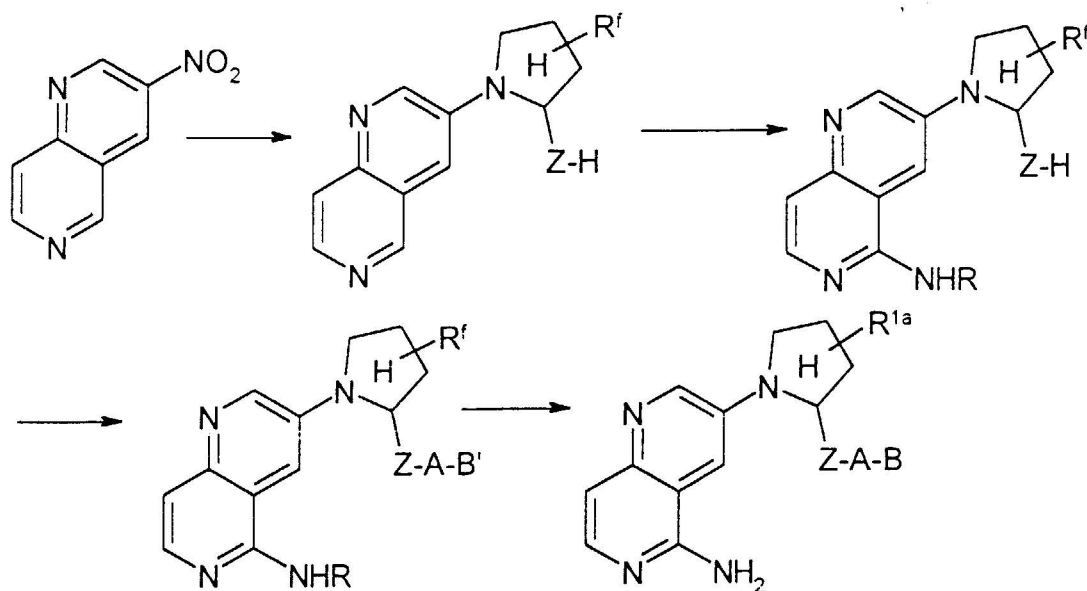
2a schema



2b schemeje parodytas 5-aminopakeistų 1,6-naftiridinų gavimas. Šio tipo junginiai gali būti pagaminami iš 3-nitro-1,6-naftiridino (*Tetr.* **1989**, 45, 2693). Suredukavus iki atitinkamo amino, juos galima transformuoti, gaunant 5-narį azotą turintį heterociklą su R^f ir Z-H pakaitais. 5-Amino-liekaną galima

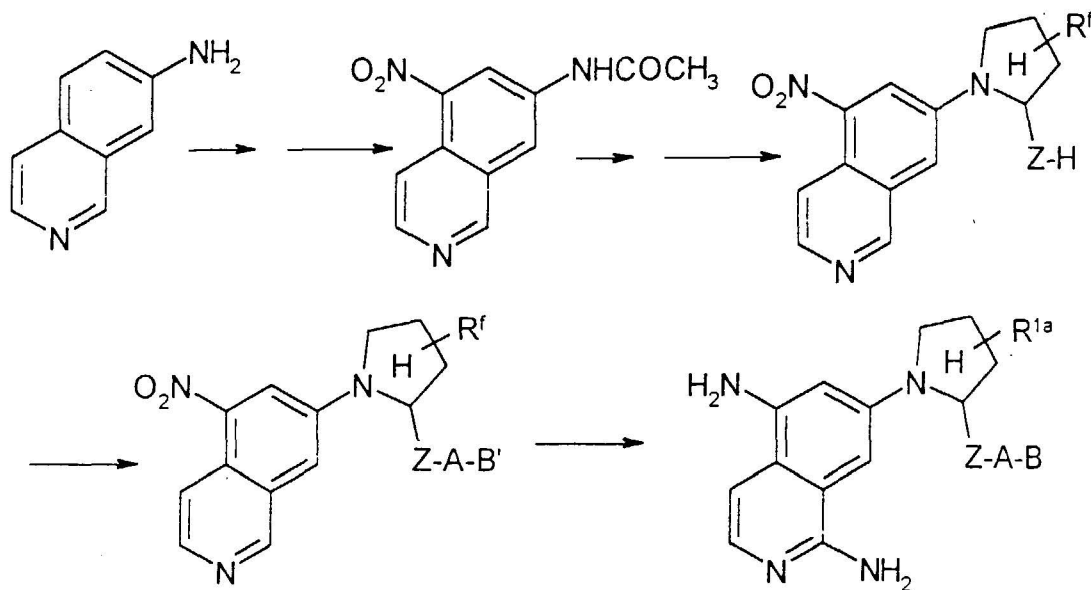
įvesti per 5-chlor-junginį (*Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1045), kaip aprašyta anksčiau 2a schemeje. Prieš įvedant fragmentą A-B', panaudojamas tinkamas amino-pakaito blokavimas. Pavertimas galutiniu produktu gali būti vykdomas taip pat kaip ir 2a schemeje.

2b schema



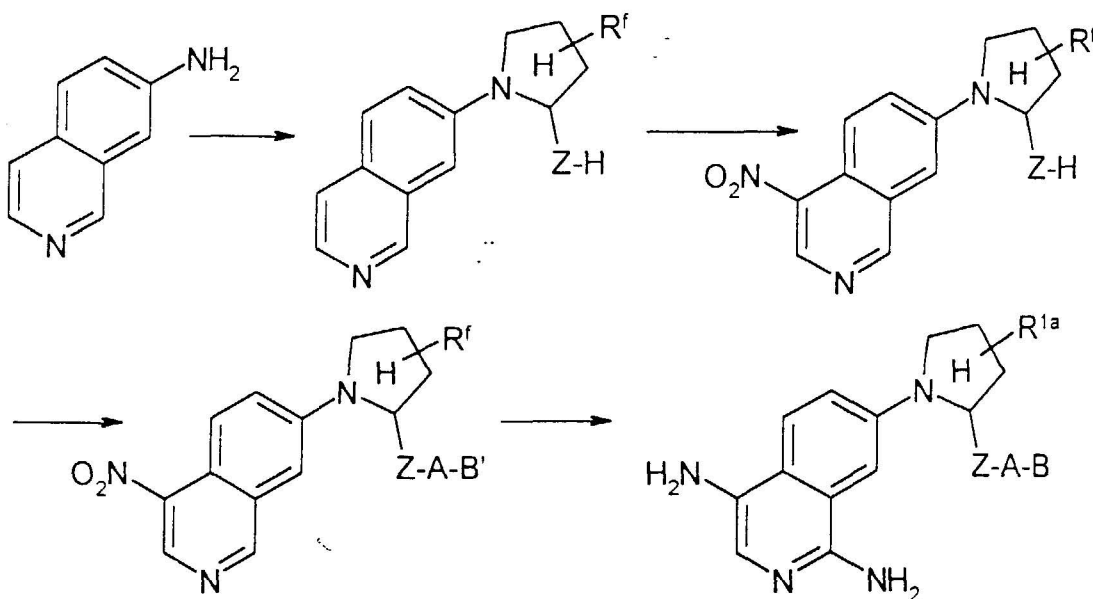
2c schemeje parodyta kaip pagaminti izochinolinus, kuriuose yra 1,5-diamino-pakaitai. Iš 7-aminoizochinolino, tinkamai blokuojant aminą, paverčiant jį amidu, tiesiogiai nitrinant ir deblokavus, galima gauti 5-nitro-7-aminoizocholiną. Norimas 5-naris azotą turintis heterociklas su R^f ir Z-H pakaitais gali būti susintetinamas taip, kaip parodyta anksčiau 2a schemeje. Fragmento A-B' prijungimas ir 1-aminoizochinolino dalies gavimas atliekamas taip, kaip aprašyta anksčiau. A-B', R^f ir 4-nitro-pakaito pavertimas atitinkamai į A-B, R^{1a} ir 4-aminogrupę vykdomas anksčiau aprašytais būdais.

2c schema



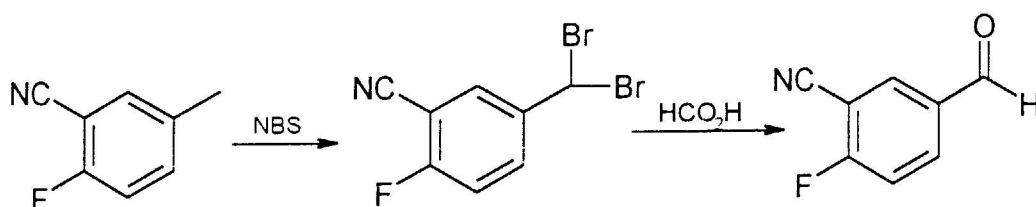
2c schemeje parodyta kaip pagaminti izochinolinus, kuriuose yra 1,4-diamino-pakaitai. Iš 7-aminoizochinolino norimas 5-naris azotą turintis heterociklas su R^f ir Z-H pakaitais gali būti susintetinamas taip, kaip parodyta anksčiau 2a schemeje. Nitrinimas į izochinolino 4-tą padėtį gali būti vykdomas panaudojant standartines sąlygas ir gaunama 4-nitro-liekana. Fragmento A-B' prijungimas ir 1-aminoizochinolino dalies gavimas atliekamas taip, kaip aprašyta anksčiau. A-B', R^f ir 4-nitro-pakaito pavertimas atitinkamai į A-B, R^{1a} ir 4-aminogrupę vykdomas anksčiau aprašytais būdais.

2d schema



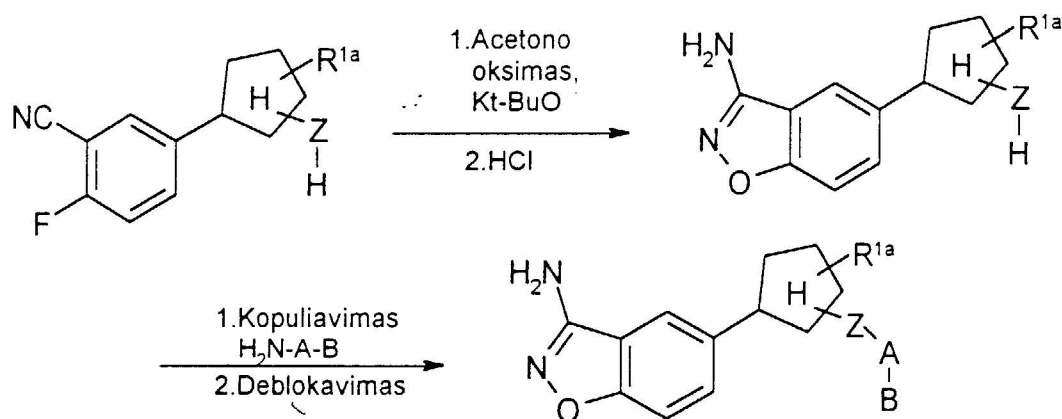
3 schema iliustruoja tarpinių junginių 3-aminobenzizoksazolui ir 3-aminoindolui gauti sintezę. Šio bendro tipo junginiai gali būti gaunami iš fluorcianobenzaldehido, pagaminto iš prekybinio 2-fluor-5-metilbenzonitrilo, pirmiausia bis-brominant neprotoniniame tirpiklyje, esant AIBN arba kito tinkamo laisvųjų radikalų iniciatoriaus, nuo kambario temperatūros iki pasirinkto tirpiklio virimo temperatūros arba UV šviesoje. Šis bis-brom-junginys po to gali būti paverčiamas aldehidu, naudojant protoninį tirpiklį stipriai rūgštinėmis arba bazinėmis sąlygomis kambario arba aukštesnėje temperatūroje. Po to aldehido arba rūgšties grupė pagal toliau aprašytus būdus gali būti paverčiama į įvairius per C prijungtus M žiedus.

3 schema



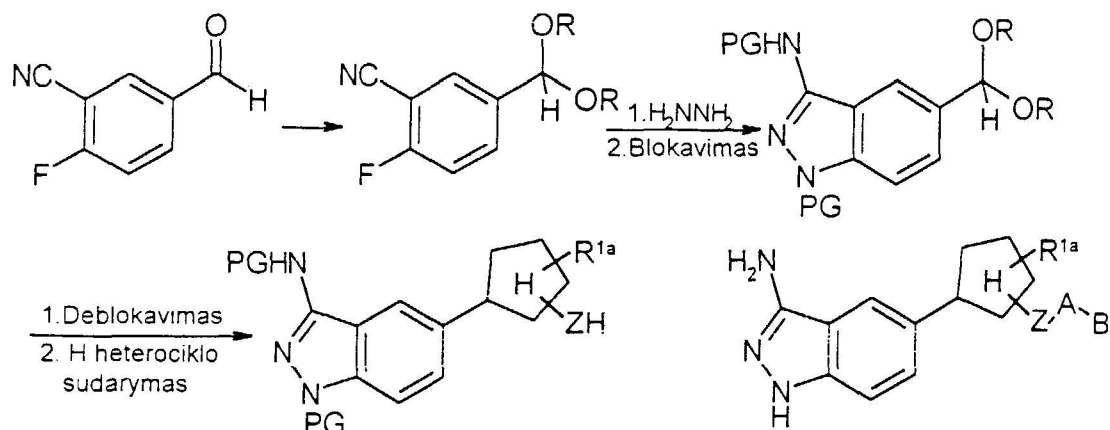
4 schemeje parodytas per C prijungtų aminobenzizoksazolų gavimas. Aminobenzizoksazolas P1 gali būti gaunamas iš pradžių veikiant acetono oksimą kalio t-butoksidu aprotoniniame poliniame tirpiklyje, po to prijungiant fluorcianofenilheterociklą H, o po to veikiant protoniniu tirpikliu stipriai rūgštinėmis sąlygomis (*J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1293). Kopuliavimas ir deblokavimas, kaip aprašyta anksčiau, duoda I formulės 3-aminobenzizoksazolus.

4 schema



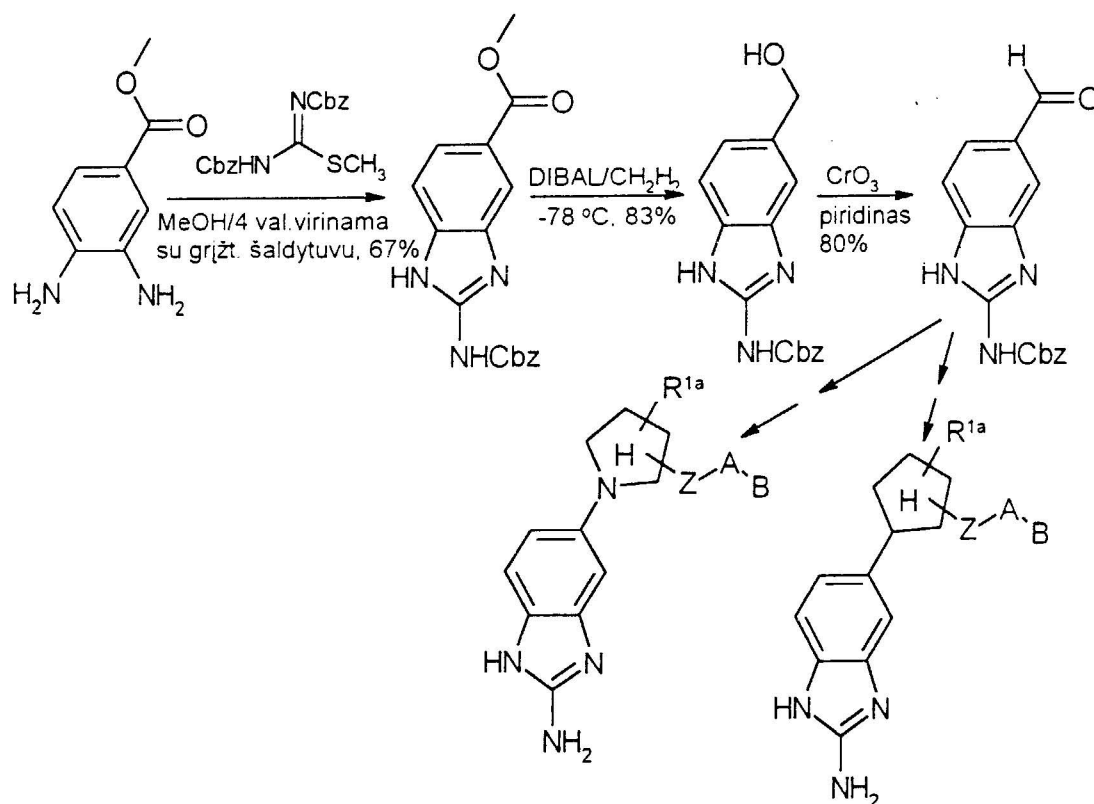
5 scheme parodytas per C prijungtų I formulės 3-aminoindazolių gavimas. Aldehido blokavimas paverčiant į propilenketalį standartinėmis sąlygomis, po to virinimas su hidrazinu etanolyje duoda 3-aminoindazolketalį. Aminogrupės blokavimas su CBZCl ir ketalio deblokavimas su HCl/MeOH duoda aldehidą. Aldehidinė arba rūgštinė grupės toliau aprašytas būdais gali būti paverčiamos į įvairius per C prijungtus heterociklus. Kopuliavimas ir deblokavimas, kaip aprašyta anksčiau, duoda I formulės 3-aminoindazolus.

5 schema



6 schema iliustruoja amidobenzimidazolaldehido, kuris gali būti paverčiamas į per C- arba per N-prijungtus heterociklus toliau sintezės skyriuje aprašytais būdais, gavimą. 3,4-Diaminobenzoato ciklizacija duoda cbz-blokuotą 2-aminobenzimidazolą, kurį po to redukuojant DIBAL ir oksidinant, gaunamas norimas aldehidas.

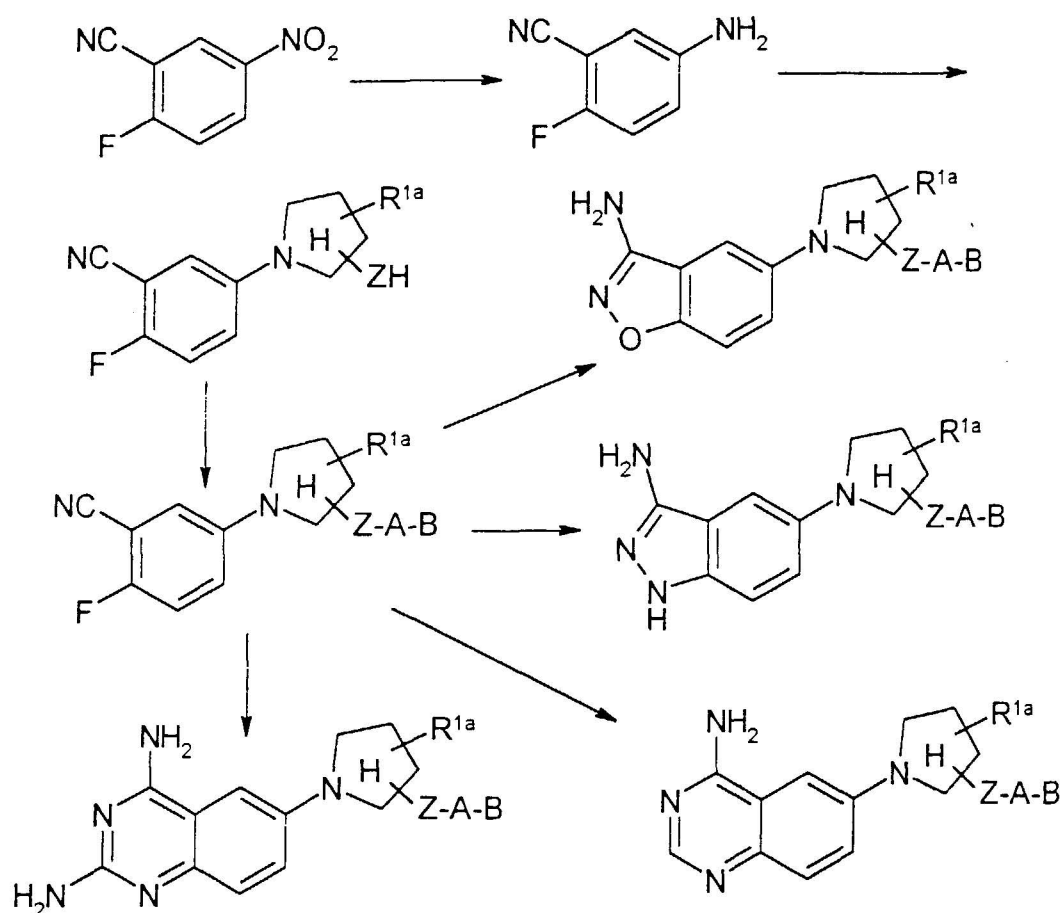
6 schema



7 schema iliustruoja per N-prijungtą I formulės aminobenzizoksazolų, aminoindazolų, diaminochinazolinų ir aminochinazolinų gavimą. Šio tipo junginiai gali būti pagaminami iš anilino darinio, pagaminto iš prekybinio 2-fluor-5-nitrobenzonitrilo, panaudojant alavo(II) chloridą arba kitus suderinamus redukcijos agentus protoniniame arba aprotoniniame tirpiklyje, pridėjus arba ne pridėjus su juo besimaišančio kotirpiklio, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

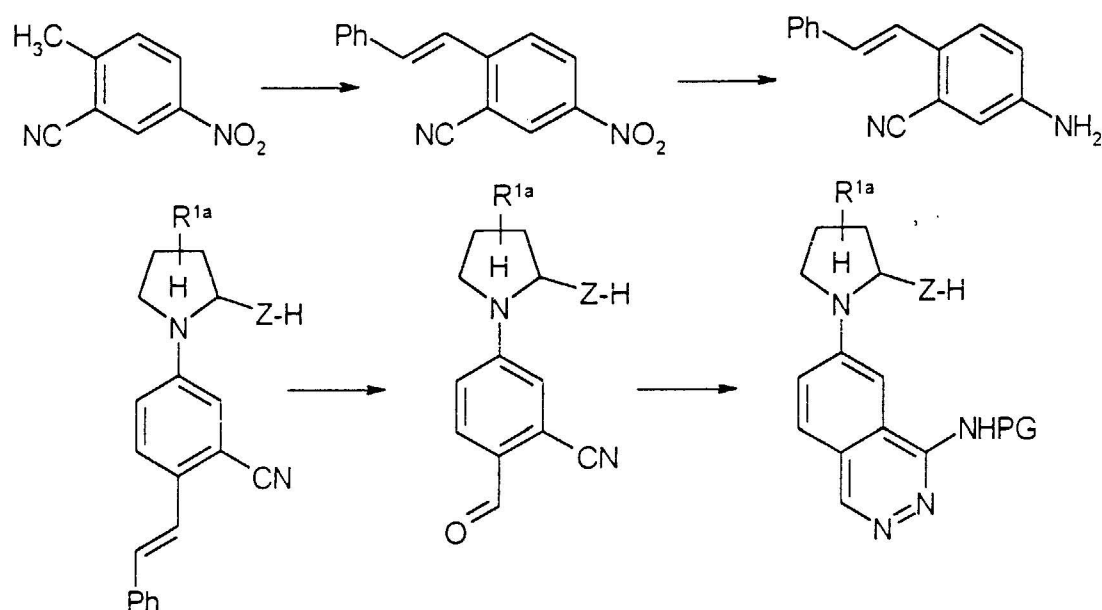
Per N prijungti 3-aminobenzizoksazolai ir 3-aminoindazolai gali būti gaunami kaip aprašyta anksčiau. Per N prijungti aminochinazolinai ir diaminochinazolinai P1 gali būti gaunami kondensuojant fluorciano-junginį su formamidino acetatu arba guanidino hidrochloridu (*J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1173).

7 schema



8 schema iliustruoja 1-amino-2-benzopirazino P1 tarpinių heterociklinių junginių, iš kurių galima gauti I formulės junginius, gavimą. Šio bendro tipo junginiai gali būti gaunami iš aminostilbeno, pagaminto iš prekybinio 2-ciano-4-nitrotolueno, iš pradžių kondensuojant nitrotolueną su benzaldehidu arba vienu iš jo analogų alkoholyje, esant alkoksido bazės, temperatūrų intervale nuo $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki pasirinkto tirpiklio virimo temperatūros. Po to nitrostilbenas gali būti redukuojamas į aminostilbeną, veikiant alavo(II) chloridu arba kitu suderinamu redukcijos agentu protoniniame tirpiklyje, pridėjus arba nepridėjus su juo besimaišančio kotirpiklio, kambario arba aukštesnėje temperatūroje. Šis anilinas anksčiau aprašytais būdais po to gali būti paverčiamas per N arba per C prijungtais H heterociklais.

8 schema

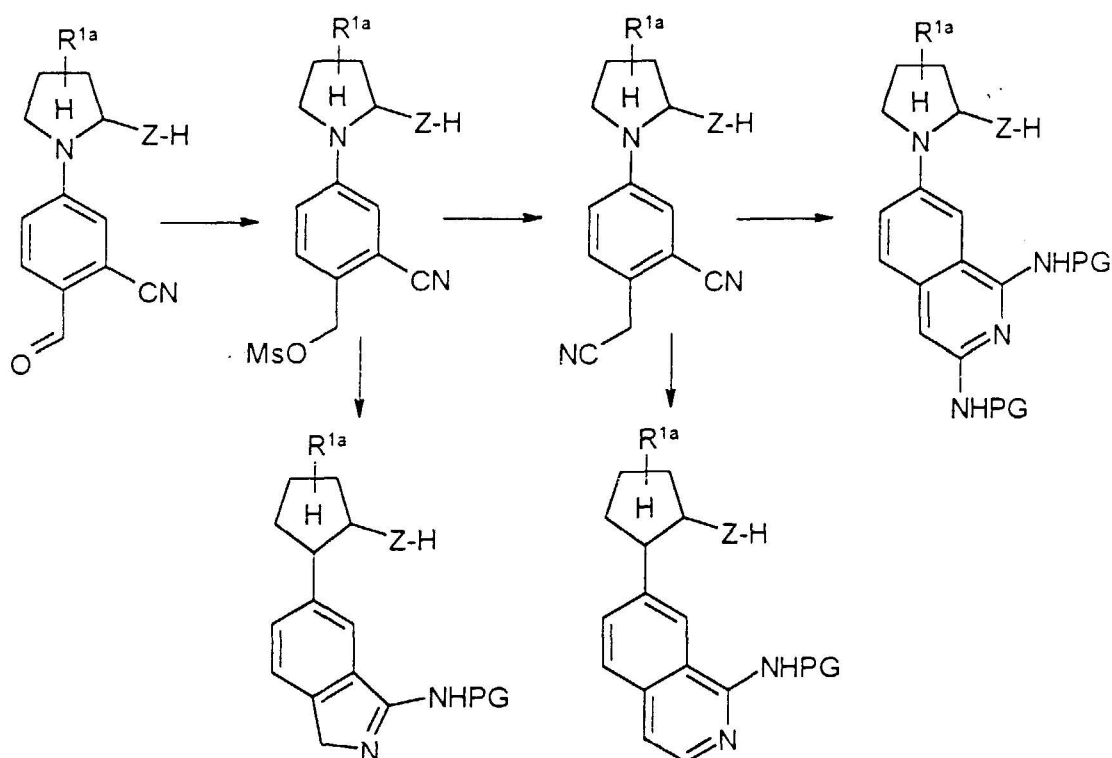


Be to, 8 schema pateikia tolimesnės prie N ir prie C-prijungtų (neparodyti) heterociklinių stilbenų transformacijas, gaunant I formulės 1-aminonaftalazinus. Stilbeno dvigubos jungties oksidacinis skaldymas pagal Narasimhan et al (*Synth. Commun.* **1985**, 15(9), 769) arba Sheu et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 879) metodikas arba jų ekvivalentus turėtų duoti aldehidą. Šis aldehidas gali būti veikiamas hidrazinu be tirpiklio arba poliniame, arba nepoliniame tirpiklyje nuo kambario temperatūros iki pasirinkto tirpiklio virimo temperatūros ir tai turėtų duoti žiedą. Po to Z-H grupė gali būti kopuliuojama su H₂N-A-B pagal 2a schemeje parodytus metodus.

Pagal 8 schemą pagaminti per N ir per C prijungti heterocikliniai 2-cianobenzaldehydai taip pat gali būti naudojami kaip patogios pradinės medžiagos 9 schemeje parodytiems per N prijungtiems tarpiniams 1,3-diaminoizochinolinams ir per C prijungtiems (neparodyti) tarpiniams 1,3-diaminoizochinolinams gauti, tinkamai pritaikant žemiau parodytus cheminius virsmus. 2-Cianobenzaldehydas gali būti redukuojamas iki benzilo alkoholio hidridiniu redukcijos agentu, geriausia natrio borhidridu, po to veikiamas sulfonilchloridu, metansulfonilchloridu, kaip siūloma 9 schemeje, arba kokiu nors jų atitikmeniu, naudojant trialkilamino bazę ir sausą pilnai chlorintą angliavandenilį kaip tirpiklį, šaldant. Tarpinis metansulfonatas ir bisciano-

junginys taip pat gali būti paversti atitinkamai 1-aminoizindolu P1 ir 1-amino-2,4-dihidroizochinolinu P1.

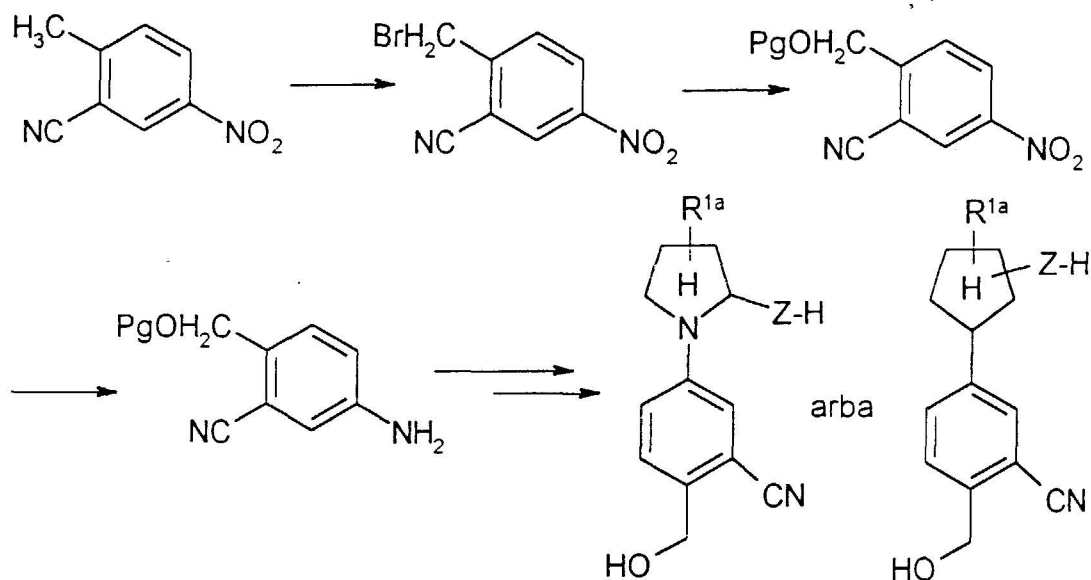
9 schema



10 schema iliustruoja kitą per N ir per C prijungtų heterociklinių tarpinių benzilo alkoholių gavimo strategiją. Šitie junginiai gali būti gaunami iš 2-ciano-4-nitrotolueno, panaudojant fotocheminį benzilinį brominimą N-bromosukcinimidu anglies tetrachloride su saulės lempa ir virinant su grįžtamu šaldytuvu, esant katalitiniam kiekiui radikalų inicijatoriaus, tokio kaip AIBN arba dibenzoilperoksidas. Po to šis benzilbromidas lengvai pakeičiamas su kalio acetatu tarpfazinėmis sąlygomis, panaudojant 18-kraun-6 kaip tarpfazinį agentą kartu su vandeniu ir nesimaišančiu su juo organiniu tirpikliu, šildant arba nešildant. Po gautas acetatas hidrolizuojamas vandenine rūgštimi arba peresterinamas bevandene rūgštimi alkoholyje, ir gaunamas benzilo alkoholis. Priklausomai nuo tolimesnių heterociklui sudaryti reikalingų stadijų cheminių virsmų poreikių, šis benzilo alkoholis gali būti blokuojamas pagal Green ir Wuts rekomenduojamą metodologiją. Po to gauto produkto nitrogrupė gali būti redukuojama iki anilino pagal aukščiau duotoje 8 schemeje parodytus būdus, o po to paverčiama į per N arba C prijungtus 10

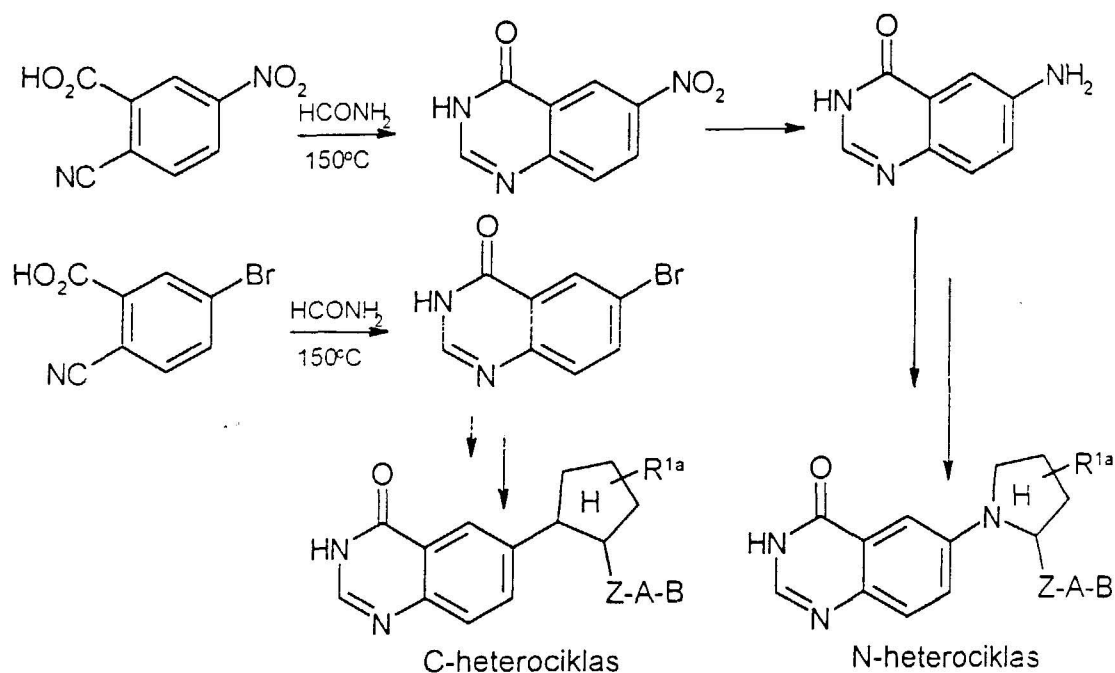
schemeje parodytus heterociklinius benzilo alkoholius. Reikia pripažinti, kad šie benzilo alkoholiai gali būti lengvai transformuojami į 9 schemeje parodytų tarpinių benzilsulfonatų esterius arba suoksidinami į 8 schemeje parodytus benzaldehidus patyrusiam praktikui žinomais būdais.

10 schema



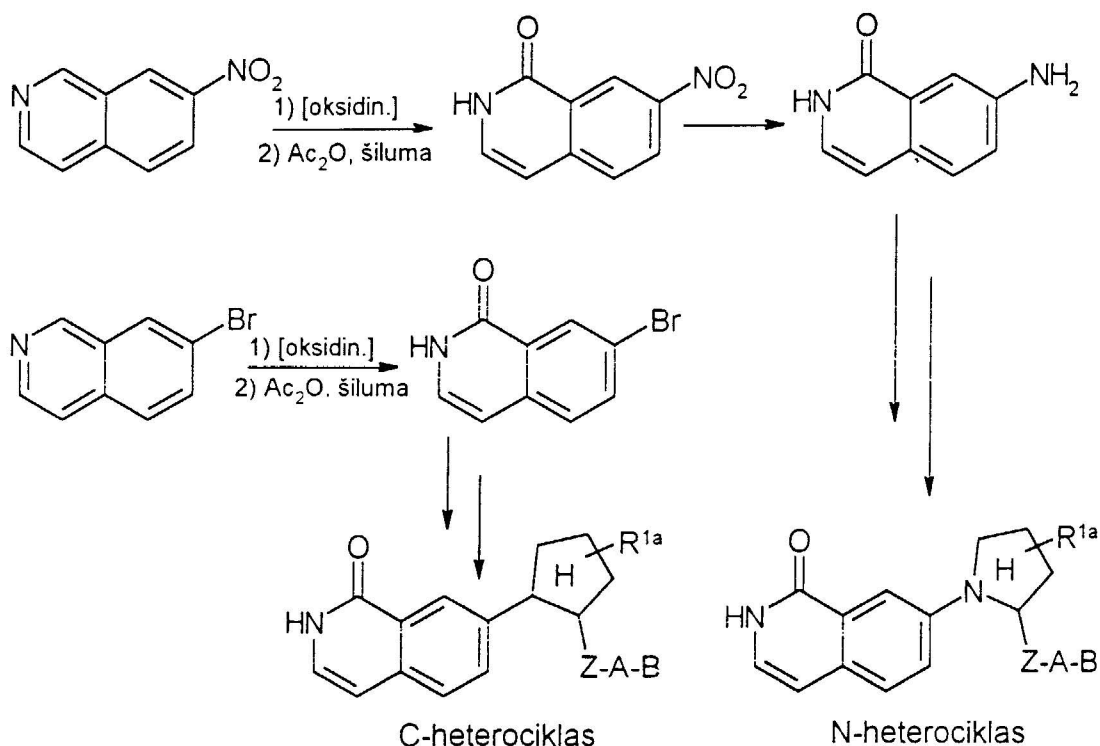
Šio išradimo junginiai, kuriuose D-E liekana yra izochinazolin-1-onas, gali būti pagaminami pagal 11 schemą. Junginiams, kurie turi N-ryšį su M heterociklu, gauti 5-nitroizatoinės rūgšties anhidrido reakcija su formamidu $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje duoda 7-nitroizochinazolin-1-oną, kuris įvairiais redukcijos agentais gali būti redukuojamas iki atitinkamo 7-aminoizochinazolin-1-ono. Gali būti atliekamas diazotinimas, redukcija iki hidrazino ir N-heterociklo sudarymas, iš gaunamas izochinazolin-1-onas, turintis N-ryšį su atitinkamu heterociklu. Junginiams, kurie turi C-ryšį su M heterociklu, gauti 5-bromantranilinės rūgšties reakcija su formamidu $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje duoda 7-bromizochinazolin-1-oną. Šis bromidas gali būti paverčiamas į aldehydą arba acetilo grupę turintį junginį, kuris po to gali būti paverstas į atitinkamą C-ryšį turintį heterociklą.

11 schema



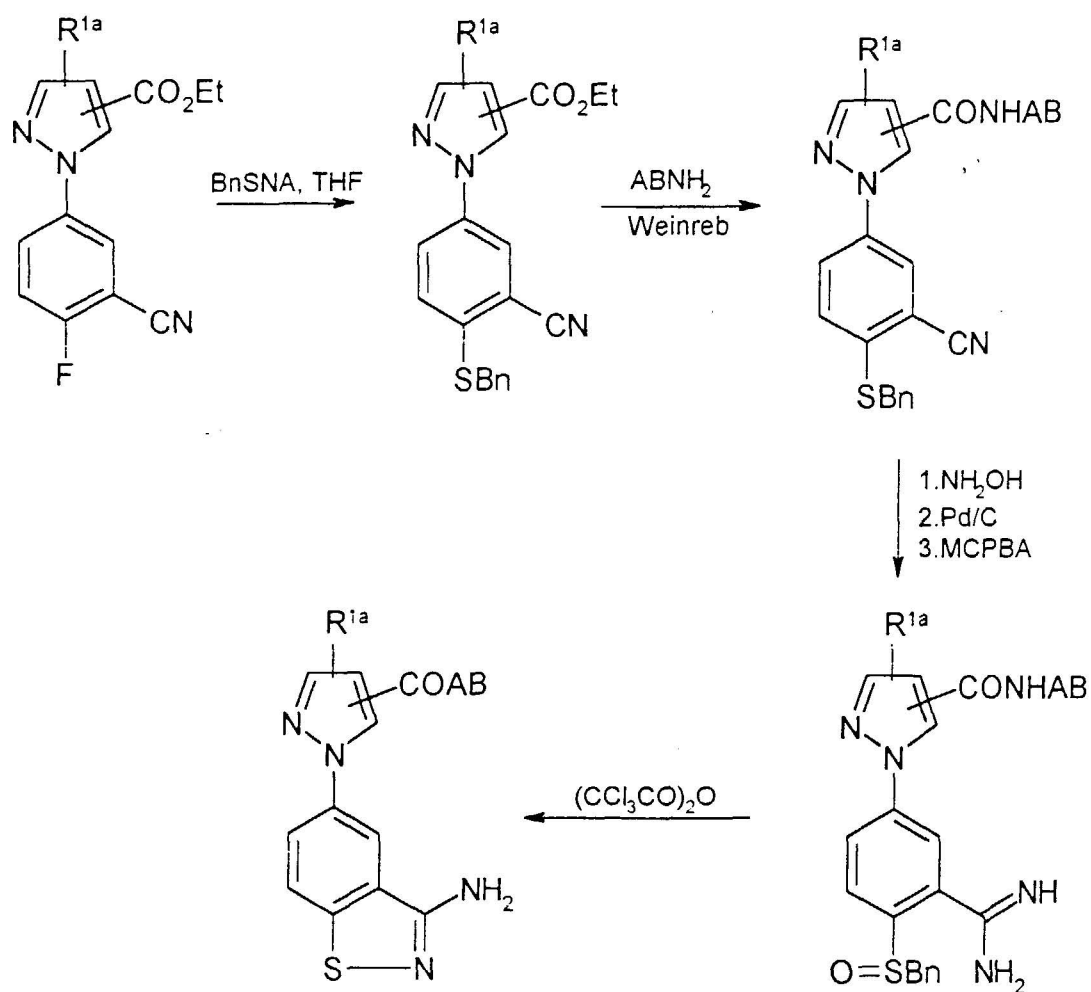
Šio išradimo junginiai, kuriuose D-E liekana yra izochinolin-1-onas, gali būti pagaminami pagal 12 schema. Junginiams, kuriuose yra N-ryšys su M heterociklu, gauti, 7-nitroizochinolino oksidimas iki atitinkamo jo N-oksido, po to veikimas acto rūgšties anhidridu ir po to hidroksidu duos norimą 7-nitroizochinolin-1-oną. Šią transformaciją taip pat galima atlikti ir su kitais reagentais. Nitrogupės redukcija, o po to N-heterociklo sudarymas duos izochinolin-1-oną, turintį N-ryšį su atitinkamu heterociklu. Junginiams, kuriuose yra C-ryšys su M heterociklu, gauti gali būti naudojami analogiški cheminiai virsmai norimam 7-bromizochinoli-1-onui pagaminti, kuris po to gali būti paverčiamas atitinkamu aldehidu arba acetilo grupę turinčiu junginiu, o po to C-ryšį turinčiu heterociklu. Viename būde bromidui paversti į acetilo grupę naudojamas paladžio katalizuojamas kopuliavimas su (etoksivinil)tributilalavu, po to tarpinės vinileterio liekanos rūgštinė hidrolizė.

12 schema



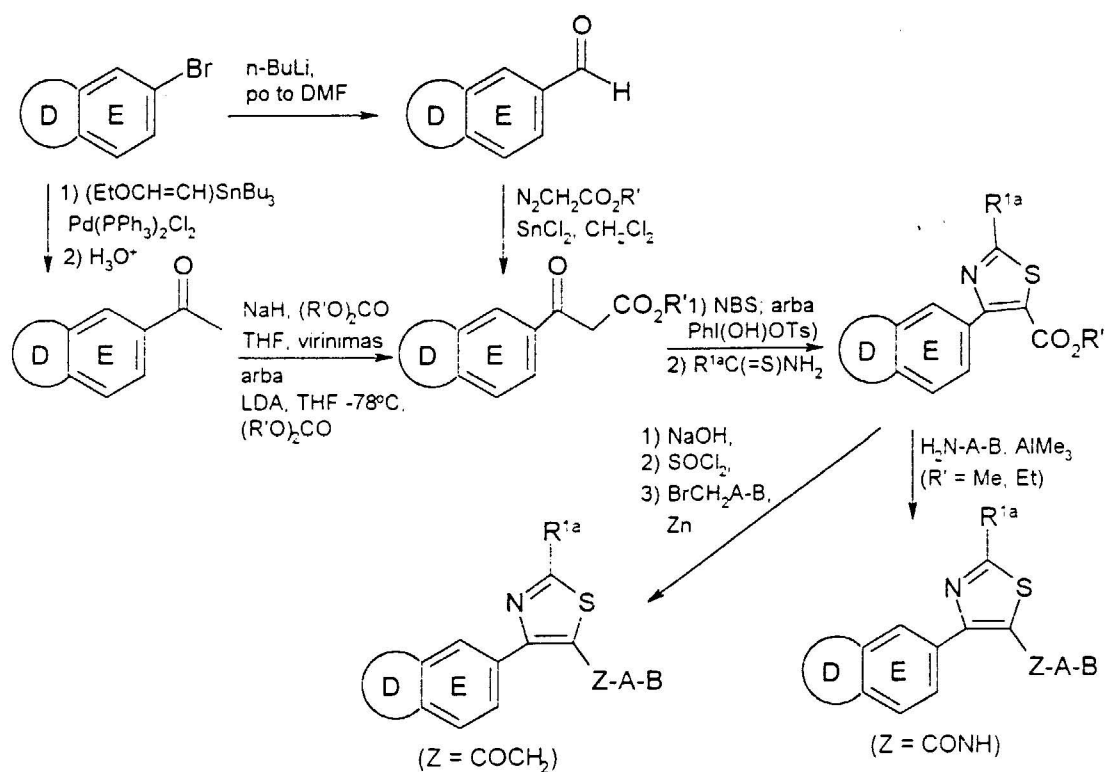
Junginiai, kuriuose D-E yra 3-aminobenzizotiazolas, yra pademonstruoti pagal 13 schemeje parodytą pirazolo žiedą turinčių junginių sintezę. Gali būti naudojamas tarpinis 4-fluor-3-cianopirazolas, kaip aprašyta anksčiau. Fluoro pakaito pakeitimas pagal nukleofilinio aromatinio pakeitimo metodologiją tio-nukleofilu, po to standartinis Weinreb'o kopuliavimas turėtų duoti norimą kopuliuotą tarpinį tiobenzilo darinį. Standartinėmis sąlygomis šis nitrilas gali būti paverčiamas amidinu. Sulfido oksidavimas iki sulfoksido su MCPBA, po to standartinis žiedo uždarymas, pritaikytas Wright et al. izotiazolonams, su trichloroacto rūgšties anhidridu turėtų duoti norimus aminoizotiazolonus.

13 schema



Junginiai, kuriuose M heterociklas yra tiazolas, gali būti pagaminami pagal 14 schemeje parodytas metodikas. Atitinkamas Q-D-E bromidas gali būti paverčiamas į beta-ketoesterį keletu būdų. Tinkamiausias būdas yra transmetalimas alkilicio reagentu, po to skaldymas DMF, gaunant atitinkamą aldehydą. Prijungus etildiazoacetatą, esant alavo(II) chlorido, tiesiogiai gaunamas beta-ketoesteris. Šiam virsmui realizuoti yra prieinami ir kiti metodai; vienas iš jų yra aldehydo Reformatskio reakcija, po to oksidimas iki beta-ketoesterio.

14 schema

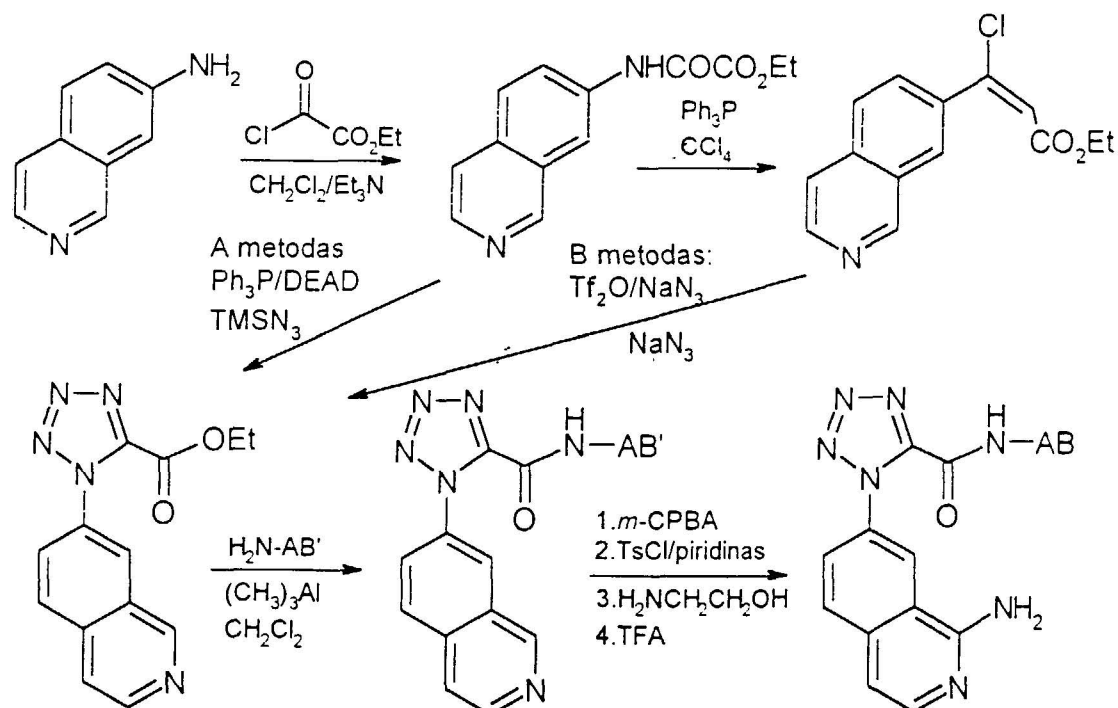


Antras bromido pavertimo į beta-ketoesterį būdas yra paladžio katalizuojamas kopuliavimas su (etoksivinil)tributilalavu, po to rūgštinė hidrolizė, susidarant atitinkamam acetil-dariniui. Yra daug metodų acetil-dariniui paversti į beta-ketoesterį; vienas iš tinkamiausių yra acetil-darinio veikimas dialkylkarbonatu, esant bazei, kaip antai natrio hidridui arba ličio diizopropilamidui. Šis beta-ketoesteris gali būti paverčiamas į atitinkamus tiazolo darinius brominant NBS, po to ciklinant su atitinkamu tiokarbamidu arba tioamidu tirpiklyje, tokiaime 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 $\text{Z} = \text{COCH}_2$, standartiniais metodais pagaminus rūgšties chloranhidridą, galima po to pridėti atitinkamo cinko reagento. 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. Šis halogeno atomas gali būti lengvai pakeičiamas įvairiais anglį, azotą, deguonį ir sierą turinčiais nukleofilais, gaunant įvairiausių R^{1a} alkilų, arilų, heteroatomų ir heterociklų darinius.

Šio išradimo tetrazolai, kuriuose Z yra -CONH-, gali būti pagaminami taip, kaip parodyta 15 schemeje. Atitinkamai pakeistas aminos (D-ENH₂) 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 NaN₃, 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 (BANH₂) pagal Weinreb (*Tetr. Lett.* **1977**, 48, 4171-4174) aprašytą metodą. Galutinis deblokavimas pagal ankstesnį aprašymą duoda norimą produktą.

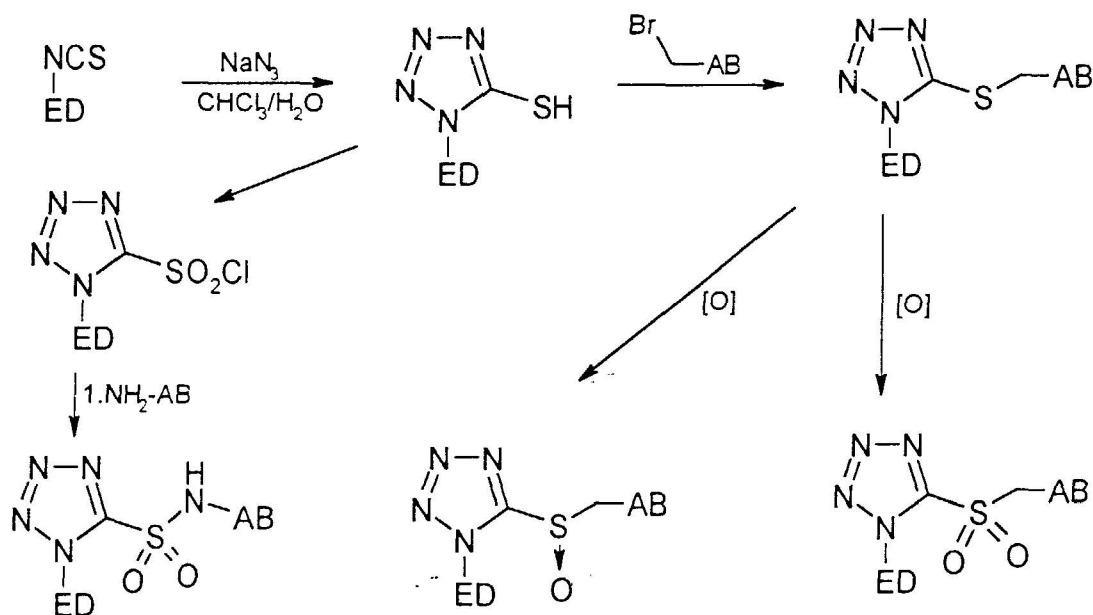
15 schema



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.

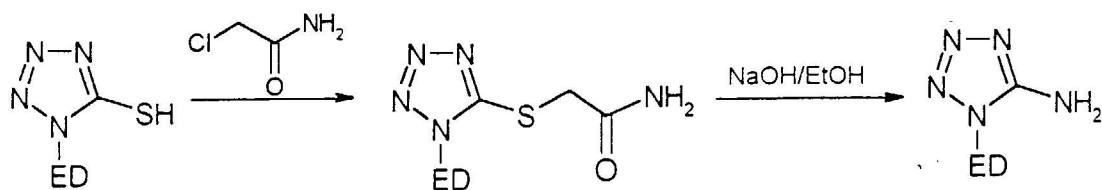
Šio išradimo tetrazolo junginiai, kuriuose Z yra $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, gali būti pagaminami taip, kaip parodyta 16 schemeje. Atitinkamai pakeistas tioizocianatas veikiamas natrio azidu, gaunant 5-tiotetrazolą (*J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3580-3592). Šis tio-junginys gali būti alkilinamas (*J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1197-1200), po to oksidinas iki sulfoksido ir sulfono. Šis tio-junginys taip pat gali būti paverčiamas į sulfonilchloridą ir veikiamas aminu, susidarant norimam sulfonamidui. Šio išradimo tetrazolai, kuriuose A yra $-\text{O}-$, gali būti pagaminami pagal tą patį 16 schemeje aprašytą metodą, pradine medžiaga naudojant atitinkamai pakeistą izocianatą.

16 schema

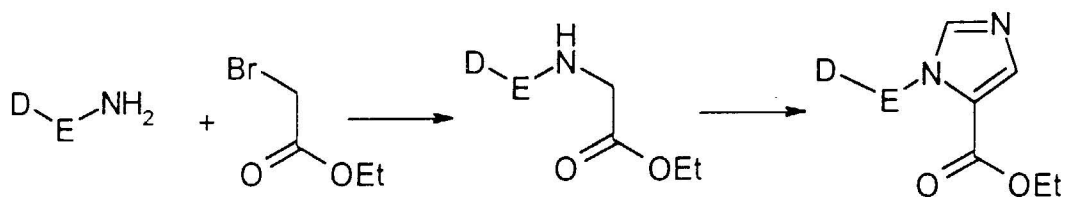


Šio išradimo tetrazolai, kuriuose Z yra $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHSO}_2-$, gali būti pagaminami iš 5-aminotetrazolo, kuris gali būti pagaminamas pagal Smiles persigrupavimą, kaip parodyta 17 schemeje. Tio-junginys, pagamintas pagal 3 schema, alkilinamas 2-chloracetamidu. Po to gautas 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.

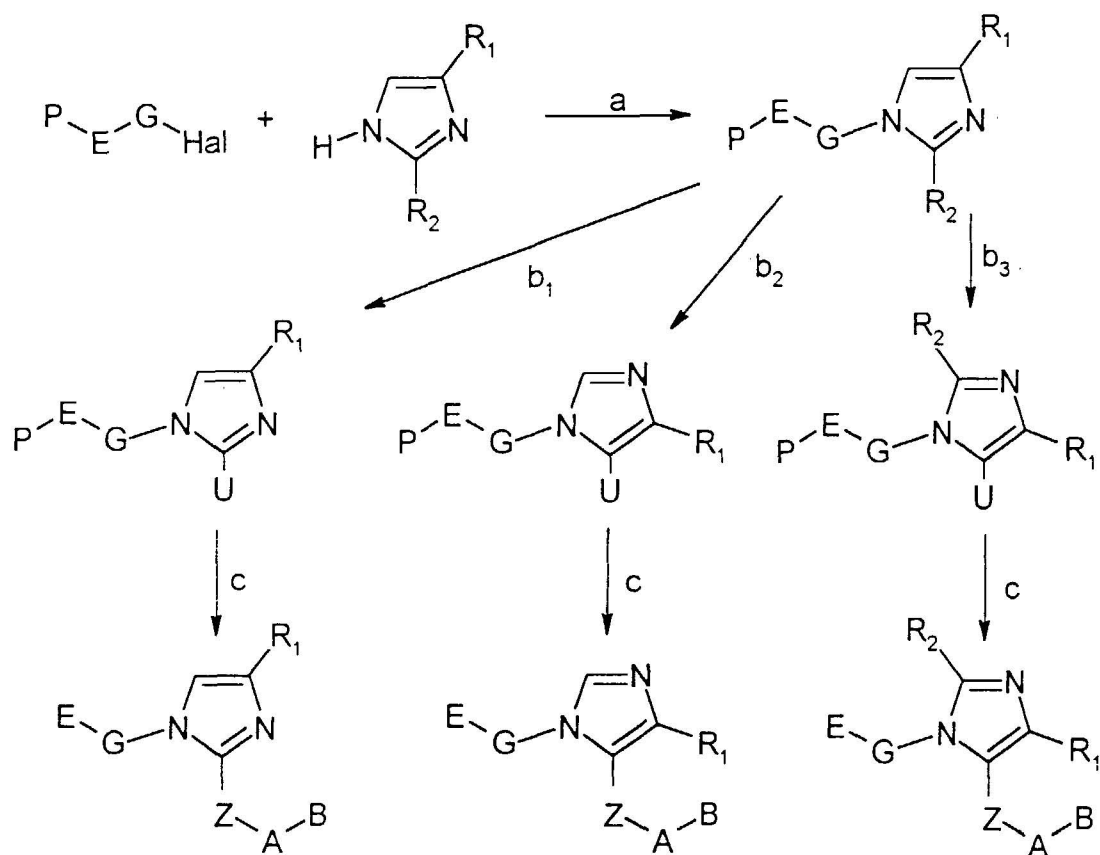
17 schema

Per N prijungtas imidazolo M žiedas gali būti sintezuojamas pagal 18 schemeje parodytą kelią. D-E-NH₂ alkilinimas 2-brometilacetatu, po to reakcija su Gold'o reagentu esant bazės, tokios kaip NaOMe arba LDA, duoda imidazolo M žiedą.

18 schema

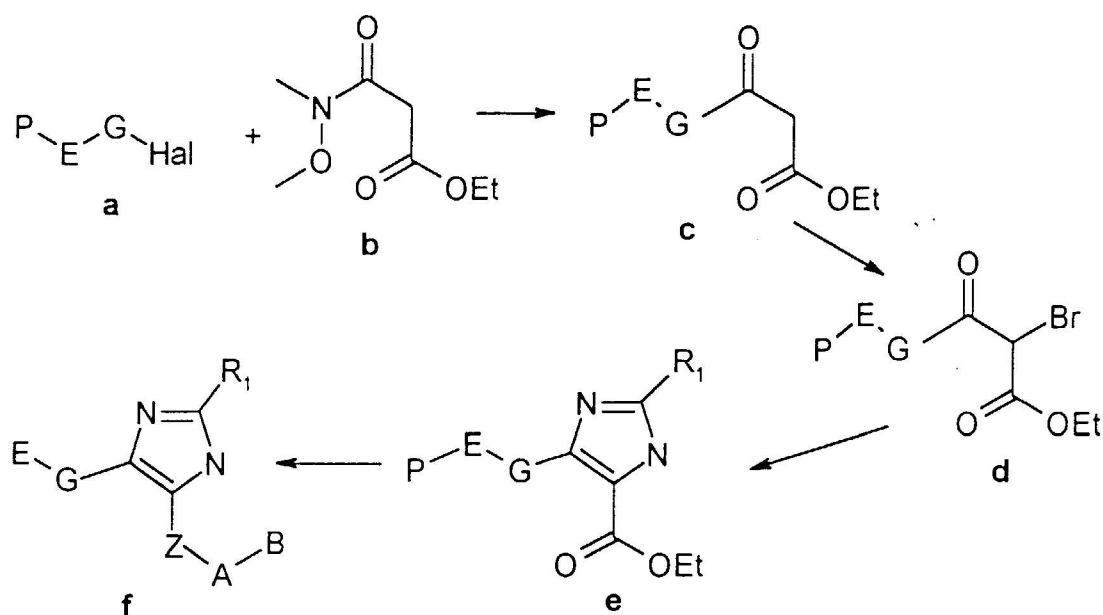
Kiti imidazolo dariniai gali būti pagaminti pagal 18a schemeje parodytas bendrąsias metodikas. Čia P yra aminogrupę apsauganti grupė. E yra pakeista grupė arba grupės. G yra aromatinis žiedas (šeši, šeši-šeši arba penki-šeši žiedas). R₁ ir/arba R₂ yra H, pakeista alkilo grupė arba V arba (CH₂)_nV pirmtakas. V yra nitrogrupė, aminogrupė, tiogrupė, hidroksilas, sulfono, sulfonesterio, sulfoksido, esterio, rūgšties arba halogenido grupės. n yra 0 ir 1. U yra aldehido, esterio, rūgšties, amido, amino, tiolio, hidroksilo, sulfonrūgšties, sulfonesterio, sulfonilchlorido arba metilenhalogenido grupės. Z, A ir B yra tokios pačios kaip aprašytą (I) formulės atveju.

18a schema



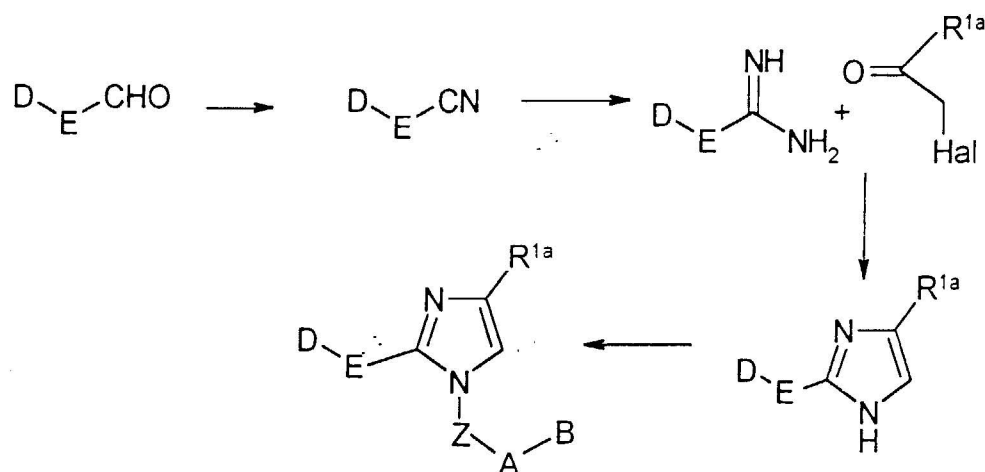
Bendroji 2,4,5-tripakeistų arba 4,5-dipakeistų imidazolo darinių metodika yra aprašyta 18 b schemeje. Pradinis esteris **b** gali būti gaunamas acilinant N,O-dimetilhidroksiaminą etilmalonilo chloridu. Po metalinimo ličio reagentu, junginys **a** gali būti tiesiogiai veikiamas **b**, susidarant **c**. Junginys **c** gali būti pagaminamas tiesiogiai kopuliuojant **a** su etilmalonilo chlorido cinko reagentu. Junginys **c** gali būti brominamas NBS, gaunant junginį **d**, kuris gali reaguoti su NH_3 ir R_1CO_2H pertekliumi ir duoti junginį **e**. Junginio **e** esterinė grupė gali būti paversta kitomis funkcinėmis grupėmis, kurios gali būti veikiamos toliau, ir gaunamas junginys **f**.

18b schema



Per C prijungto imidazolo M žiedo gavimo bendroji metodika yra aprašyta 19 schemeje. Aldehidas D-E-CHO iš 1 schemos gali būti paverčiamas į ciano-junginį, veikiant hidroksilaminu, o po to dehidratuojant POCl_3 . Iš ciano-junginio gali būti gaunamas amidinas panaudojant Pinner'io reakciją, kuris ciklinamas su alfa-halogenesteriu, ketonu arba aldehidu duoda imidazolo M žiedą.

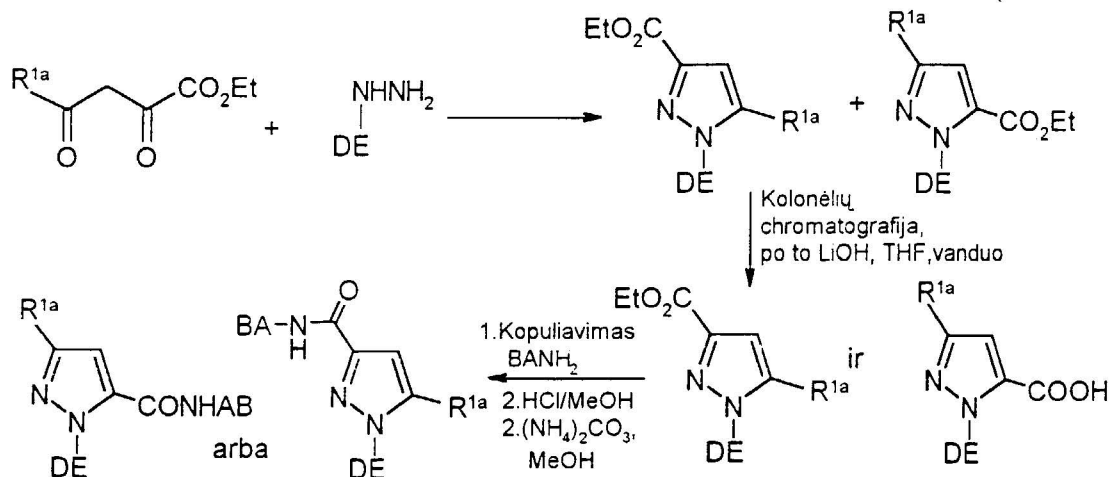
19 schema



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 išskirstyti,

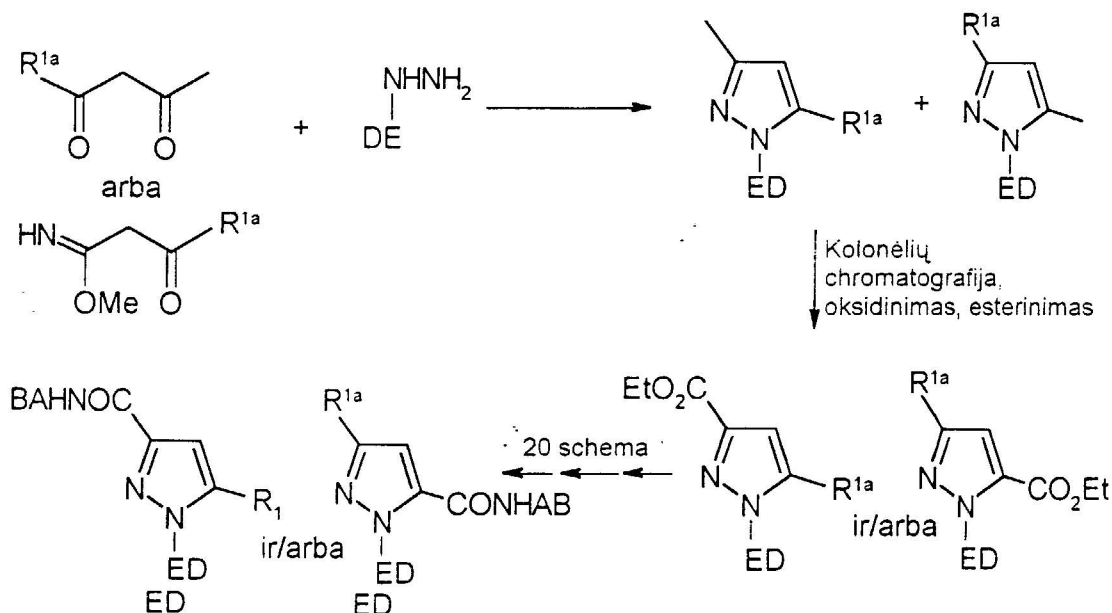
chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (20 schema). Esterių hidrolizė, o po to kopuliavimas su atitinkamu aminu gali duoti norimą tarpinį amidą. Po to atlikus įvairius pakeitimus su įvairiais pakaitais pirolo žiede, galima gauti įvairius benzo-, heterociklinius ir biciklinius junginius.

20 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 21 schemeje.

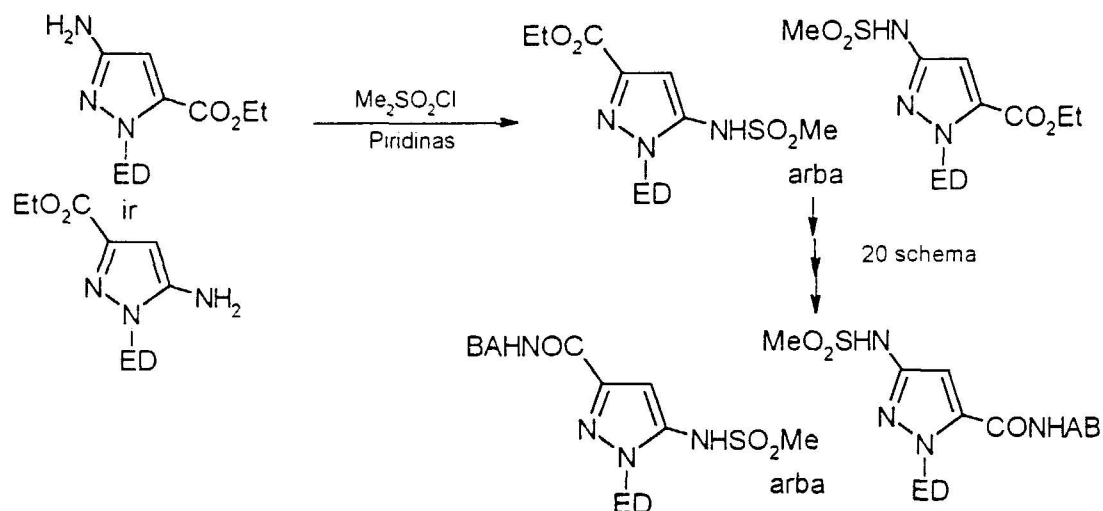
21 schema



Kai kondensacijai su hidrazinais yra naudojami ketoimidatai, gaunami atitinkami pirazolo aminoesterių regioaduktai (22 schema). Po to gali būti

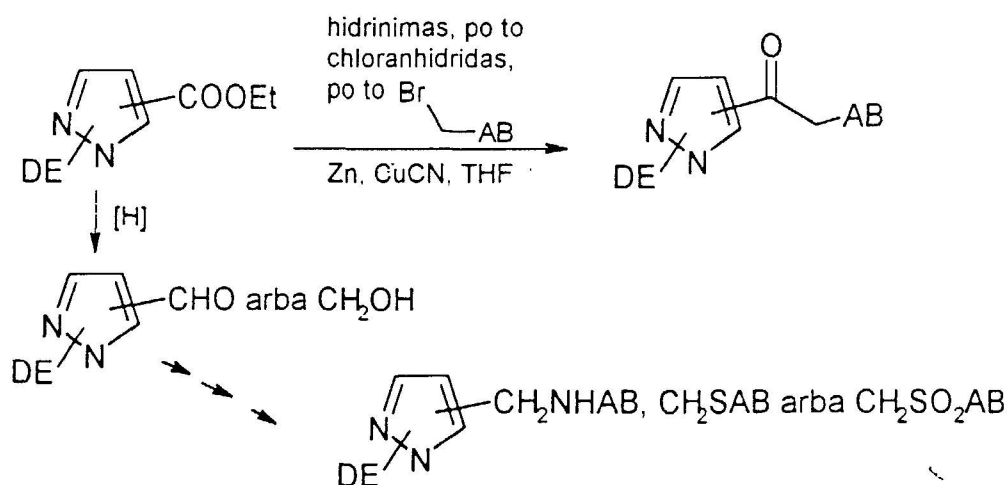
vykdomas šių tarpinių junginių pavertimas galutiniais I formulės junginiais, užblokuojant funkcinę aminogrupę tinkama specialistams žinoma apsaugine grupe arba pagaminant darinį (pvz. sulfonamidą), po to pagal bendrą strategiją pagaminant šio išradimo junginius.

22 schema



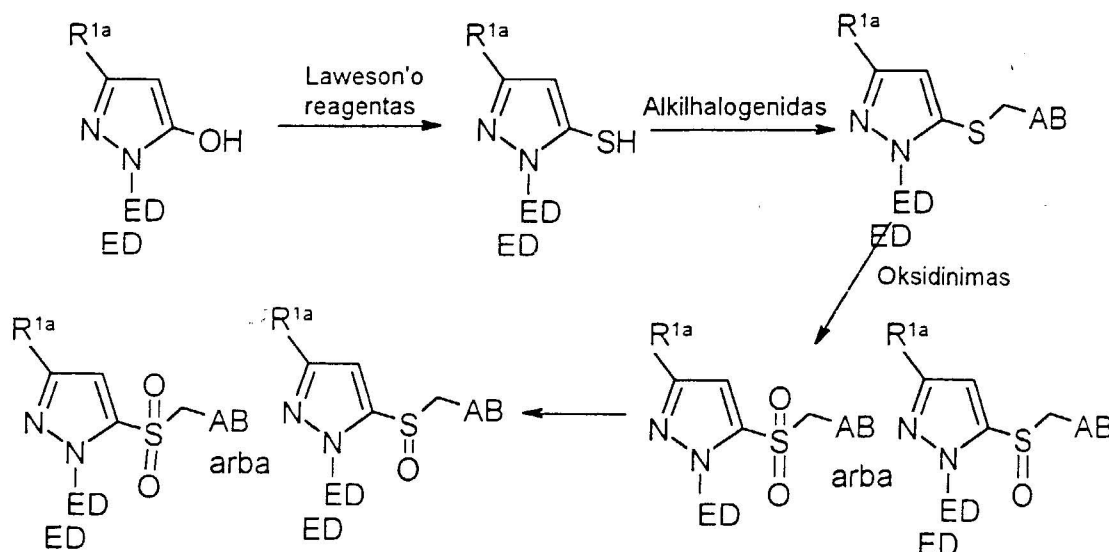
Tarpinis pirazolo esteris gali būti toliau veikiamas, pagaminant ketonus pagal Knochel et al. (23 schema) kupratų metodologiją. Kitu atveju, esteris gali būti redukuojamas arba iki alkoholio, arba aldehido specialistams žinomais būdais, o po to vykdomas arba redukcinis amininimas su atitinkamu aminu 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.

23 schema



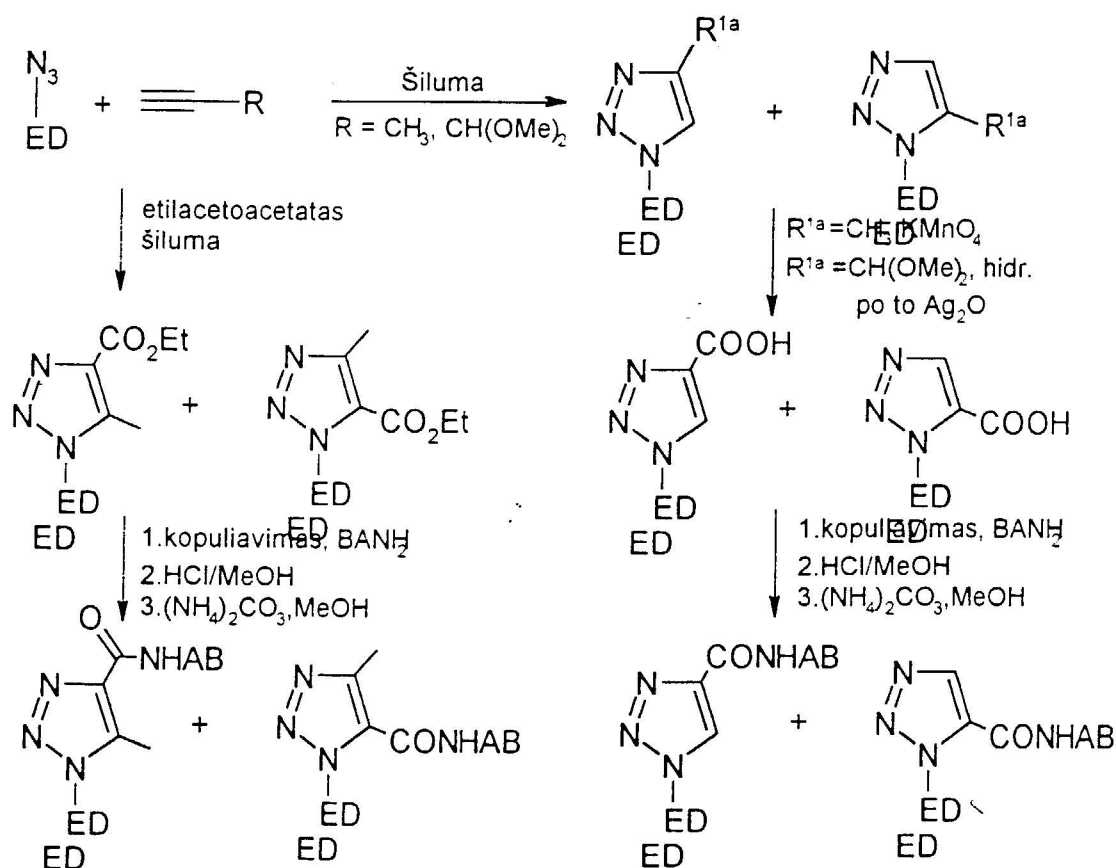
Tio-junginiai, tokie kaip aprašyti 24 schemeje, gali būti lengvai pagaminami paverčiant 5-hidroksipirazolą į jo tiolį, veikiant Lawesson'o reagentu verdančiame toluene.

24 schema



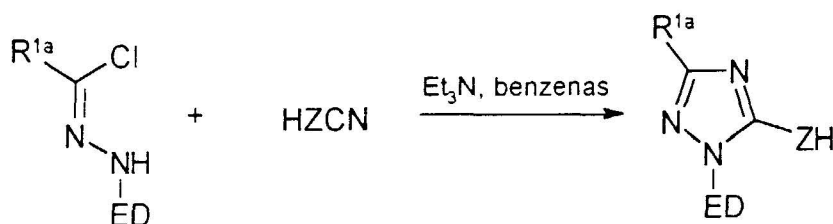
Šio išradimo junginiai, kuriuose pirazolo žiedas M yra pakeistas 1,2,3-triazolu, gali būti pagaminami kaip parodyta 25 schemeje.

25 schema



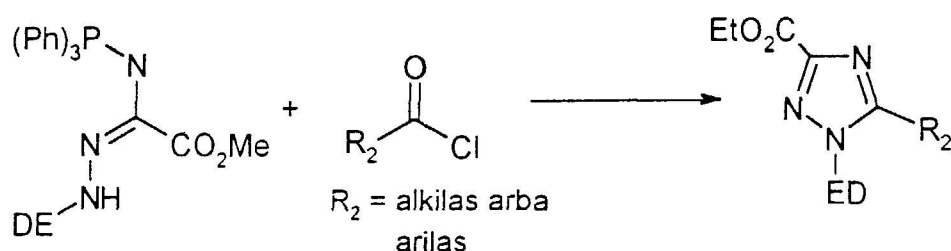
Šio išradimo junginiai, kuriuose M žiedas yra 1,2,4-triazolas, gali būti lengvai gaunami pagal Huisgen et al. (*Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 653, 105) metodologiją, panaudojant nitriliminio (gauto veikiant trietilaminu ir chlorhidrazonu) cikloprisijungimą prie atitinkamo nitrilo dipoliarofilo (26 schema).

26 schema



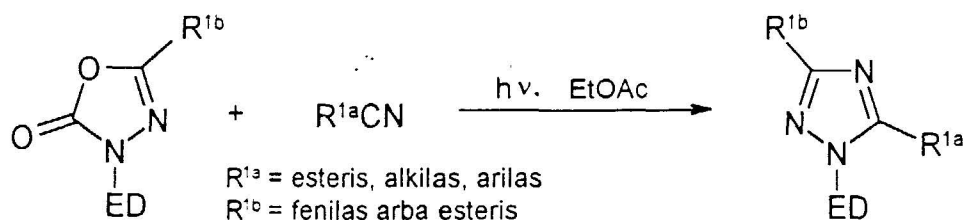
Ši metodologija pateikia daugybę 1,2,4-triazolų su įvairiausiu pakaitų išsidėstymu 1, 3 ir 5 padėtyse. Kitu atveju, 1,2,4-triazolai gali būti pagaminami pagal Zechi et al. (*Synthesis* **1986**, 9, 771) metodologiją per Wittig'o aza-kondensaciją (27 schema).

27 schema



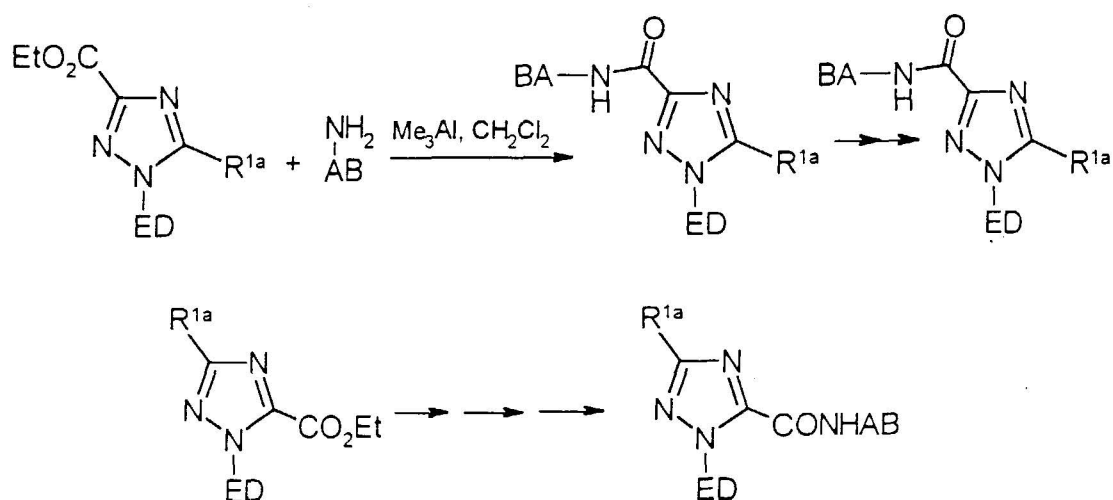
Kitu atveju 1,2,4-triazolai gali būti pagaminami pagal Sauer et al (*Tetr. Lett.* **1968**, 325) metodiką, panaudojant ciklinio karbonato fotolizės su atitinkamu nitrilu reakciją (28 schema).

28 schema



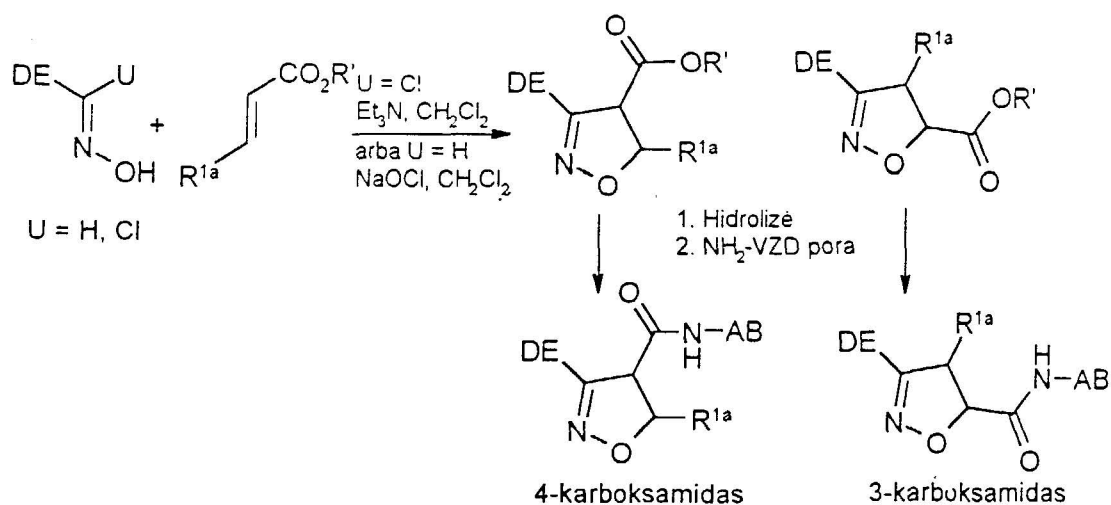
Šio išradimo junginiams gauti esteriai gali būti paverčiami tarpiniais amidais, panaudojant Weinreb'o metodiką (*Tetr. Lett.* **1977**, 48, 4171), t.y. atitinkamo aluminio-amino komplekso kondensaciją su esteriu (29 schema).

29 schema



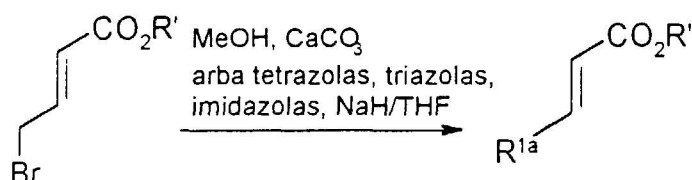
I formulės junginių izoksazolino M žiedas, kurio 4 ir 5 padėtyse yra pakaitai, gali būti pagaminami pagal 1,3-dipolinio cikloprisijungimo metodiką, parodytą 30 schemeje. Atitinkamas benzhidroksiminolio chloridas, heterociklinis oksiminoilo chloridas arba oksimas 1,3-dipolinio cikloprisijungimo reakcijoje 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).

30 schema



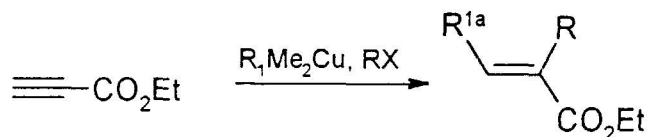
I bendrosios formulės junginių atveju, kuriuose Z yra amidas, 30 scheme aprašytame cikloprijungimo procese naudojamas atitinkamai pakeistas krotano rūgšties esteris. Krotano rūgšties esterius galima gauti iš prekybinių šaltinių arba iš etilo 4-bromkrotonato panaudojant 31 scheme parodytą nukleofilinio pakeitimo reakciją.

31 schema



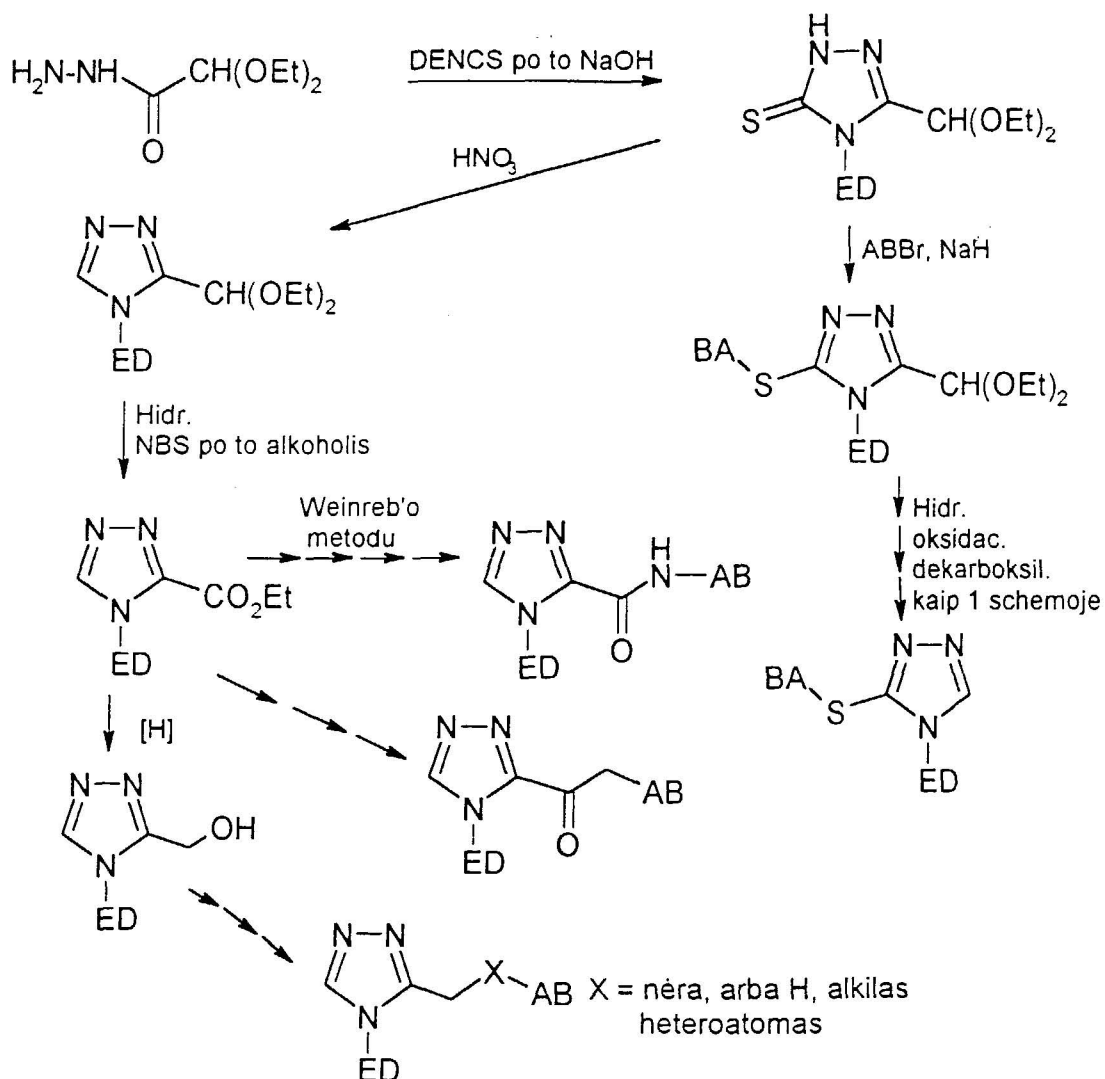
Tripakeisti olefinai kaip dipoliarofilai gali būti gaunami iš etilpropiolato panaudojant kuprato chemiją (32 schema) pagal Deslongchamps et al. (*Synlett* **1994**, 660).

32 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 33 scheme.

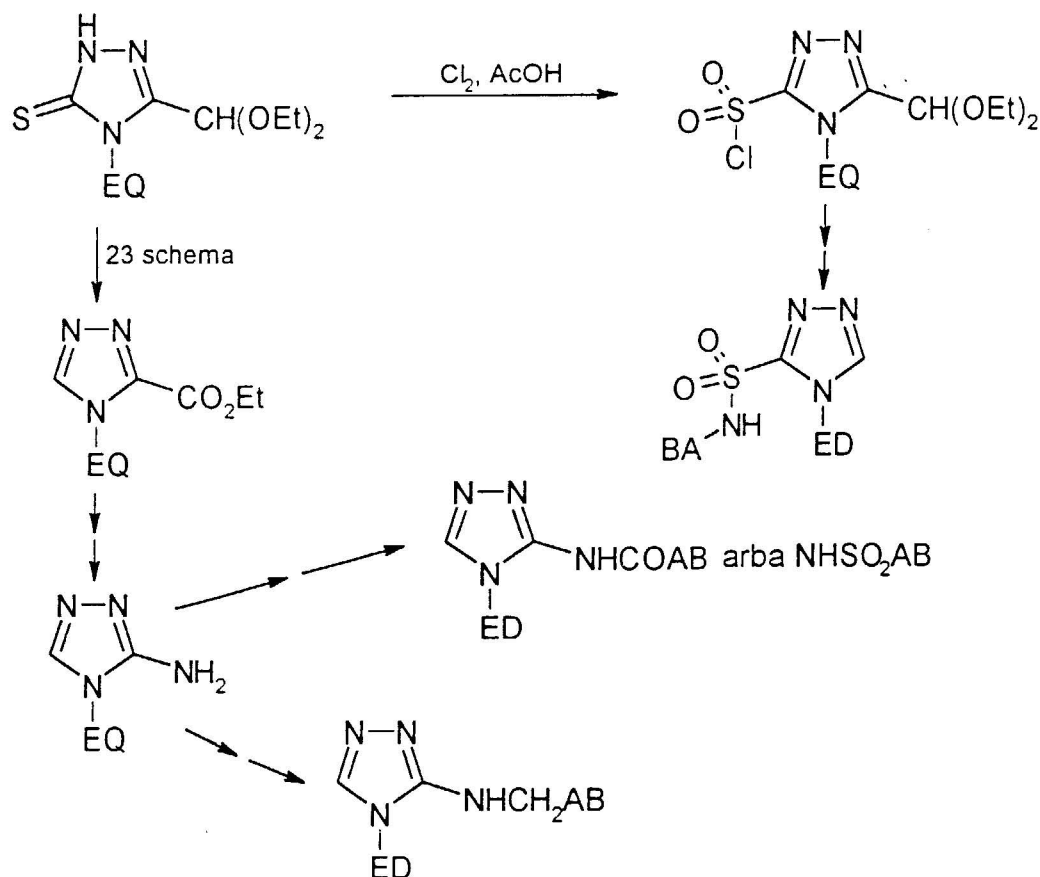
33 schema



Ši reakcija apima karbazido kondensaciją su reikiamai pakeistu prekybiniu tioizocianatu, susidarant cikliniam tiokarbamido dariniui, kaip aprašyta anksčiau. Po to alkilavimo 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

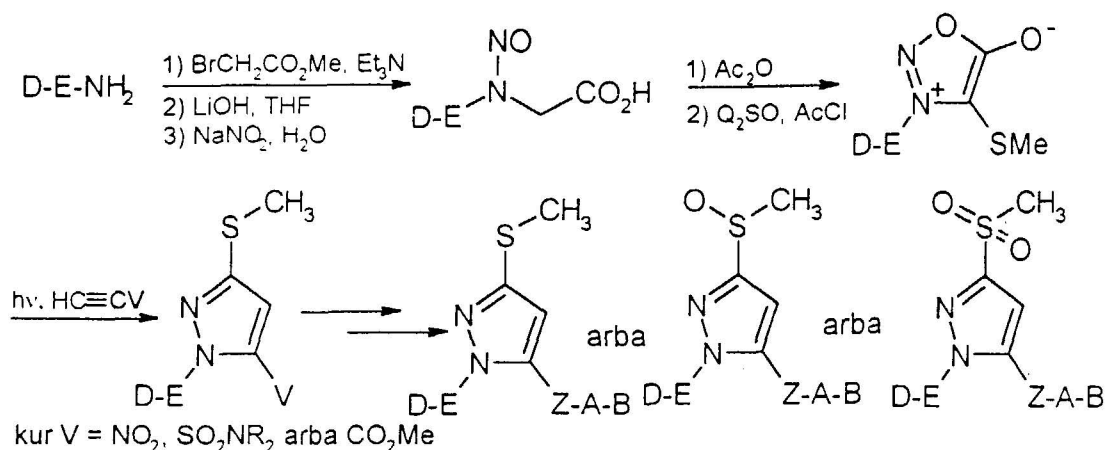
būti oksidinas iki sulfonilchlorido anksčiau parodytais būdais. Tai savo ruožtu gali duoti 34 schemeje parodytus sulfamidus.

34 schema



35 schemeje aprašyta pirazolų, kuriuose yra tio- ir oksidinti sieros dariniai, bendroji sintezė. Reikiamai pakeistas aminas yra alkilinas 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 sulfoksidad 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.

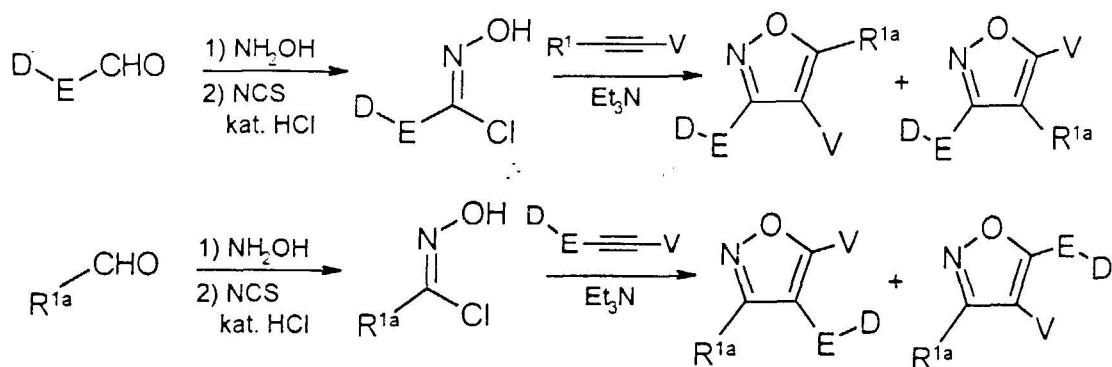
35 schema



36 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 elektrofily, 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.

36 schema



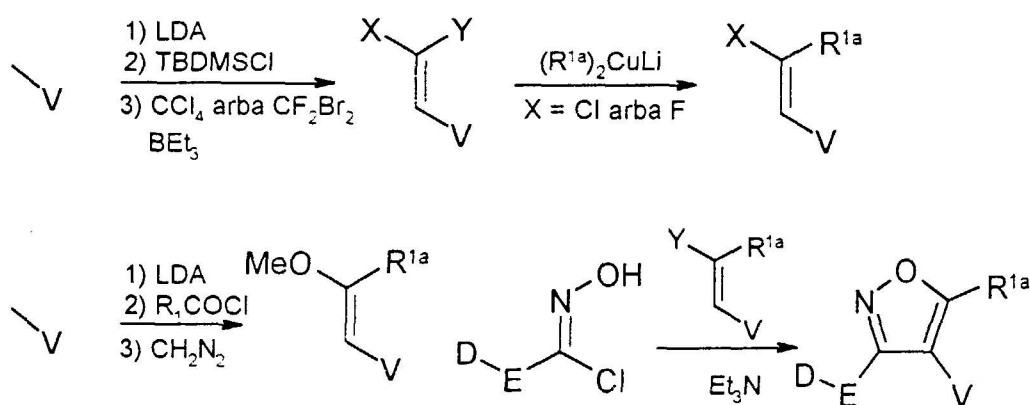
kur $V = NO_2$, SO_2NR_2 arba CO_2Me , sintetinis pirmtakas $-Z-A-B$ gauti

Kita metodika, kurioje gaunamas tik vienas regioizomeras, aprašyta 37 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 hidrosiminoilo chloridu, esant trietilaminui, ir duoti vieną izoksazolo regioizomerą.

37 schema

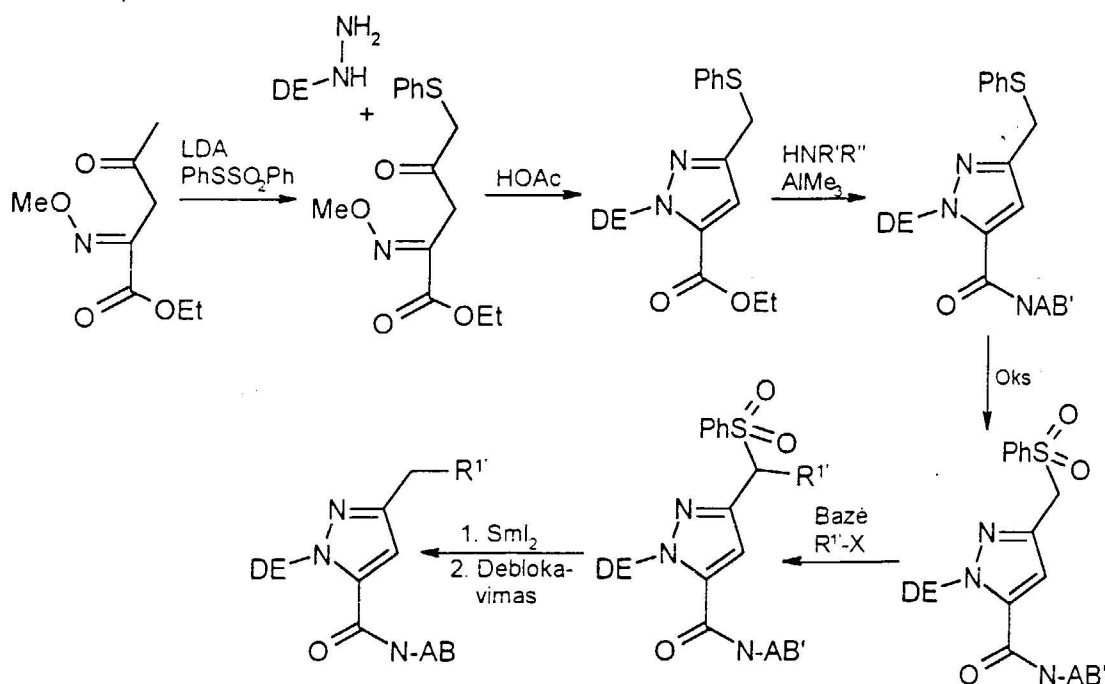


kur Y = OMe, Cl arba F

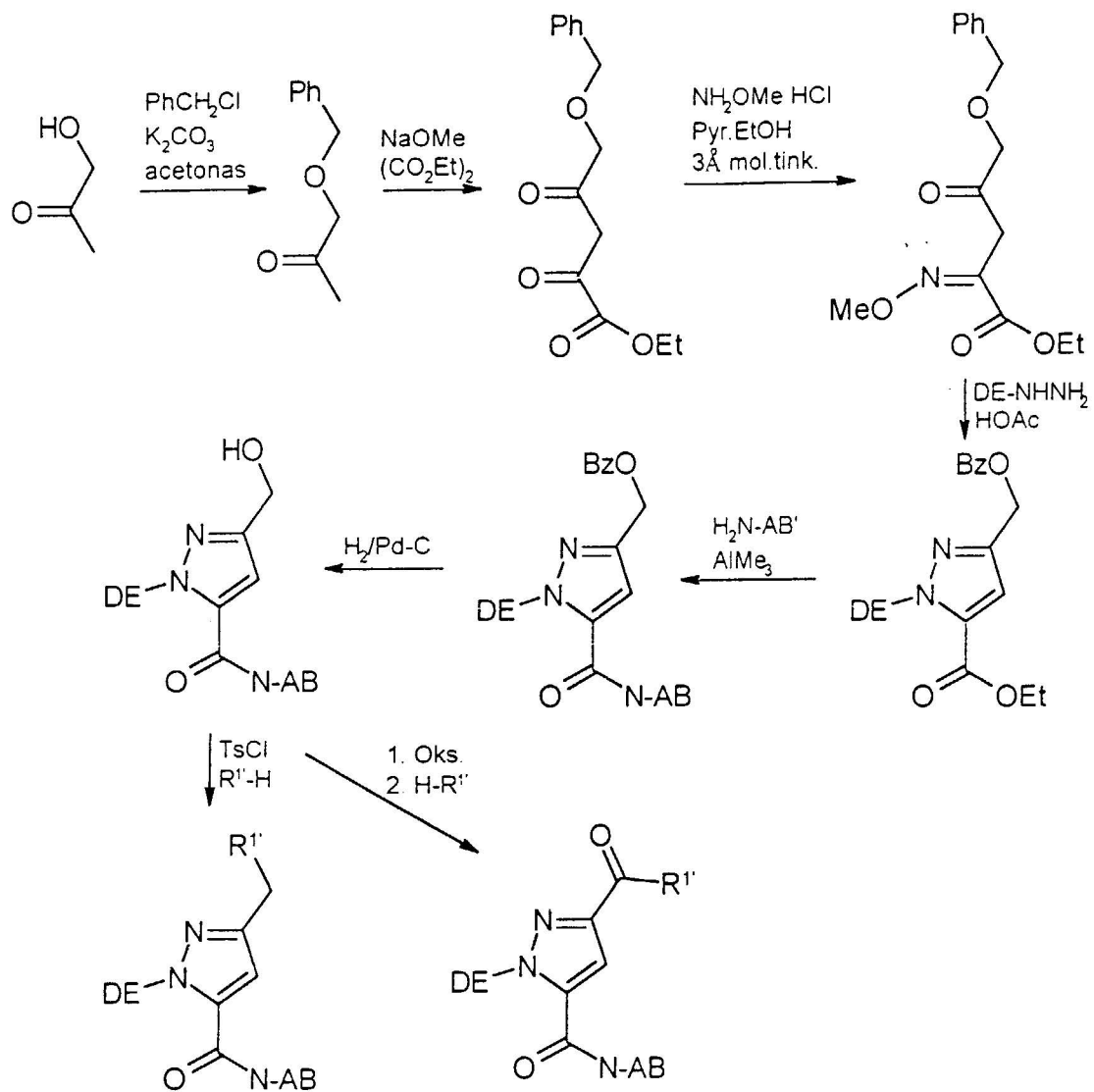
V = NO₂, SO₂NR₂ arba CO₂Me, sintetinis pirmtakas -Z-A-B gauti

Kai karkaso pakaitas R^{1a} yra CH₂-R¹, sintezė yra parodyta 38 scheme. Paveikus LDA, pradinis ketonas veikiamas PhSSO₂Ph, ir gaunamas feniltiolintas junginys, kurį veikiant hidrazinu acto rūgštyje gaunamas pirazolo darinys. Šis pirazolo esteris reaguoja su aminu arba anilinu (anksčiau paveiktu AlMe₃), ir gaunamas amidas. Šio sulfido oksidinis mCPBA duoda atitinkamą sulfoną. Sulfono deprotonavimas baze, po to gaudymas elektofilu (E-X) ir veikimas Sml₂ po deblokavimo duoda norimą junginį.

38 schema

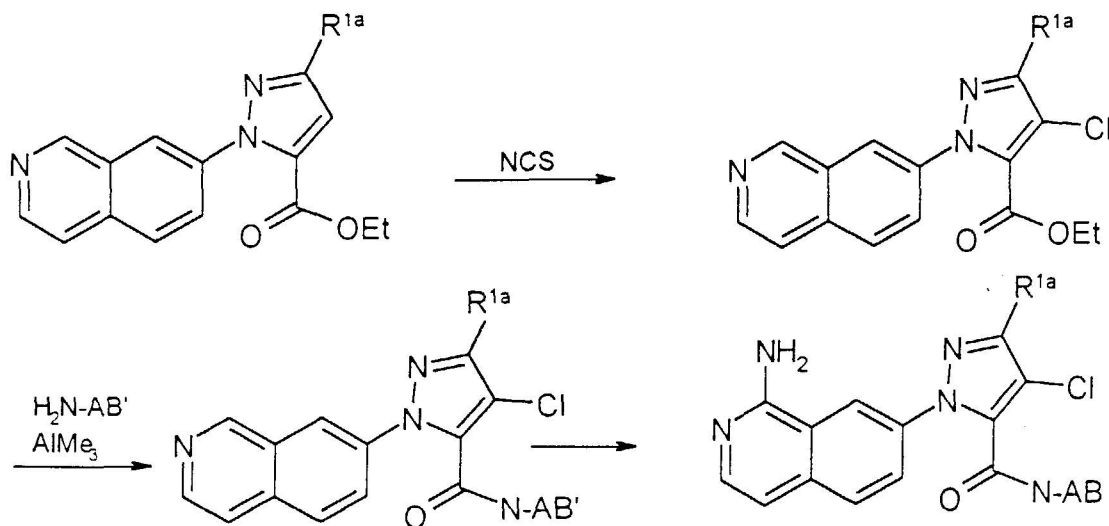


39 schemeje parodyti kiti R^{1a} = CH₂R¹ arba COR¹ sintezės metodai. Hidroksiacetono hidroksilo grupės užblokovimas benzilo halogenidu ir poveikis baze ir CO(CO₂Et)₂ duoda trikarbonilo junginį. Virinimas su NH₂OMe·HCl piridine ir etanolyje, pridėjus 3 Å molekulinį tinklėlį, duoda oksimą. Oksimo ciklizacija su D-E-NHNH₂ duoda pirazolą, kuris gali būti paverčiamas į atitinkamą amidą, veikiant aminu arba anilinu (prieš tai aktyvuotu AlMe₃). 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.



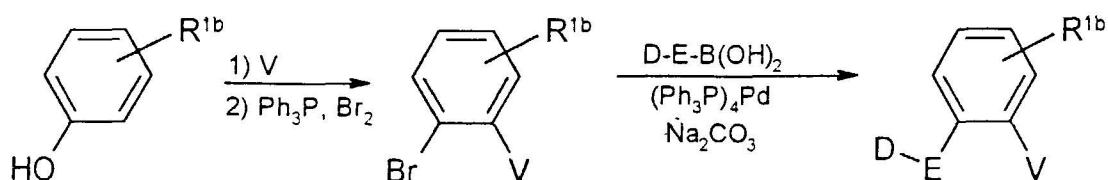
40 schemeje parodyta pirazolo žiedo su chlorido grupe sintezė. Pradinio anksčiau 2a schemeje gauto pirazolo chlorinimas NCS duoda chlorpirazolą. Šis chlorpirazolas gali būti veikiamas anilinu, pridėjus AlMe_3 , po to amininama kaip aprašyta 3a schemeje, gaunant norimą produktą.

40 schema



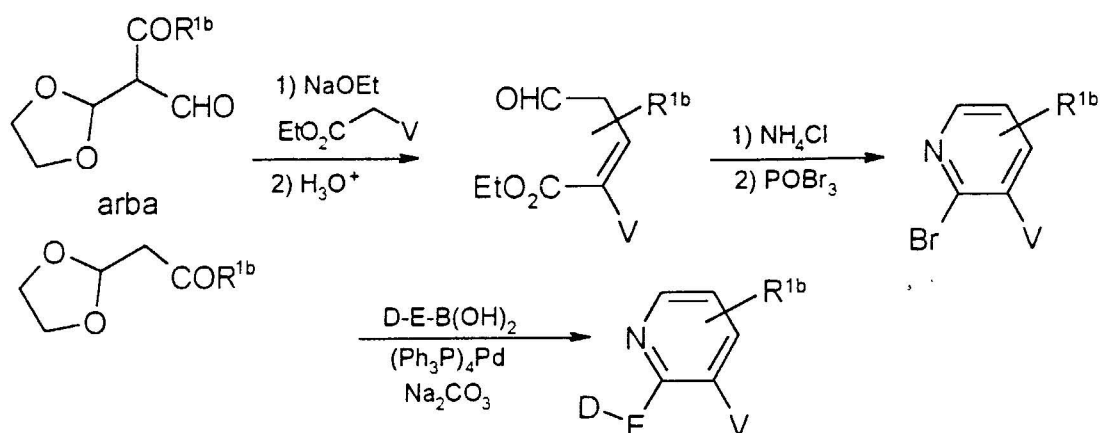
41 schemeje aprašyta junginių, kuriuose M yra benzeno žiedas, o V yra nitrogrupė, blokuota sulfonamido arba esterio grupė ir I formulės junginių Z grupės pirmtakas, sintezė. V grupė įvedama į reikiamai pakeistą fenolį arba nitrinant, kaip parodė Poirier et al. (*Tetrahedron* **1989**, 45(5), 1415), sulfonilinant,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

41 schema



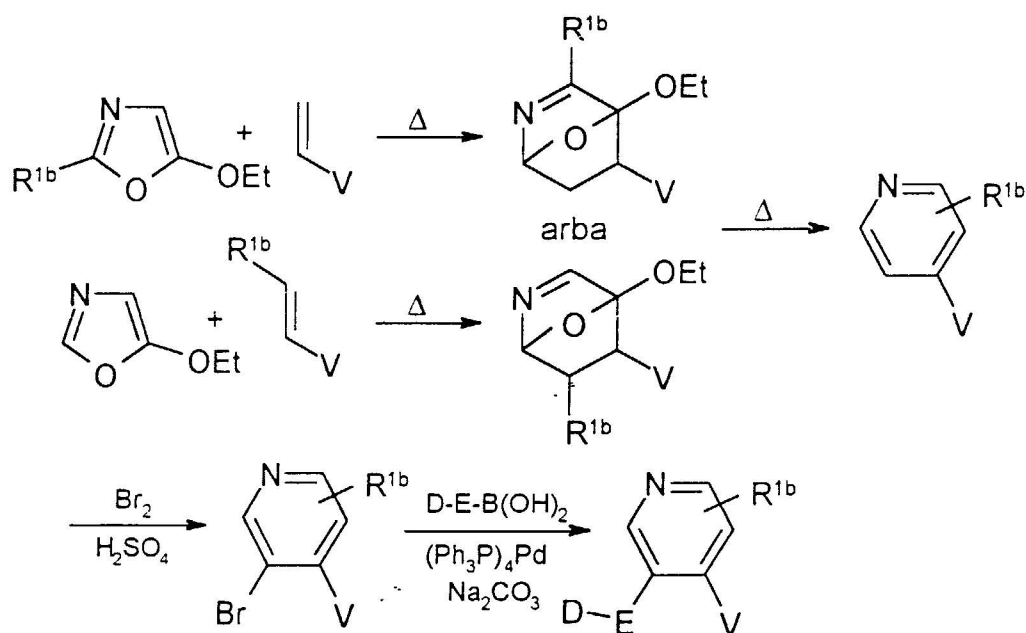
42-45 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra piridinas, sintezė. Kiekviena schema vaizduoja skirtingą pakaitų išsidėstymą piridino žiede. 42 schemeje tinkamai blokuotas aldėhidaz bazių katalizuojamos kondensacijos reakcijoje veikiamas aktyvuotu esteriu, po deblokavimo gaunant norimą aldehydą. Kaip 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.

42 schema



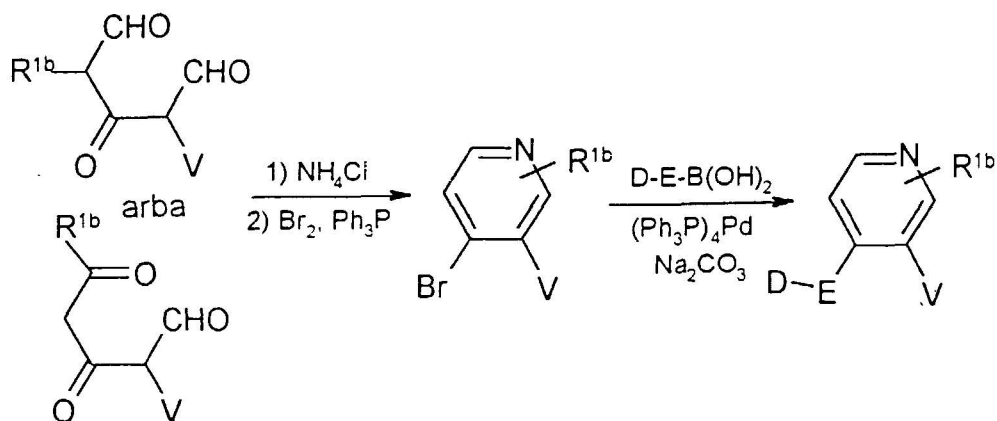
Veikiant atitinkamai pakeistą 5-etoksiisazolą alkenų, kaip parodė Kondrat'eva et al. (*Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1965**, 164, 816) duoda piridiną su V pakaitu para padėtyje. Brominimas į 3-padėtį pagal van der Does and Hertog (*Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 84, 951), po to paladžio katalizuojamas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

43 schema



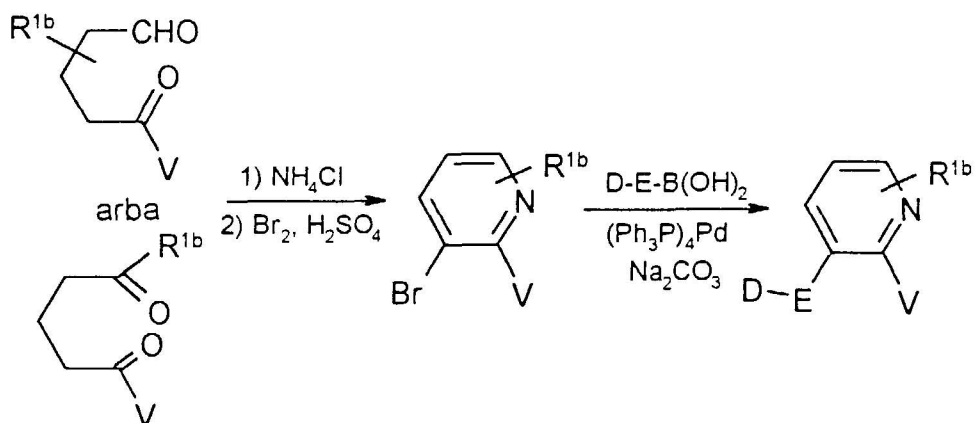
44 schemoje aprašyta trečio pakeitimo tipo piridino junginių sintezė. Atitinkamas trikarbonilinis junginys, kuris gali būti pagamintas 42 schemoje aprašytais būdais, veikiamas amonio chloridu, ir gaunamas piridinolis, kuris po to brominamas. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridiną.

44 schema



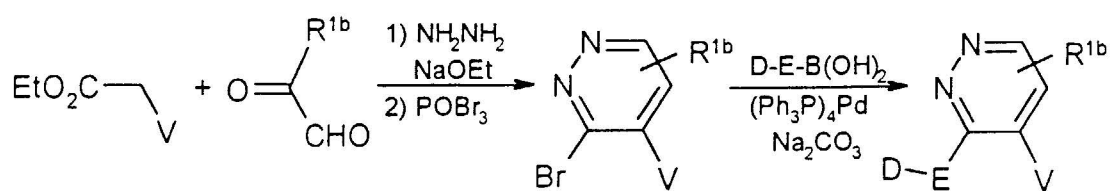
45 schemeje imamas tinkamai pakeistas dikarbonilinis junginys ir pagal 42 ir 44 schemose parodytas reakcijas veikiamas amonio chloridu. Brominimas duoda 3-brompiridiną, kuris po paladžiu katalizuojamo kopuliavimo duoda norimą pakeistą piridiną.

45 schema



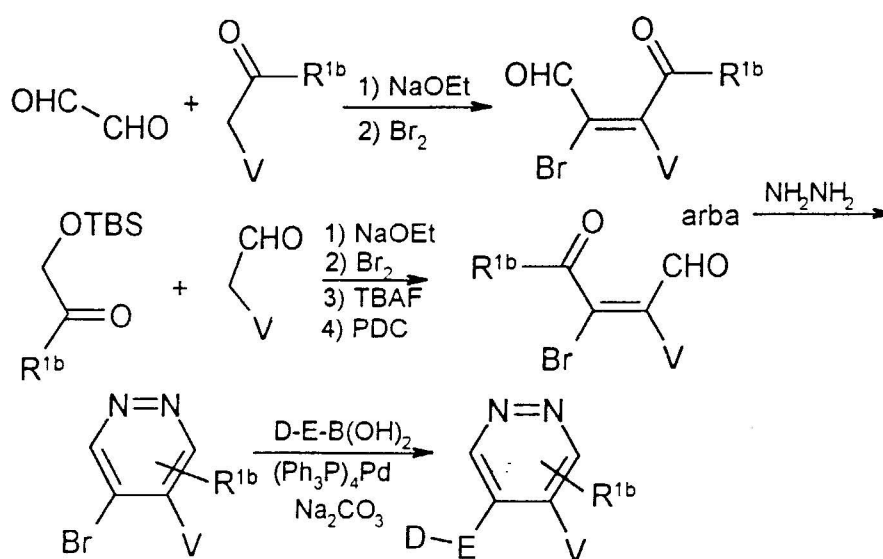
46-48 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra piridazinas, sintezė. Kiekviena schema vaizduoja skirtingą pakaitų išsidėstymą piridino žiede. 46 schemeje aktyvuotas esteris veikiamas atitinkamai pakeistu α -ketoaldehidu ir hidrazinu pagal Schmidt and Druey (*Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 134 ir 1467). Piridazinonas paverčiamas bromidu naudojant $POBr_3$, o paladžiu katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridaziną.

46 schema



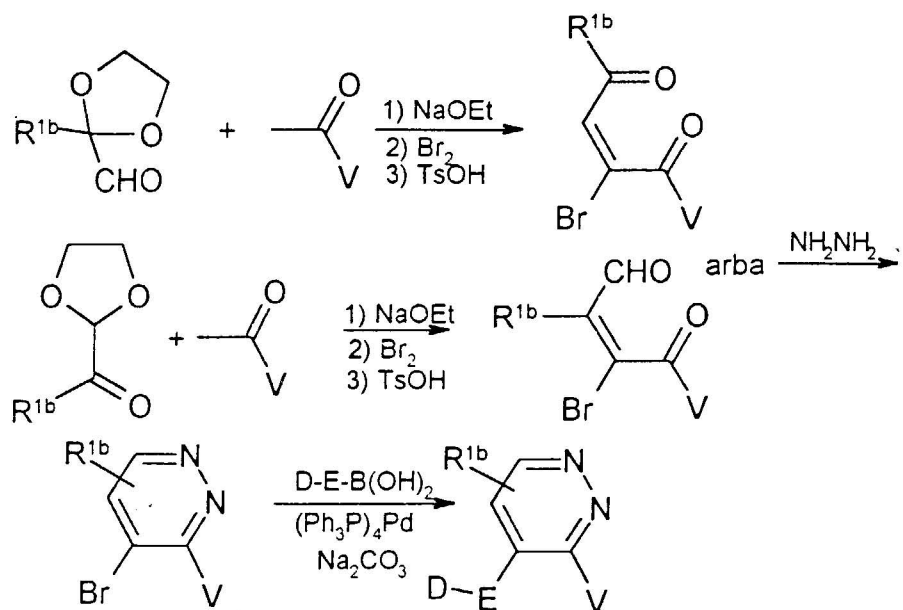
47 schemeje bazinėmis sąlygomis glioksalis gali reaguoti su aktyvuotu ketonu ir po brominimo/dehidrobrominimo duoti norimą ketoaldehidą. Kitu atveju, blokuotas ketonas gali reaguoti su aktyvuotu aldehidu, po brominimo/dehidrobrominimo būti deblokuojamas ir oksidinas, gaunant regioizomerinį ketoaldehidą.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

47 schema



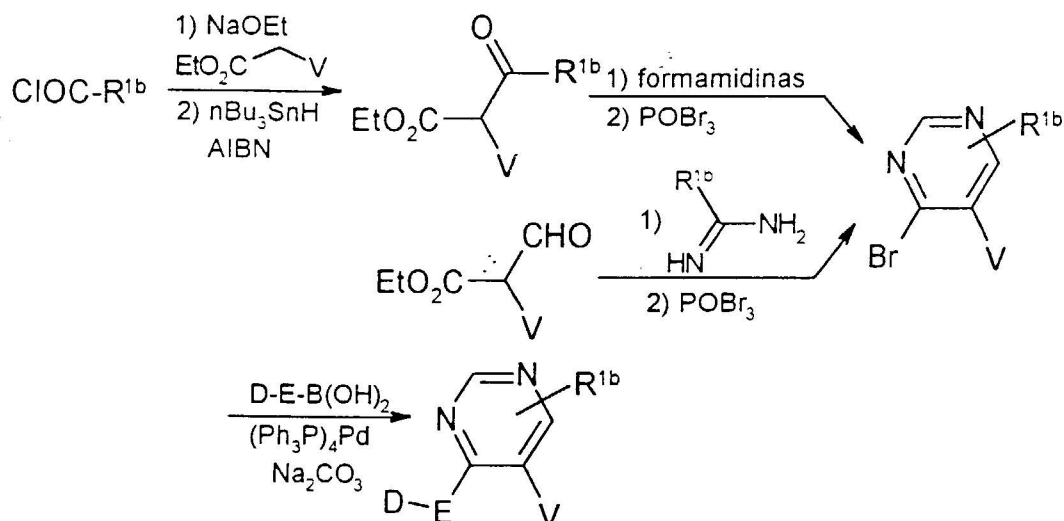
Analogiškai 47 schemai, 48 schemeje aldehidas gali būti veikiamas aktyvuotu ketonu, brominamas, dehidrobrominamas ir deblokuojamas, gaunant norimą diketoną. Kitu atveju, su regioizomeriniu ketonu gali būti įvykdyta ta pati reakcijų seka, ir gaunamas izomerinis ketoaldehidas. Reakcija su hidrazinu, o po to paladžiu katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą piridaziną.

48 schema



49 ir 50 schemose aprašoma junginių, kuriuose M yra pirimidinas, sintezė. Kiekvienoje schemoje pavaizduotas skirtingas pakaitų išsidėstymas pirimidino žiede. 49 schemoje kondensacija su atitinkamai pakeistu rūgšties chloranhidridu ir aktyvuotu 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.

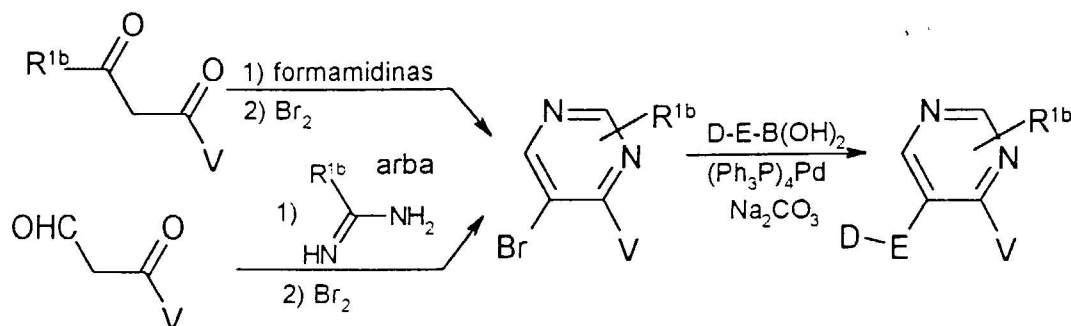
49 schema



Naudojant panašius cheminius virsmus, 50 schemoje parodyta, kaip amidinas gali būti kondensuojamas su 1,3-dikarboniliniu junginiu ir po to

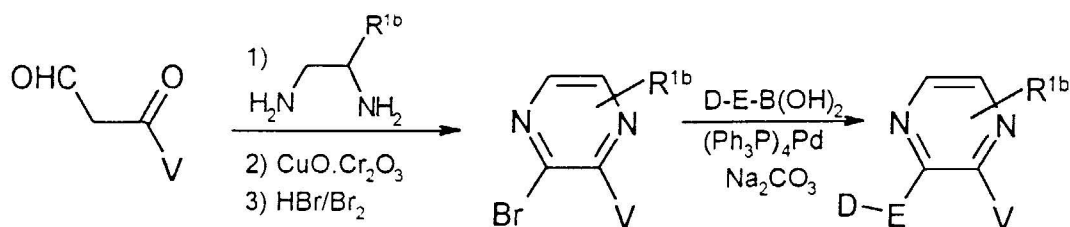
brominamas 5-je padėtyje (*J. Het. Chem.* **1973**, 10, 153), gaunant konkretų regioizomerinį brompiridiną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą pakeistą pirimidiną.

50 schema



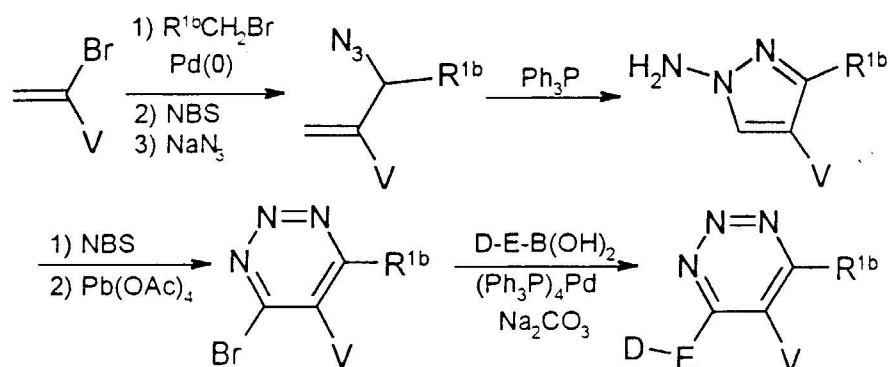
Naudojant tą patį ketoaldehidą iš 50 schemos, ciklizacija su atitinkamai pakeistu 1,2-diaminu (*Chimia* **1967**, 21, 510), po to aromatizacija (*Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1734) duoda pirazinų regioizomerų mišinį kaip parodyta 51 schemeje. Hidrobromido druskos brominimas (U.S. Patent No. 2,403,710) duoda tarpinį junginį paladžio katalizuojamo kopuliavimo stadijai, kuri vyksta taip, kaip parodyta aukščiau.

51 schema



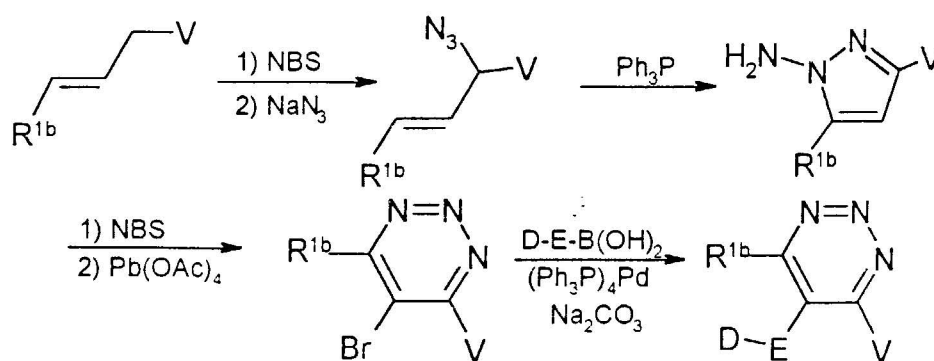
52 ir 53 schemose aprašoma junginių, kuriuose M yra 1,2,3-triazinas, sintezė. 52 schemeje vinilbromidas, katalizuojant paladžiui, kopuliuojamas su molekule, turinčia pakaitą R^{1b} . Alilinis brominimas, po kurio pakeičiama azidu duoda pirmtaką ciklizacijai. Ciklizacija, kurioje tarpininkauja trifenilfosfinas (*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.

52 schema



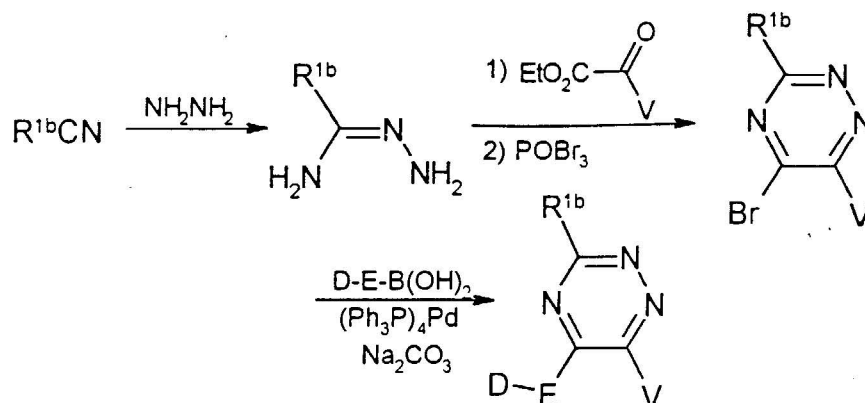
53 schemoje alkenas yra aliliškai brominamas, ir šis bromidas pakeičiamas, gaunant 52 schemos azido regioizomerą. Atlikus aukščiau parodytą reakcijų seką, ciklizacijoje gaunamas 1-aminopiridinas. Brominimas, po to švino acetato tarpininkaujamas persigrupavimas duoda 1,2,3-triaziną. Paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda kitą norimą triaziną.

53 schema



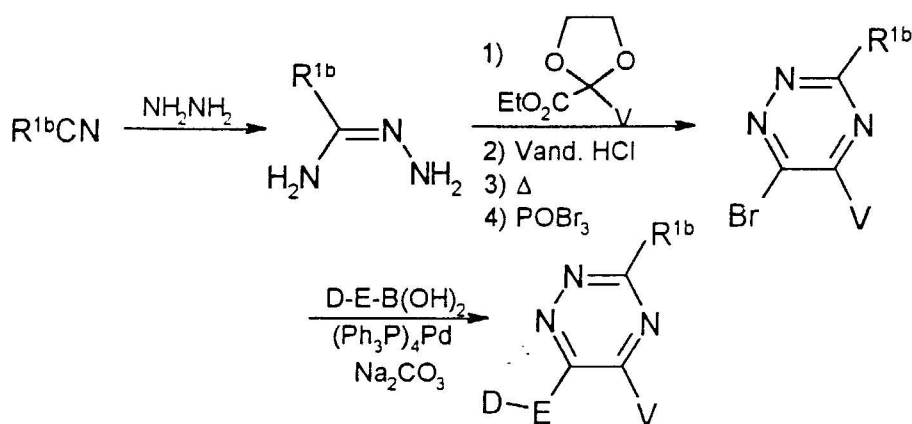
54 ir 55 schemose aprašyta junginių, kuriuose M yra 1,2,4-triazinas, sintezė. 54 schemoje panaudojant hidraziną nitrilas paverčiamas amidrazonu, kurį po to kondensuojant su α -ketoesteriu gaunamas triazinonas, kaip parodė Paudler and Lee (*J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3921). Brominimas pagal Rykowski and van der Plas (*J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 71) po to paladžio katalizuojamas kopuliavimas duoda norimą 1,2,4-triaziną.

54 schema



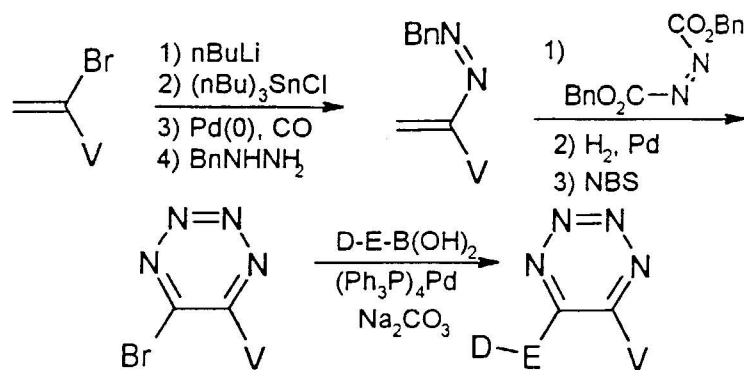
55 schemeje, norint gauti priešingą regioizomerą, aukščiau parodyta reakcijos schema modifikuojama pakeičiant blokuotą α -ketoesterį. Tai leidžia labiausiai nukleofiliniam azotui atakuoti esterinę funkcinę grupę, įvykstant priešingos krypties regiocheminiam virsmui. Deblokavimas ir terminė ciklizacija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

55 schema



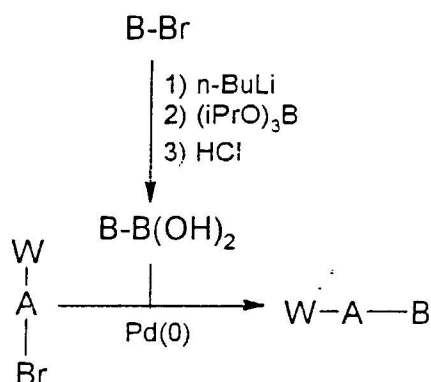
56 schemeje aprašyta junginių, kuriuose M yra 1,2,3,4-tetrazinas, sintezė. Ličio įvedimas į vinilbromidą, transmetalimas alavu, paladžio katalizuojamas karbonilimas ir hidrazono sudarymas duoda dieną tolimesnei Diels'o-Alder'io reakcijai pagal Carboni and Lindsey (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342). 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.

56 schema



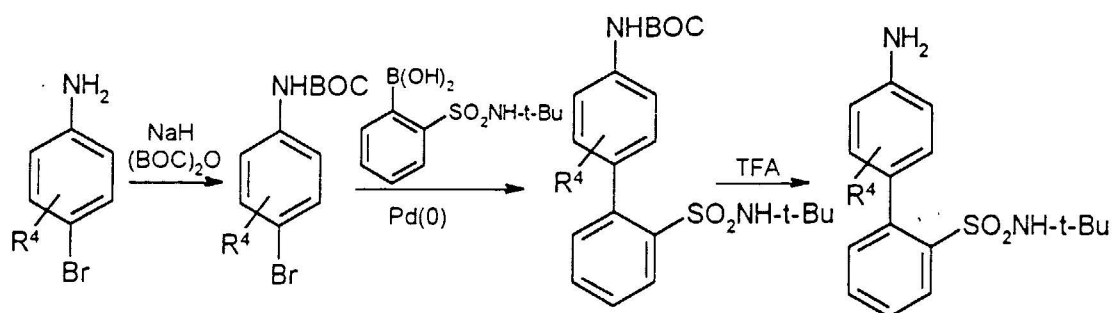
Šio išradimo junginiai, kuriuose B yra arba karbociklinė, arba heterociklinė liekana, kaip parodyta I formulėje, yra kopuliuojami su A, kaip parodyta bendrai ir konkrečiu pavyzdžiu 57 schemeje, kur vienas iš jų arba ir A, ir B gali turėti 0-2 pakaitus R^4 . W reiškia tinkamai blokuotą azotą, kaip antai NO_2 arba NHBOC ; blokuotą sierą, kaip antai S-tBu arba SMOM ; arba metilo esterį. Bromo-metalo mainai brom-B junginyje pakeičiant bromą su n-butilličiu, skaldymas triizopropilboratu ir rūgšinė hidrolizė turėtų duoti reikalingą boro rūgštį B'-B(OH)_2 . Prieš Suzuki kopuliavimo reakciją prie M žiedo jau gali būti prijungiamas W-A-Br subvienetas.

57 schema



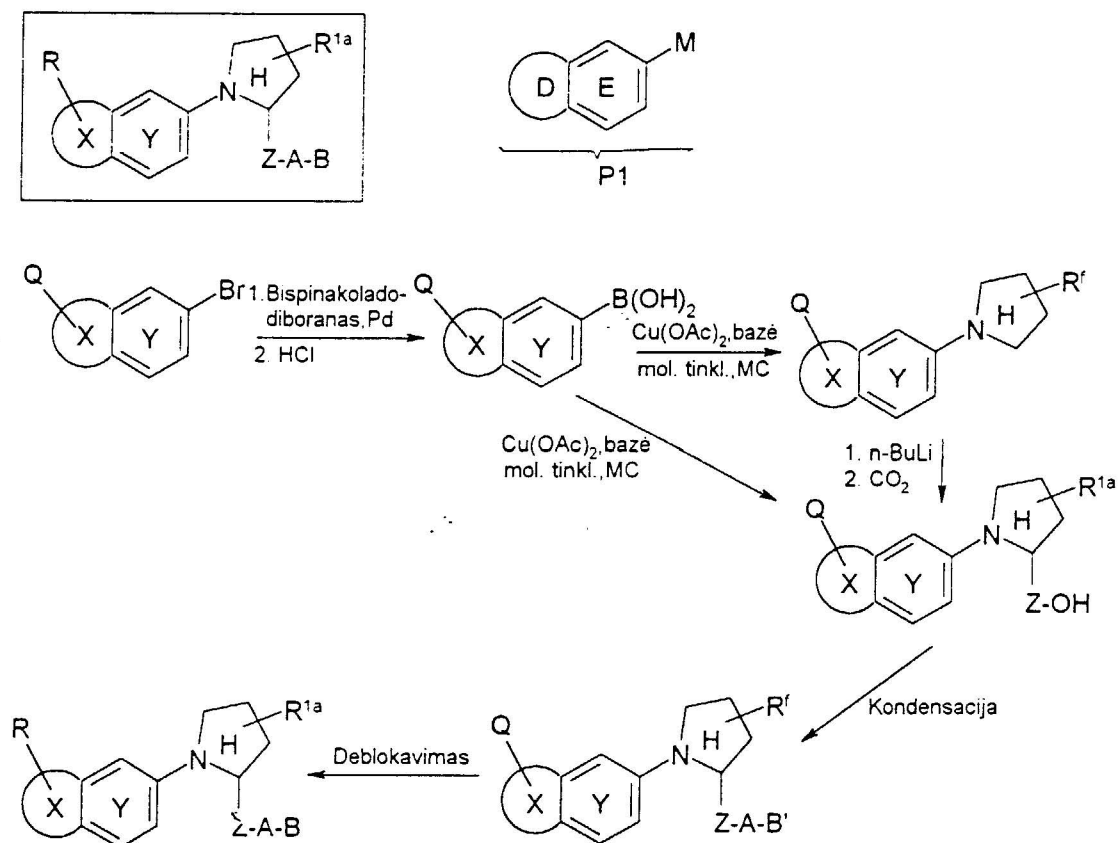
58 schemeje aprašytas tipiškas pavyzdys, kaip gali būti pagaminamas prijungimui prie M žiedo skirtas A-B subvienetas. 4-Bromanilinas gali būti blokuojamas, paverčiant jį Boc-dariniu, ir kopuliuojamas su 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboro rūgštimi Suzuki sąlygomis. 2-(t-Butilamino)-sulfonilfenilboro rūgštis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

58 schema



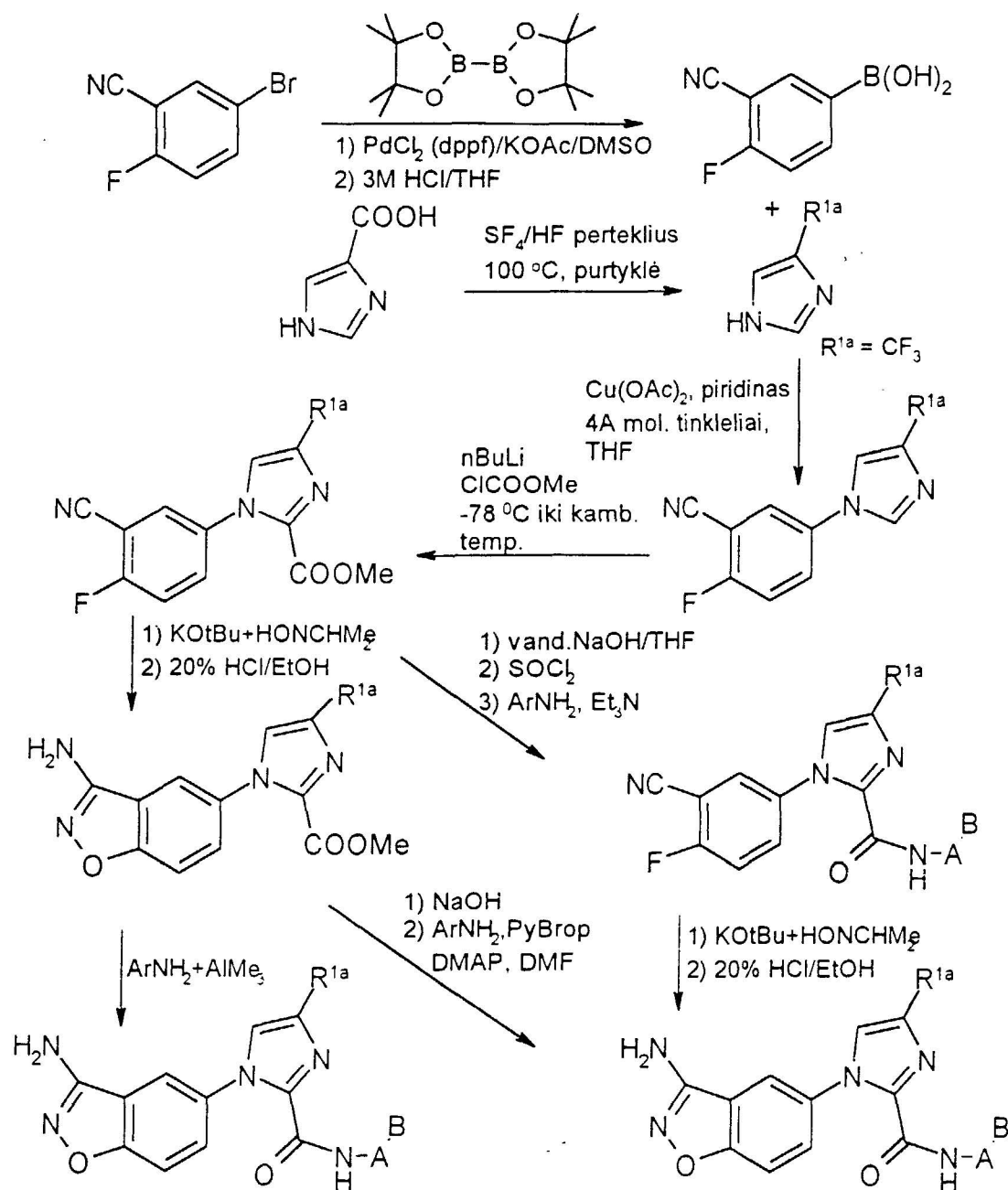
N-pakeistiems heterociklams pagaminti 59 schemeje parodyta kaip galima gauti boro rūgštį pagal standartinę literatūroje aprašytą metodiką (Ishiyamma T.; Murata, M; and Miyaura N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510). Boro rūgšties ir heterociklo C-N jungties kopuliavimą, kurį skatina varis, galima atlikti kaip aprašyta (Lamm, P.Y.S.; et al., *Tet. Lett.* **1998**, 39, 2941-2944). Boro šaltiniu pageidautina naudoti boroksiną arba boratą be sterinių suvaržymų. Gauta rūgštis gali būti kondensuojama su H-A-B' ir po deblokavimo duoti norimą produktą.

59 schema



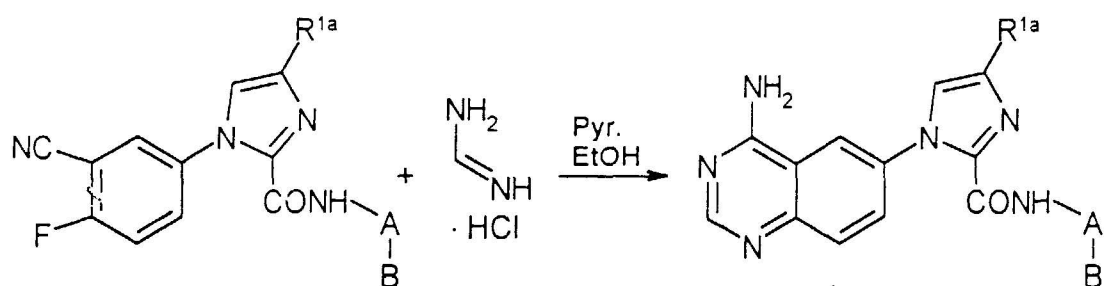
Sintezės kelias aminobenzizoksazolo dariniams su imidazolo pagrindine grupe gauti parodytas 60 schemeje. Paladžio(0) katalizuojama alkoksidiboro (pinaklodiborato) kryžminio kopuliavimo reakcija su halogenarenu (žr. Ishiyama et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510) turėtų duoti tarpinį arilboratą, kuris gali būti hidrolizuojamas 4M HCl (10 ekv.) minimaliame THF kiekyje kambario temperatūroje, susidarant arilboro rūgščiai. 4-Imidazolkarboksirūgštis gali būti paverčiama 4-trifluormetilimidazolu veikiant SF₄ (3 ekv.) ir HF (7,5 ekv.) purtyklėje 40 °C temperatūroje. Vario(II) katalizuojama arilboro rūgšties kopuliavimo su 4-trifluormetilimidazolu reakcija, esant piridinui (5 ekv.) ir 4Å molekuliniais tinkliams THF, turėtų duoti 1-aril-4-trifluormetilimidazolą. Ličio įvedimas į imidazolą su n-BuLi, po to skaldymas metilchlorformiatu gali duoti 1-aril-4-trifluormetil-1H-imidazol-5-metilkarboksilatą. Fluorbenzeno nukleofilinis pakeitimas, panaudojant prieš tai sumaišytus kalio tret-butoksidą ir acetono oksimą, po to apdorojimas 20 % HCl etanolyje gali duoti 1-aminobenzizoksazol-4-trifluormetil-1H-imidazol-5-metilkarboksilatą. Po to esteris gali būti paverčiamas amidu pagal Weinreb'o kopuliavimo reakciją. Kitu atveju, po esterio muilinimo vandeniniu NaOH THF, susidariusi rūgštis gali būti paverčiama atitinkamu chloranhidridu veikiant SOCl₂ arba oksalilo chloridu, po to veikiama anilinu, turinčiu o-pakaitą, ir gaunamas amidas. Panašiu būdu fluorbenzenas gali būti paverčiamas aminobenzizoksazolo dariniu, veikiant prieš tai sumaišytais kalio tret-butoksidu ir acetono oksimu, o po to veikiant 20 % HCl etanolyje. Šis esteris taip pat gali būti muilinamas vandeniniame NaOH THF, gaunant rūgštį, kuri po to, panaudojant kopuliavimo reagentą (pvz. PyBrop), bazinėmis sąlygomis kopuliuojama su anilinu, gaunant amidą.

60 schema

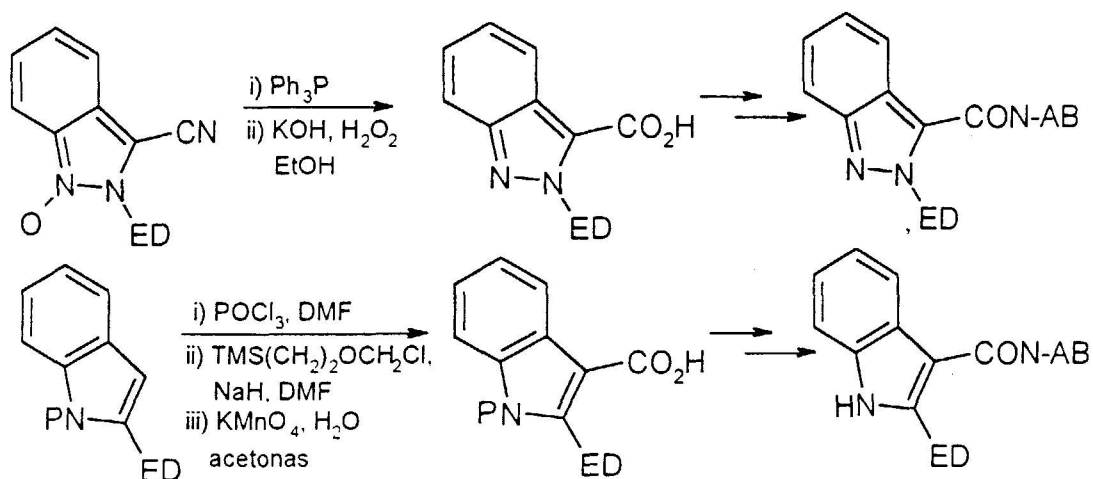


o-Fluorbenzonitrilo dariniai su imidazolo grupe gali būti paverčiami 1-aminochinazolin-1H-imidazolo dariniais veikiant formamidino druska piridine ir etanolyje (61 schema).

61 schema



62 schemeje parodyta tarpinių biciklinę struktūrą turinčių junginių, iš kurių galima gauti junginius su indazolo ir indolo karkasais, sintezė. Šio bendrojo tipo junginius galima gauti *Chem. Ber.* (1926) 35-359 aprašytais metodais. Pirazolo N-oksidas gali būti redukuojamas bet kuriuo iš įvairiausių būdų, įskaitant trifenilfosfiną verdančiame toluene, po to hidrolizuojant nitrilo grupę iki karboksirūgšties su baziniu vandenilio peroksidu, susidarant tarpiniam indazolui, kurį galima kopuliuoti įprastu būdu, gaunant galutinį indazolą. Indolo tarpinis junginys gali būti gaunamas panaudojant Fišerio indolo sintezę (*Org. Syn. Col. Vol. III* 725) iš atitinkamai pakeisto fenilhidrazino ir acetofenono. Tolesnis apdirbimas panaudojant standartinius sintezės metodus, įskaitant 3-formilo grupės įvedimą veikiant POCl_3 DMF, galimas indolo NH grupės blokavimas Sem grupe ($\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$, NaH, DMF) ir aldehido oksidavimas duoda karboksirūgštį, kuri yra paruošta paversti į galutinį indolą.



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 reaktingos 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 duodamose lentelėse yra parodyti A sujungimui su B reikalingi cheminiai virsmai.

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

R-jos Nr.	jeigu A turi:	tai reaktingas Y pakaitas yra:	gaunamas toks produktas A-X-Y:
1	A-NHR ² kaip pakaitą	ClC(O)-Y	A-NR ² -C(O)-Y
2	antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClC(O)-Y	A-C(O)-Y
3	A-OH kaip pakaitą	ClC(O)-Y	A-O-C(O)-Y
4	A-NHR ² kaip pakaitą	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
5	antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
6	A-OH kaip pakaitą	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-O-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
7	A-NHR ³ kaip pakaitą	ClC(O)-NR ² -Y	A-NR ² -C(O)NR ² -Y
8	antrinį NH kaip žiedo arba	ClC(O)-NR ² -Y	A-C(O)-NR ² -Y

	grandinės dalį		
9	A-OH kaip pakaitą	CIC(O)-NR ² -Y	A-O-C(O)-NR ² -Y
10	A-NHR ² kaip pakaitą	CISO ₂ -Y	A-NR ² -SO ₂ -Y
11	antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	CISO ₂ -Y	A-SO ₂ -Y
12	A-NHR ² kaip pakaitą	CISO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
13	antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	CISO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
14	A-NHR ² kaip pakaitą	CISO ₂ -NR ² -Y	A-NR ² -SO ₂ -NR ² -Y
15	antrinį NH kaip žiedo arba grandinės dalį	CISO ₂ -NR ² -Y	A-SO ₂ -NR ² -Y
16	A-C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-C(O)-O-Y
17	A-C(O)Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-C(O)-NR ² -Y
18	A-C(O)Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-C(O)-Y
19	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	HO-Y kaip pakaitas	A-CR ² R ^{2a} C(O)-O-Y
20	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-CR ² R ^{2a} C(O)-NR ² -Y
21	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-CR ² R ^{2a} C(O)-Y
22	A-SO ₂ Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-SO ₂ -NR ² -Y
23	A-SO ₂ Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-SO ₂ -Y
24	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ Cl	NHR ² -Y kaip pakaitas	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -NR ² -Y
25	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ Cl	antrinis NH kaip žiedo arba grandinės dalis	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -Y

A lentelėje parodyti cheminiai virsmai gali būti atliekami aprotoniniuose tirpikliuose, kaip antai chlorangliavandeniliuose, piridinė, benzene arba toluene nuo -20 °C iki tirpiklio virimo temperatūros, pridėjus arba ne pridėjus trialkilamino bazės.

B lentelė: Ketoninio ryšio tarp A ir B gavimas

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

B lentelėje parodyti cheminiai virsmai gali būti vykdomi įvairiais būdais. Y reikalingas Grinjaro reagentas pagaminamas iš Y halogeninio analogo sausame eteryje, dimetoksietane arba tetrahidrofurane nuo 0 °C iki tirpiklio virimo temperatūros. Šis Grinjaro reagentas gali būti veikiamas tiesiogiai labai kontroliuojamomis sąlygomis, t.y. žemoje temperatūroje (-20 °C arba žemiau) ir 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 (1955) 601) metodiką, arba kopuliuojama tarpininkaujant $\text{Fe}(\text{acac})_3$ pagal Fiandanese et al. (*Tetr. Lett.* **1984**, 4805), arba kopuliuojama tarpininkaujant mangano(II) katalizei (Cahiez and Laboue, *Tetr. Lett.* **1992**, 33(31), 4437).

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

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

R-jos Nr.	jeigu pradinė medžiaga yra:	ir ji yra oksidinama aliuminio oksidu (drėgnas)/oksonu (Greenhalgh, Synlett, (1992) 235), tai produktas yra:	ir ji yra oksidinama m-chlorperbenzenkarboksirūgštimi (Satoh et al., Chem. Lett. (1992) 381), tai produktas yra:

1	A-S-Y	A-S(O)-Y	A-SO ₂ -Y
2	A-CR ² R ^{2a} S-Y	A-CR ² R ^{2a} S(O)-Y	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -Y
3	A-SCR ² R ^{2a} -Y	A-S(O)CR ² R ^{2a} -Y	A-SO ₂ CR ² R ^{2a} -Y

C lentelės tioeteriai yra patogi pradinė medžiaga D lentelės sulfoksidiniams ir sulfoniniams analogams pagaminti. Drėgno aliuminio oksido ir oksono kombinacija gali duoti patikimą reagentą tioeterio oksidiniui iki sulfono, tuo tarpu kai oksidinimas m-chlorperbenzenkarboksirūgštimi duos sulfoną.

Kitos šio išradimo ypatybės paaiškės iš toliau duodamo pavyzdinių įgyvendinimo variantų aprašymo; šie pavyzdžiai duoti išradimo iliustracijai ir laikomi neapribojančiais jo apimtį.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo metansulfonatas

Į 40 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties 0 °C temperatūroje pridedama 7-aminoizochinolino (6,26 g, 43,4 mmol) (*J. Chem. Soc.* **1951**, 2851). Natrio nitritas (3,0 g, 43,4 mmol) ištirpinamas 15 ml vandens, atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas į izochinolino tirpalą. Reakcijos mišinys pamaišomas 30 min. 0 °C temperatūroje. Alavo chlorido dihidratas (29,3 g, 130,2 mmol, 3 ekv.) ištirpinamas 25 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties, tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas į izochinolino tirpalą. Reakcijos mišinys padedamas į šaldytuvą ir laikomas per naktį. Kitą dieną nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos 100 ml ledinio sotaus natrio chlorido tirpalo, po to 100 ml 2:1 petrolio eterio/etilo eterio tirpalo. Ruda kieta medžiaga džiovinama dinaminiame vakuume per naktį. Dviguba izochinolino-alavo druska (9,0 g, 26 mmol) suspenduojama 100 ml ledinės acto rūgšties ir sulašinamas etilo 2,4-dioksopentanoato oksimas (4,0 g, 21,3 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną acto

rūgštis nugarinama, į liekaną įpilama 100 ml vandens, atšaldoma iki 0 °C ir neutralizuojama kietu natrio rūgščiuoju karbonatu. Tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (6x50 ml), džiovinamas natrio sulfatu, ir nugarinus gaunamas norimas junginys, kuris yra rusva kieta medžiaga (5,15 g, 86 % išeiga), kurioje yra >85% norimo pirolo regioizomero. Ši medžiaga gali būti gryninama, panaudojant silikagelio sparčiąją chromatografiją, eliuuojant 5 % metanoliu chloroforme: ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 2,40 (s, 3H, pirazolo CH₃), 4,24 (kv, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1H, pirazolo H), 7,70 (d, 1H, J = 5,9 Hz, H₄), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz, H₆), 7,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H₅), 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₇), 8,58 (s, 1H, J = 5,9 Hz, H₃), 9,29 (s, 1H, H₁), MS (ES⁺): 282,1 (M+H)⁺ (100 %), C₃₀H₂₉N₅O₃S 539,65.

Į 2'-tret-butylaminosulfonil-[1'1']-bifenil-4-ilamino (2,19 g, 7,19 mmol) tirpalą 100 ml bevandenio dichlormetano azoto atmosferoje sulašinamas trimetilaliuminis (10,9 ml, 21,6 mmol, 2M heksane). Tirpalas maišomas 30 min. kambario temperatūroje. Sulašinamas etilo 1-(izochinolin-7'-il)-3-metil-5-pirazolkarboksilato (2,02 g, 7,19 mmol) tirpalas 70 ml bevandenio dichlormetano, reakcijos mišinys sušildomas iki 40 °C ir maišomas 15 val. Reakcijos mišinys skaldomas 50 ml 1N vandenilio chlorido rūgšties 0 °C temperatūroje, praskiedžiamas 50 ml vandens ir pašarminamas kietu natrio karbonatu. Atskiriamos fazės, ir vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (3x30 ml), džiovinama natrio sulfatu, ir nugarinus gaunamas amidas (3,50 g, 90 % išeiga), kuris yra ruda kieta medžiaga; jos grynumo pakanka tolimesnei stadijai. Ši medžiaga gali būti gryninama, panaudojant sparčiąją chromatografiją per silikagelį, eliuuojant 5 % metanoliu chloroforme. MS (ES⁺): 540,22 (M+H)⁺ (100 %). Amidas ištirpinamas 60 ml acetono, pridedama *meta*-chlorperbenzenkarboksirūgšties (70 %) (1,86 g, 7,55 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, o liekana ištirpinama 100 ml etilacetato ir 100 ml sotaus natrio rūgščiojo karbonato mišinyje. Atskiriamos fazės, organinė fazė džiovinama natrio sulfatu, ir nugarinus kiekybine išeiga gaunamas N-oksidas, kuris yra rausva kieta medžiaga; jo grynumo pakanka

tolimesnei stadijai. MS (ES+): 556,20 (M+H)⁺ (15 %); 578,21 (M+Na)⁺ (100 %).

Šis N-oksidas ištirpinamas 110 ml bevandenio piridino, trimis lygiomis dalimis pridedama tozilhlorido (1,64 g, 8,63 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Piridinas pašalinamas sumažintame slėgyje, į liekaną pridedama 45 ml etanolamino, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Mišinys supilamas į susmulkintą ledą, kietos medžiagos nufiltruojamos, ir išdžiovinus vakuume gaunama 2,33 g (65 % išeiga) 1-aminoizochinolino (didžioji dalis) ir 4-aminoizochinolino (mažoji dalis), kurie yra gelsvai ruda kietą medžiagą. MS (ES+) 555,22 (M+H)⁺ (100 %), DSGMS (GAB+): išskaičiuota pagal C₃₀H₃₀N₅O₃S (M+H)⁺ 555,217836; rasta 555,21858.

Į 20 ml trifluoracto rūgšties pridedama 1-aminoizochinolino, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana pašarminama atšaldytu iki 0 °C vandeniniu natrio karbonatu, ekstrahuojama etilacetatu (3x40 ml), džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama. Gelsvai ruda kietą medžiagą gryninama, panaudojant sparčiąją chromatografiją per silikagelio kolonėlę, eliuuojant 15 % MeOH/CHCl₃; gaunama 1,60 g (76 %) norimo junginio, kuris yra šiek tiek gelsvai ruda kietą medžiagą. MS (ES+): 499,14 (M+H)⁺ (100 %). DSGMS (GAB+): išskaičiuota pagal C₂₆H₂₂N₆O₃S (M+H)⁺ 499,155236; rasta 499,153551.

Po to produktas veikiamas vienu ekvivalentu metansulfonrūgšties THF. Nugarinus tirpiklį, gaunama 1 pavyzdžio medžiaga, MS (ES+): 499,0 (M+H)⁺ (100 %), lyd. temp. 195 °C.

2 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 498,0 (M+H)⁺ (100 %), lyd. temp. 175 °C.

3 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 499,0 (M+H)⁺ (100 %), lyd. temp. 204 °C.

4 pavyzdys

1-(Izochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 484,1 (M+H)⁺ (100 %).

5 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]-5-metilizoksazolinas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 502,3 (M+H)⁺ (100 %).

6 pavyzdys

1-(Izochinol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]-5-metilizoksazolinas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 487,3 (M+H)⁺ (100 %).

7 pavyzdys

1-(Izochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]-5-metilizoksazolinas

Šis junginys pagaminamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+): 487,3 (M+H)⁺ (100 %).

8 pavyzdys

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

Į metilo 3,4-diaminobenzoato (7,50 g) tirpalą metanolyje (225 ml) pridedama N,N'-dikarbobenziloksimetilizotiokarbamido (16,20 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Nustojama šildyti ir mišiniui leidžiama atvėsti. Maišoma kambario temperatūroje per naktį. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos eteriu, ir išdžiovinus gaunamas 2-benziloksikarbonilamino-5-metoksikarbonilbenzimidazolas (9,80 g), kuris yra tamsiai raudonos spalvos kieta medžiaga. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 326 (M+H, 100).

Benzimidazolo (1,58 g) suspensija metileno chloride (40 ml) atšaldoma iki -78 °C. Švirkštu suleidžiamas DIBAL (1,0 M CH₂Cl₂, 21,87 ml). Reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 1,5 val. ir lėtai sušildomas iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys skaldomas metanoliu (2 ml), HCl (5 %, 2 ml). Tirpiklis nugarinamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato (60 ml) ir vandens (60 ml), plaunama vandeniu (2x40 ml), sočiu NaCl tirpalu (40 ml), džiovinama natrio sulfatu ir gaunamas 2-benziloksikarbonilamino-5-hidroksimetil-benzimidazolas (1,2 g). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 298 (M+H, 100).

Į piridino (3,83 g) tirpalą metileno chloride (30 ml) pridedama CrO₃ (2,42 g). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 45 minutes, po to supilamas 2-benziloksikarbonilamino-5-hidroksimetilbenzimidazolo (1,2 g) tirpalas metileno chloride (20 ml) ir DMF (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2,5 val. Nugarinami du trečdaliai tirpiklio, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotaus), plaunama KHSO₄ (5 % H₂O), vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama

natrio sulfatu, ir gaunamas aldehidas (0,95 g). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 296 ($M+H$. 100).

Į šio aldehido (0,50 g) tirpalą etanolyje supilamas hidroksilamino hidrochlorido (0,15 g) tirpalas vandenyje (5 ml) ir natrio acetato (0,28 g) tirpalas vandenyje (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną etanolis nugarinamas, baltos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus ore gaunamas oksimas (0,50 g). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 311 ($M+H$. 100).

Į 2-benziloksikarbonilamino-5-oksibenzimidazolo (0,31 g) tirpalą THF (50 ml) pridedama metakrilo rūgšties (0,11 g), į šį mišinį 0 °C temperatūroje maišant sulašinamas hipochloritas (5,25 %, 2,4 ml). Baigus lašinti, maišoma kambario temperatūroje per naktį. Didžioji dalis tirpiklio nugarinama, ir mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu. Perkristalinus gautą kietą medžiagą iš metileno chlorido/heksano (1:1), gaunamas izoksazolinas (0,25 g), kuris yra gryna medžiaga. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 395 ($M+H$. 100).

Į izoksazolino (100 mg) tirpalą DMF (5 ml) pridedama trietilamino (35 ml), (2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)amino (115 mg) ir BOP (168 mg). Reakcijos mišinys maišomas 55 °C temperatūroje per naktį. Kitą dieną mišinys paskirstomas tarp etilacetato (25 ml) ir vandens (25 ml), plaunamas HCl (5 %, 4x10 ml), natrio rūgščiuoju karbonatu (5 %, 2x10 ml), vandeniu (2x10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus lieka 3-(2-benziloksikarbonilamino-5-il)-5-[2'-tret-butilamino-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolinas (120 mg). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 681 ($M+H$. 100).

3-(2-Benziloksikarbonilamino-5-il)-5-[2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolinas (100 mg) ištirpinamas TFA (4 ml). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, nudistiliuojama TFA, liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (5 %), plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir koncentruojama. Prep. TLC duoda

gryną norimą junginį (35 mg). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 491 (M+H, 100), lyd. temp. 162 °C.

9 pavyzdys

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

Į 2-fluor-5-metilbenzonitrilo (13,50 g) tirpalą CCl₄ (500 ml) pridedama NBS (35,60 g) ir benzoilperoksido (2,40 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Nustojama šildyti ir leidžiama atvėsti. Mišinys nufiltruojamas per silikagelį, ir sukonzentravus filtratą gaunamas 2-fluor-5-bis-brommetilbenzonitrilo ir 2-fluor-5-brommetilbenzonitrilo (5:1) mišinys (25 g).

Šis mišinys (25 g) ištirpinamas skruzdžių rūgštyje (85 % vandenyje, 200 ml). Gautas tirpalas pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 4,5 val. Reakcijos mišinį atvėsinus iki kambario temperatūros, didžioji dalis skruzdžių rūgšties nugarinama, likusiai rūgščiai surišti pridedama natrio rūgščiojo karbonato, paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotaus), plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, koncentruojama ir po sparčiosios chromatografijos (10 % EtOAc heksane) gaunamas 3-ciano-4-fluorbenzaldehydas (12 g), kuris yra balti kristalai. ¹H BMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,42 (t, 1H) m.d.; CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 150 (M+H, 100).

Į 3-ciano-4-fluorbenzaldehydo (1,49 g) tirpalą benzene pridedama 1,3-propandiolio (0,91 g) ir toluensulfonrūgšties (0,20 g). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val su vandens gaudykle. Atvėsinus jis paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, plaunamas natrio rūgščiuoju karbonatu (15 % vandenyje), vandeniu, sočiu NaCl tirpalu ir vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas ketalis (1,80 g). ¹H BMR (CDCl₃) δ 7,69-7,80 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,45-1,52 (m, 1H) m.d.; CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 207 (M+H, 100).

Į ketelio (0,6 g) tirpalą n-butanolyje (10 ml) pridedama hidrazino monohidrato (1,45 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, skaldomas buferiniu tirpalu, kurio pH 5, paskirstomas tarp metileno chlorido ir vandens. Organinė fazė atskiriama ir plaunama NH_4Cl (sočiu), $3\text{xH}_2\text{O}$, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas ketalis (0,45 g). CI masių spektras λ (santykinis intensyvumas) 220 (M+H, 100).

Į ketelio (0,42 g) tirpalą metileno chloride pridedama TEA (1,6 ml) ir di-tret-butildikarbonato (2,4 g). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Mišinys paskirstomas tarp metileno chlorido ir vandens, plaunamas buferiniu tirpalu, kurio pH 5, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas 1-tret-butoksikarbonil-3-tret-butoksiaminoindazol-5-aldehiddioksanas (0,55 g). CI masių spektras λ (santykinis intensyvumas) 420 (M+H, 100).

Į indazolo (0,55 g) tirpalą acetone (10 ml) pridedama toluensulfonrūgšties (100 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Acetonas nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama $2 \times \text{H}_2\text{O}$, sočiu NaCl tirpalu ir džiovinama natrio sulfatu. Po sparčiosios chromatografijos gaunamas 1-tret-butoksikarbonil-3-tret-butoksikarbonilamino-5-hidrogenkarbonilindazolas (0,3 g). CI masių spektras λ (santykinis intensyvumas) 362 (M+H, 100).

Į indazolo (0,30 g) tirpalą etanolyje (6 ml) pridedamas hidroksiamino hidrochlorido (0,07 g) tirpalas vandenyje (1 ml) ir kitas natrio acetato (0,14 g) tirpalas vandenyje (1 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Etanolis nugarinamas, ir gauta kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu, ir išdžiovinus ore gaunamas aldoksimas.

Į aldoksimo (0,22 g) tirpalą THF pridedama 2-metakrilo rūgšties (0,06 g), po to intensyviai maišant, 0°C temperatūroje sulašinamas hipochloritas (1,4 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas kambario temperatūroje per naktį. Paskirsčius tarp etilacetato ir HCl (5 %), perplovus $3 \times \text{H}_2\text{O}$, išdžiovinus natrio sulfatu,

nufiltravus ir sukonzentravus ir po sparčiosios chromatografijos gaunamas izoksazolinas (0,14 g).

Izoksazolino (0,14 g) tirpalą DMF (6 ml) pridedama 2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-ilamino (0,14 mg), TEA (0,05 g) ir BOP reagento (0,2 g). Mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį, paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, 4x vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas, sukonzentruojamas, ir po sparčiosios chromatografijos gaunamas izoksazolinas (0,06 g). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 747 (M+H, 100).

Šis izoksazolinas (0,06 g) ištirpinamas TFA (5 ml). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. Iš mišinio pašalinama TFA, paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (5 %), plaunama 2x vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentruojama. Prep. TLC duoda 9 pavyzdžio medžiagą (5 mg). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 491 (M+H, 100), lyd. temp. 157-159 °C.

10 pavyzdys

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

Izoksazolino (2,50 g) tirpalą etanolyje (40 ml) supilamas hidroksiamino (1,46 g) tirpalas vandenyje (10 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Etanolis nugarinamas, baltos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus ore lieka 3-ciano-4-fluorbenzaldehydo oksimas (2,05 g). CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 165 (M+H, 100).

Izoksazolino (2,50 g) tirpalą THF (100 ml) pridedama 2-metilakrilo rūgšties (1,64 g). Mišinys atšaldomas iki 0 °C ledo vonioje, po to sulašinamas NaOCl (5,25 % vandenyje) (37 ml) intensyviai maišant. Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir kambario temperatūroje maišomas per naktį. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir HCl (5 % vandenyje), plaunamas sočiu NaCl

tirpalu, 2 x H₂O, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Perkristalinus susidariusią kietą medžiagą, gaunamas grynas 3-(4-fluor-3-cianofenil-1-il)-5-metil-5-hidroksikarbonilizoksazolidinas (3,30 g). ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 13,6 (pl. 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,10 (td, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 1,57 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 247 (M-H, 100).

Į acetono oksimo (2,60 g) tirpalą DMF (10 ml) švirkštu pridedama kalio tret-butoksido (1,0 M THF, 2,6 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min. ir supilamas 3-(4-fluor-3-cianofenil-1-il)-5-metil-5-hidroksikarbonil-izoksazolino (0,5 g) tirpalas DMF (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos tirpalui suskaldyti pridedama HCl (5 % vandenyje), mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, plaunama 2 x H₂O, sočiu NaCl tirpalu, 2 x H₂O, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus lieka izoksazolidinas (0,51 g), kuris yra balti kristalai. ¹H BMR (CDCl₃) δ 9,09 (pl. 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 3H) m.d.; Cl masių spektras z (santykinis intensyvumas) 302 (M+H, 100).

Į izoksazolino (0,51 g) tirpalą etanolyje (10 ml) pridedama HCl (20 % vandenyje, 3 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. Etanolis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama 2 x vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas 3-(3-aminobenzizoksazol-5-il)-5-metil-5-etoksikarbonilizoksazolidinas (0,42 g), kuris yra balta kietą medžiagą. ¹H BMR (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,25 (kv, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (d, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) m.d.; Cl masių spektras z (santykinis intensyvumas) 290 (M+H, 100).

Į izoksazolino (0,42 g) tirpalą THF (10 ml) pridedama NaOH (10 % vandenyje) (10 ml). Mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 1,5 val., atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir lašinama HCl (10 % vandenyje) iki pH 4-5. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, plaunamas 2xH₂O, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentravus gaunama gryna izoksazolino rūgštis (0,32 g). ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 13,25 (pl. 1H), 8,20 (s,

1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,60 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 262 (M+H, 100).

Į izoksazolino rūgšties (52 mg) tirpalą DMF (2 ml) pridedama TEA (26 mg), 2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-ilamino (79 mg) ir BOP reagento (115 mg). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį. Paskirsčius tarp etilacetato ir vandens, perplovus 2x H₂O, sočiu NaCl tirpalu ir 2x H₂O, išdžiovinus natrio sulfatu, nufiltravus ir po sparčiosios chromatografijos išskiriamas amidas (45 mg). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 547 (M+H, 100); lyd. temp. 144 °C.

Amidas (40 mg) ištirpinamas TFA (2 ml). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val., pašalinama TFA ir po sparčiosios chromatografijos gaunamas norimas junginys (22 mg), kuris yra gryna medžiaga. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 492 (M+H, 100); lyd. temp. 164 °C.

11 pavyzdys

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

Į 2-fluor-5-nitrobenzonitrilo (2,0 g) tirpalą etilacetate (50 ml) pridedama alavo chlorido dihidrato (27,0 g). Mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. ir paliekamas atvėsti. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus vandeninis tirpalas). Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu keturis kartus. Organinė fazė plaunama 4xH₂O, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus lieka 4-fluor-3-cianoanilinas (1,40 g). CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 137 (M+H, 100).

Į 10 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties 0 °C temperatūroje pridedama 4-fluor-3-cianoanilino (1,4 g). Natrio nitritas (0,71 g) ištirpinamas vandenyje (3 ml), tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas į 4-fluor-3-cianoanilino tirpalą. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Alavo chlorido dihidratas (6,95 g) ištirpinamas HCl (konc., 4 ml). Tirpalas

atšaldomas iki 0 °C ir sulašinamas į 4-fluor-3-cianoanilino tirpalą. Reakcijos mišinys padedamas į šaldytuvą ir laikomas per naktį. Kitą dieną nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos sočiu lediniu NaCl tirpalu (30 ml), po to petrolio eterio/etilacetato (2:1) tirpalu (30 ml). Geltona kieta medžiaga džiovinama vakuume per naktį ir gaunamas 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chloridas (2,5 g).

Į 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chlorido (0,9 g) suspensiją acto rūgštyje (15 ml) pridedama oksimo (0,5 g). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną acto rūgštis nugarinama, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotaus). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (4x20 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir koncentruojamas. Po sparčiosios chromatografijos gaunamas grynas etilo 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas (0,7 g). CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 274 (M+H, 100).

Į acetono oksimo (70 mg) DMF (6 ml) pridedama kalio tret-butoksido (1,0 M THF, 1,1 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min. Į oksimo tirpalą supilamas etilo 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilato (0,2 g) tirpalas DMF (3 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir amonio chlorido (sotus vandeninis tirpalas), plaunamas sočiu NaCl tirpalu, 4x H₂O, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir koncentruojamas. Po sparčiosios chromatografijos gaunamas 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas (0,18 g). CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 327 (M+H, 100).

Į 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-3-metil-5-pirazolkarboksilato (0,18 g) tirpalą etanolyje (5 ml) pridedama HCl (20 %, 3 ml). Reakcijos mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val., etanolis nugarinamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama 2x H₂O, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus gaunamas 1-(3-aminobenzizoksazol-5-il)-3-metil-5-pirazolkarboksilatas (0,14 g). CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 287 (M+H, 100).

Į etilo1-(3-aminobenzizoksazol-5-il)-3-metil-5-pirazolkarboksilato (0,14 g) tirpalą THF (5 ml) pridedama NaOH (10 % vandenyje, 5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 val., THF nugarinamas, lašinama HCl (10 % vandenyje) iki pH 4-5, paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus gaunama 1-(3-aminobenzizoksazol-5-il)-3-metil-5-pirazolkarboksirūgštis (0,11 g). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 259 (M+H, 100).

Į pirazolkarboksirūgšties (55 mg) tirpalą DMF (5 ml) pridedama TEA (33 mg), 2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-ilamino (97 mg) ir BOP reagento (141 mg). Reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, $4xH_2O$, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas, sukonzentruojamas ir po sparčiosios chromatografijos gaunamas amidas (85 mg). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 567 (M+Na, 100).

Šis amidas ištirpinamas TFA (3 ml). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. TFA nugarinama, liekana chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu ir gaunamas norimas junginys (60 mg), kuris yra balta kieta medžiaga. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 489 (M+H, 100); lyd. temp. 186 °C.

12-14 pavyzdžiai

3-(1-Aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (12 pavyzdys), 3-(4-aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (13 pavyzdys) ir 3-(izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (14 pavyzdys),

Į 7-aminoizochinolino (7,0 g) tirpalą TFA (35 ml) 0 °C temperatūroje per 30 min. dalimis pridedama natrio nitrito (4,02 g). Reakcijos mišinys maišomas nuo 0 °C iki kambario temperatūros 1,5 val. Įpilama vandens (3,5

ml), o po to 0 °C temperatūroje per 30 min. dalimis pridedama natrio azido (3,48 g). Sudėjus azidą, reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 1 val. Nugarinami du trečdaliai TFA, ir liekana atšaldoma iki 0 °C. Į liekaną lašinamas natrio rūgštusis karbonatas (sotus vandeninis tirpalas) iki pH 8-9. Išsektrahavus metileno chloridu (4x60 ml), organinės fazės sumaišomos, plaunamos vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus lieka 7-azidoizochinolinas (7,5 g), kuris yra tamsiai ruda kieta medžiaga. CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 171 (M+H, 100).

7-Azidoizochinolinas (7,20 g) suspenduojamas toluene (80 ml). Į 7-azidoizochinolino suspensiją pridedama propargilaldehido dietilacetolio (6,50 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas, o liekana chromatografuojama sparčiosios chromatografijos metodu: pagal BMR gaunamas triazolo aldehido dietilacetolio regiomerų mišinys santykiu 3:2 (10,25 g). Šis mišinys toliau gryninamas perkristalinant, ir gaunamas 1,2,3-triazolas (6,50 g), kuris yra gelsva kieta medžiaga. CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 299 (M+H, 100).

Šis acetalis (1,5 g) ištirpinamas TFA (50 % vandenyje, 15 ml). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus vandeninis tirpalas), plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas aldehidas (1,0 g), kuris yra balta kieta medžiaga. CI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 225 (M+H, 100).

Į aldehido (1,0 g) tirpalą metanolyje (25 ml) pridedama natrio cianido (0,44 g), mangano (IV) oksido (6,30 g) ir acto rūgšties (0,27 g). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, celito sluoksnis plaunamas metanolio tirpalu metileno chloride (50 %). Filtratas sukonzentruojamas ir paskirstomas tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus vandeninis tirpalas), plaunamas vandeniu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojama, ir

sukoncentravus gaunamas grynas karboksilatas (0.75 g). Cl masių spektras z (santykinis intensyvumas) 255 (M+H, 100).

Į 2'-tret-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-ilamino (132 mg) tirpalą metileno chloride (8 ml) pridedama AlMe_3 (2,0 M heksane, 0,6 ml). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 20 min. Supilamas karboksilato (100 mg) tirpalas metileno chloride (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas ir pridedama HCl (10 % vandenyje, 5 ml). Po to liekana pašarminama, pridedant natrio rūgščiojo karbonato, paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama natrio rūgščiuoju karbonatu (sotus vandeninis tirpalas), vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentruojama. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, gaunamas grynas amidas (110 mg). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 549 (M+Na, 100).

Šis amidas (20 mg) ištirpinamas TFA (2 ml). Gautas tirpalas maišomas 80 °C temperatūroje 1 val. TFA nugarinama, ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu gaunamas grynas 3-(izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (14 pavyzdys). ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 471 (M+H, 100), lyd. temp. 230 °C.

Į triazolo (80 mg) suspensiją metileno chloride (8 ml) pridedama MCPBA (50 mg). Reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Mišinys virsta skaidriu tirpalu ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Tirpiklis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus vandeninis tirpalas), plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus gaunamas norimas izochinolin-N-oksidas (65 mg). Į izochinolin-N-oksido (65 mg) tirpalą piridine (5 ml) pridedama TsCl (60 mg). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas iki sausos liekanos ir pridedama etanolamino (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, ir vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (3x15 ml). Ekstraktai sumaišomi, sukonzentruojami, ir po sparčiosios chromatografijos

gaunamas tret-butilaminosulfonilo junginys (50 mg). Šis tret-butilaminosulfonilo junginys (50 mg) virinamas TFA (4 ml) 1 val., po to TFA nugarinama. Liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus vandeninis tirpalas), plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, sukonzentruojama ir po prep. TLC gaunamas 12 pavyzdžio junginys: 3-(1-amino-izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (20 mg); ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 486 (M+H, 100), lyd. temp. 250 °C, ir 13 pavyzdžio junginys: 3-(4-amino-izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolas (6 mg); ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 486 (M+H, 100), lyd. temp. 245 °C.

15 pavyzdys

1-(Chinol-2-ilmetil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 484 (M+H, 100), lyd. temp. 169 °C.

16 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 484 (M+H, 100), lyd. temp. 181 °C.

17 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 488 (M+H, 100), lyd. temp. 203 °C.

18 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 488 (M+H, 100), lyd. temp. 197 °C.

19 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-(fenil)pirid-2-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 490 (M+H, 100), lyd. temp. 188 °C.

20 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(izochinol-7-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 385 (M+H, 100), lyd. temp. 210 °C.

21 pavyzdys

1-(3'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 513 (M+H, 100), lyd. temp. 201 °C.

22 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-izopropil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 527 (M+H, 100), lyd. temp. 165 °C.

23 pavyzdys

1-(2',4'-Diaminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 515 (M+H, 100), lyd. temp. 215 °C.

24 pavyzdys

1-(4'-Aminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką. ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 500 (M+H, 100), lyd. temp. 205 °C.

25 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[4-(N-pirolidinilkarbonil)-fenilaminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Standartinis trimetilaliuminio (Weinreb'o metodika) 4-karboksamido-pirolidinofenililino kopuliavimas su etil-N¹-pirazol(izochinol-7-il)-3-metil-5-karboksilatu, apdorojimas rūgštimi ir išgryninimas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę davė norimą kopuliuotą produktą 50 % išeiga. ¹H BMR (CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H), 8,89 (pl.s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,84 (m, 4H) m.d.; ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 426 (M+H, 100).

Šis izochinolinas po to paverčiamas į norimą produktą oksiduojant (MCPBA) ir pergrupuojant (pTsCl/piridinas; etanolaminas) pagal anksčiau aprašytas metodikas. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 8,70 (s, 1H), 7,98 (pl.s, 2H), 7,75 (dd, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,30 (pl, 4H), 2,34 (s, 3H), 7,78 (pl, 4H) m.d.; ESI masių spektras z (santykinis intensyvumas) 441 (M+H, 100).

26 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties gavimas

A metodas:

Į 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chlorido (20 g, 53,6 ml) suspensiją etanolyje (150 ml) pridedama 1,1,1-trifluor-2,4-pentandiono (8,18 g, 53,6 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną etanolis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir HCl (1N). Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (4x20 ml). Organinė fazė plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir koncentruojama. Po sparčiosios chromatografijos gaunamas grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolas (8 g, 56 % išeiga): MS (CI): 270 (M+H)⁺ (100 %).

I 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-metilpirazolo (4,0 g, 14,9 mmol) tirpalą CCl_4 (75 ml) pridedama NBS (5,3 g, 29,7 mmol) ir benzilperoksido (0,2 g, 1,49 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną CCl_4 nugarinamas, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir natrio rūgščiojo karbonato (sotus). Organinė fazė plaunama vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir koncentruojama. Po sparčiosios chromatografijos gaunamas grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-brommetilpirazolas (2,6 g, 50 % išeiga). MS (CI): 348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100 %).

I 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-brommetilpirazolo (0,6 g, 1,72 mmol) tirpalą DMSO (10 ml) pridedama vario(I) oksido (0,52 g, 3,62 mmol) ir vandens (3 ml). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą. Filtratas paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas tris kartus vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentravus lieka grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolas (0,49 g, 92 % išeiga). MS (CI): 286 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100 %).

I 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksimetilpirazolo (0,45 g, 1,58 mmol) tirpalą acetonitrile (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas katalitinis kiekis rutenio chlorido, po to supilamas natrio perjodato (0,71 g, 3,32 mmol) tirpalas vandenyje. Reakcijos mišinys maišomas nuo 0 °C iki kambario temperatūros per naktį. Kitą dieną acetonitrilas nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilpirazolas (0,27 g, 57 % išeiga). MS (ES⁻): 298 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (40 %).

B metodas: I 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chlorido (17 g, 50 mmol) suspensiją acto rūgštyje (200 ml) pridedama 4,4,4-trifluor-1-(2-furil)-2,4-butandiono (10,3 g, 50 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Kitą dieną acto rūgštis nugarinama, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens, plaunama HCl (1N), vandeniu ir sočiu

NaCl tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, sukonzentruojama ir po sparčiosios chromatografijos gaunamas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(2-furil)pirazolas (7,0 g, 44 % išeiga). MS (CI): 322 (M+H)⁺ (100 %).

I 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-(2-furil)pirazolo (4,0 g, 12,5 mmol) tirpalą acetonitrile (30 ml) pridedama anglies tetrachlorido (30 ml), rutenio chlorido (0,4 g) ir supilamas natrio perodato (11,9 g, 56,1 mmol) tirpalas vandenyje (45 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą. Filtratas koncentruojamas ir paskirstomas tarp etilacetato ir HCl (1N). Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, ir sukonzentravus gaunamas grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilpirazolas (2,4 g, 64 % išeiga). MS (ES⁻): 298 (M-H)⁻ (40 %).

1-(4-Fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo gavimas

I 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-hidroksikarbonilpirazolo (0,2 g, 0,67 mmol) tirpalą metileno chloride (10 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,84 g, 6,7 mmol) ir vienas lašas DMF. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną tirpiklis nugarinamas, o liekana vėl ištirpinama metileno chloride, ir į šį tirpalą pridedama (2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)amino hidrochlorido (0,2 g, 0,67 mmol) ir DMAP (0,25 g, 2,01 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Kitą dieną metileno chloridas nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir HCl (1N), plaunama HCl (1N), natrio rūgščiuoju karbonatu (sotus), sočiu NaCl tirpalu ir vandeniu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir sukonzentravus lieka grynas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (0,32 g, 87 % išeiga). MS (ESI): 547 (M+H) (100 %).

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

Į acetono oksimo (86 mg, 1,18 mmol) tirpalą DMF (6 ml) pridedama natrio t-butoksido (1M THF, 1,18 ml). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje pusę valandos, po to supilamas 1-(4-fluor-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,22 g, 0,39 mmol) tirpalas DMF (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 val. Po to reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir HCl (5 %), plaunamas HCl (5 %), keturis kartus vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Po sparčiosios chromatografijos (30 % etilacetatas heksane) gaunamas grynas 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (0,19 g, 81 % išeiga). MS (ESI): 600 (M+H) (100 %).

1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas (0,19 g, 0,32 mmol) ištirpinamas etanolyje (4 ml), ir į šį tirpalą pridedama HCl (20 %, 4 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Baltos nuosėdos nufiltruojamos ir perkristalinus iš metanolio gaunamas norimas junginys (0,14 g, 80 % išeiga). MS (ESI): 501 (M+H) (100 %).

27 pavyzdys

1-(1'-Aminoftalazin-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolas

3-Nitro-6-stirilbenzamido gavimas

2-Ciano-4-nitrotolueno (10 g, 6,17 mmol), benzaldehido (6,51 g, 6,17 mmol) ir kalcio karbonato (20 g) mišinys MeOH (200 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 10 min. Per 30 min. mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, ir per šį laiką produktas pilnai iškrenta į nuosėdas. Produktas nufiltruojamas, plaunamas iš eilės 1N HCl, vandeniu ir MeOH, po to išdžiovinamas ore. Gaunama 13,0 g benzamido (lyd. temp. 269,8 °C), ką patvirtina tai, kad IR

spektre nėra nitrilo sugerties juostos, o atsiranda smailės ties 3357,1 ir 3193,6 ($-\text{NH}_2$) ir $1648,7\text{ cm}^{-1}$ ($\text{H}_2\text{NC(=O)-}$); MSGMS (M-NO)⁺ $m/z = 238$.

3-Amino-6-stirilbenzamido gavimas

Aukščiau pagamintas nitro-junginys (13 g, 48,41 mmol) ir $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (54,7 g, 240 mmol) sumaišomi su EtOH, ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. EtOH nudistiliuojamas vakuume, po to pridedama 30 % NaOH. Išsekstrahavus šią suspensiją EtOAc, po to perplovus organinį ekstraktą sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinus (MgSO_4) ir nugarinus, gaunamas produktas - anilinas (13,39 g); MSGMS (M+H)⁺ $m/z = 239$.

3-Hidrazin-6-stirilbenzamido gavimas

Aukščiau gautas anilinas (13 g, 54,6 mmol) ištirpinamas konc. HCl (90 ml) ir atšaldoma iki $0\text{ }^\circ\text{C}$. Per 10 min. sulašinamas NaNO_2 (3,94 g) tirpalas vandenyje (45 ml), ir diazotinio mišinys maišomas $0-5\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 1 val. Po to į šaltą mišinį per 30 min. sulašinamas $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (39 g) tirpalas vandenyje (170 ml), ir po to leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 3 val. Kietas produktas nufiltruojamas, ant filtro esanti medžiaga perplaunama keletą kartų vandeniu, ir išdžiovinus ore gaunamas hidrazinas, turintis Sn(II) druskų priemaišų (10,9 g).

Etilo 3-metil-1-(3-amido-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksilato gavimas

Aukščiau pagamintas fenilhidrazinas (3,2 g) ir etilo 2-N-(metoksi)imino-4-oksopentanoatas (2,46 g, 13,18 mmol) AcCN (30 ml) ir AcOH (5 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir praskiedžiamas EtOAc, po to kelis kartus plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu, kol vandeninis sluoksnis tampa bazinis. Mišinys nugarinamas, ir tamsi alyva paliekama stovėti, kol visiškai išsikristalina. Sukietėjusi masė trinama su 8:2 AcCN:vandeniu, po to nufiltruojama ir išdžiovinama ore. Gaunama 1,38 g pirazolo; lyd. temp. $162,6\text{ }^\circ\text{C}$; MSGMS (M+H)⁺ $m/z = 376$.

Etilo 3-metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksilato gavimas

Etilo 3-metil-1-(3-amido-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksilato (8,36 g, 22,3 mmol) tirpalas piridine (50 ml) atšaldomas iki 0 °C ir per 10 min. į jį sulašinamas metansulfonilchloridas (7,67 g, 66,9 mmol). Ledo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys maišomas 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana suspenduojama 1N HCl (200 ml) ir MeOH (60 ml). Mišinys intensyviai maišomas 15 min., po to nufiltruojama, nuosėdos plaunamos vandeniu ir džiovinamos ore. Gaunama 6,23 g nitrilo; lyd. temp. 128,3 °C.

3-Metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgšties gavimas

Šis etilo esteris (7,17 g, 20 mmol) MeOH (100 ml) su 50 % NaOH tirpalu (10 ml) maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Praėjus šiam laikui, TLC (2:1 EtOAc:heksanas) parodė, kad visas pradinis esteris sureagavo. Pridedama vandens (100 ml), ir tirpalas parūgštinamas (pH = 1) pilant konc. HCl. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas, plaunamas vandeniu ir džiovinamas ore. Gaunama 3-metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (5,9 g); lyd. temp. 225,9 °C.

Į 3-metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštį (5,6 g, 17 mmol) CHCl_3 (60 ml) ir oksalilo chloridą (3 ml) pridedama keletas lašų DMF. Reakcijos mišinys intensyviai burbuliuoja, ir po 20 min., kai reakcija nurimsta, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume ir vakuumuojama keletą valandų, kad būtų pašalinami paskutiniai HCl pėdsakai. Pilnas pavertimas į chloranhidridą parodomas TLC (2:1 EtOAc:heksanas), mažą mėginį paverčiant etilo esteriu veikiant EtOH, ir palyginant su anksčiau pagamintu mėginiu.

Į šį chloranhidridą (17 mmol) CHCl_3 (100 ml) ir piridine (170 mmol) pridedama 4-(2'-N-t-butilsulfamido)fenil)anilino (5,2 g, 17,1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas 1:1 EtOAc:n-BuCl (300 ml) ir plaunamas 1N HCl, kol vandeninis sluoksnis tampa rūgštus. Organinis tirpalas džiovinamas, ir nugarinus gaunamas 3-metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2'-t-butilsulfamido)fenil)fenil)-karboksamidas; lyd. temp. 130,3 °C; MSGMS $(\text{M}+\text{Na})^+$ $m/z = 638,2$.

3-Metil-1-(3-ciano-4-formilfenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2'-t-butilsulfamido)fenil)-fenil)karboksamido gavimas

3-Metil-1-(3-ciano-4-stirilfenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2'-t-butilsulfamido)-fenil)fenil)karboksamido tirpalas MeOH (200 ml) atšaldomas iki -78 °C ir prisotinamas ozono srove. Po to per tirpalą 10 min. leidžiama N₂ srovė ir pridedama dimetilsulfido (3 ml). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, po to nugarinama iki sausos liekanos. Liekana ištirpinama EtOAc, plaunama vandeniu (4 x), džiovinama (MgSO₄) ir nugarinama. Gaunama 3,97 g aldehido; MSGMS (M+Na)⁺ m/z = 564,0.

27 pavyzdžio medžiagos gavimas

Aukščiau pagamintas karboksamidas (0,42 g, 0,78 mmol) su hidrazinhidratu (0,15 g, 3 mmol) ir AcOH (0,28 g, 4,68 mmol) benzene (25 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu, prijungus Dino-Starko gaudyklę, 18 val. Benzeno tirpalas atvėsina iki kambario temperatūros, plaunamas vandeniu (3 x), džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas. Liekana suleidžiama į trumpą sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę ir eliuuojama 1:1:0,078 EtOAc:heksanas:MeOH. Gaunamas norimas ftalazinas (0,1 g) mišinyje su 3-metil-1-(3-amido-4-formilhidrazon)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2'-t-butilsulfamido)-fenil)fenil)karboksamidu.

Šis mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu su trifluoracto rūgštimi (10 ml) 1 val., po to nugarinama. Mišinys išskirstomas atvirkštinių fazių HPLC per C18 kolonėlę, eliuuojant nuo 20 % AcCN:vanduo su 0,05 % TFA iki 100 % AcCN su 0,05 % TFA gradientu 30 min. Po 9,83 min. eliuojamas 3-metil-1-(3-amido-4-formilhidrazon)fenil)-1H-pirazol-5-(N-(4-(2'-sulfamido)fenil)fenil)-karboksamidas (14 mg); DSGMS (M+H)⁺ rasta: 518,1634; išskaičiuota: 518,1610. Po 10,75 min. eliuojamas norimas 27 pavyzdžio junginys (2,8 mg); DSGMS (M+H)⁺ rasta: 500,1511; išskaičiuota: 500,1505.

28 pavyzdys

3-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il]aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)izoksazolinas

3-(3-Ciano-4-fluorfenil)-5-(azidometil)-5-(karbometoksi)izoksazolino gavimas

3-Ciano-4-fluorbenzaldehydas (5,00 g) ir hidroksiamino hidrochloridas (2,90 g, 1,25 ekv.) ištirpinami etanolyje (100 ml) ir piridine (100 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 45 min. Tirpikliai nugarinami, ir ruda alyva paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$, ir sukonzentravus gaunamas 3-ciano-4-fluorbenzaldehydoksimas (5,03 g). Cl masių spektras z (santyk. intensyvumas) 165 ($M+H$, 100).

Į metilo (2-brommetil)akrilato (20,0 g) tirpalą DMSO (200 ml) pridedama natrio azido (10,7 g). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 2 val. Reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$, ir sukonzentravus gaunamas metilo (2-azidometil)akrilatas (14,1 g).

Į 3-ciano-4-fluorbenzaldehydoksimo (4,30 g) tirpalą CH_2Cl_2 (150 ml) pridedama metilo (2-azidometil)akrilato (4,33 g). Mišinys atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}C$ ledo vonioje, po to intensyviai maišant sulašinamas NaOCl (66 ml 0,67 M vandeninio tirpalo). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros (2 val). Šis mišinys plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Gauta kieta medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojamą CH_2Cl_2 , ir gaunamas grynas 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(azidometil)-5-(karbometoksi)izoksazolinas (2,45 g). 1H BMR ($CDCl_3$) δ 7,97 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,46 (m, 4H) m.d.; $NH_3\text{-Cl}$ masių spektras z (santyk. intensyvumas) 321 [$(M+NH_4)^+$, 100].

3-(3-Ciano-4-fluorfenil)-5-(aminometil)-5-(karbometoksi)izoksazolino hidrochlorido gavimas

Į 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(azidometil)-5-(karbometoksi)izoksazolino (2,14 g) tirpalą THF (50 ml) pridedama trietilfosfito (1,45 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 5 val. THF nugarinamas, o

liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama iki geltonos alyvos. Po to ši alyva ištirpinama 4N HCl dioksane (30 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir pridedama eterio. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunama 1,15 g hidrochlorido. ^1H BMR (DMSO) δ 8,36 (pl. 2H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,37 (m, 2H) m.d.; ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 279,9 (M+H, 100).

3-(3-Ciano-4-fluorfenil)-5-(metilsulfonilaminometil)-5-(karbometoksi)-izoksazolino gavimas

! 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(aminometil)-5-(karbometoksi)izoksazolino hidrochlorido (1,15 g) tirpalą CH_2Cl_2 (50 ml) pridedama trietilamino (1,27 ml) ir metansulfonilchlorido (0,31 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 1 val. Mišinys praskiedžiamas CH_2Cl_2 ir plaunamas vandeniu, 1N vandenine HCl ir sočiu NaHCO_3 . Džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama iki geltonos kietos medžiagos (1,13 g). ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,92 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,03 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 377,9 (M+H, 100).

3-(3-Ciano-4-fluorfenil)-5-(metilsulfonilaminometil)-5-(hidroksikarbonil)-izoksazolino gavimas

! 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(metilsulfonilaminometil)-5-(karbometoksi)izoksazolino (1,13 g) tirpalą THF (50 ml) pridedama LiOH (3,50 ml 1N vandeninio tirpalo). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje ½ val. Tirpiklis nugarinamas, gauta medžiaga praskiedžiama vandeniu ir parūgštinama konc. HCl. Po to ekstrahuojama EtOAc, organinis tirpalas džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas iki gelsvos putų pavidalo liekanos (0,98 g). ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,69 (pl. 2H), 3,01 (s, 3H) m.d.; ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 339,8 (M-H, 100).

3-(3-Ciano-4-fluorfenil)-5-[[5-[(2'-t-butilaminosulfonil)fenil]-pirid-2-il]aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)izoksazolino gavimas

Į 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(metilsulfonilaminometil)-5-(hidroksikarbonil)izoksazolino (0,33 g) tirpalą CH_3CN (15 ml) pridedama oksalilo chlorido (0,22 ml), po to keletas lašų DMF. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 1 val. Tirpiklis nugarinamas, pridedama tolueno, po to nugarinama iki sausos liekanos. Gauta kieta medžiaga džiovinama vakuumu. Po to ji ištirpinama CH_2Cl_2 (20 ml), pridedama [2-(t-butilaminosulfonil)fenil]-2-aminopiridino (0,30 g), po to DMAP (0,30 g). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 16 val. Praskiedžiama CH_2Cl_2 ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama MgSO_4 ir sukonzentruojama. Gauta kieta medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 1:1 EtOAc/ CH_2Cl_2 , ir gaunama 0,11 g norimo produkto. ^1H BMR (CDCl_3) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,98-7,83 (m, 3H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 5,81 (t, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) m.d.; ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 629,0 (M-H, 100).

3-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]-pirid-2-il]aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)izoksazolino gavimas

Į acetono oksimo (28,0 mg) tirpalą DMF (2 ml) švirkštu pridedama kalio tret-butoksido (1,0 M THF, 0,44 ml). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 15 min. ir supilamas 3-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[[5-[(2'-t-butilaminosulfonil)fenil]-pirid-2-il]aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)-izoksazolino (0,16 g) tirpalas DMF (2 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos tirpalui suskaldyti pridedama vandeninio NH_4Cl . Mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas iki alyvos.

Ši alyva ištirpinama etanolyje (8 ml) ir metanolyje (2 ml). Pridedama vandeninės HCl (18 %, 2 ml). Mišinys šildomas 80°C temperatūroje 2 val. Tirpikliai nugarinami, liekana ištirpinama CH_3CN ir gryninama HPLC metodu

(C18 atvirkštinė fazė, eliuuojama 0,05 % TFA H₂O/CH₃CN) ir gaunama 50 mg baltos kietos medžiagos, kuri yra TFA druska. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 641,9 (M-H, 100).

Aukščiau gauta kieta medžiaga virinama su grįžtamu šaldytuvu su 5 ml TFA N₂ atmosferoje ½ val. Tirpikliai nugarinami, liekana ištirpinama CH₃CN ir gryninama HPLC metodu (C18 atvirkštinė fazė, eliuuojama 0,05 % TFA H₂O/CH₃CN) ir gaunama 31 mg baltos kietos medžiagos, kuri yra TFA druska. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,70-7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,98-3,50 (m, 4H), 2,98 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 585,8 (M-H, 100).

29 pavyzdys

3-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil]aminokarbonil]pirazolas

2-Fluor-4-morfolinanilino gavimas

2,4-difluornitrobenzeno (10,0 ml) ir morfolino (17,4 ml) tirpalas THF (100 ml) maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 2 val. Tirpiklis nugarinamas, ir liekana paskirstoma tarp EtOAc ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄ ir koncentruojamas. Gauta kieta medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuojant 20-50% EtOAc heksane, ir gaunama 18,1 g 4-fluor-2-morfolinonitrobenzeno ir 1,81 g 2-fluor-4-morfolinonitrobenzeno. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 227,1 (M+H, 100).

2-Fluor-4-morfolinonitrobenzenas (1,80 g) ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir pridedama 10 % Pd/C (94 mg). Mišinys padedamas į hidrogenizatorių (276 kPa) 2,5 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir perplaunama metanoliu. Sukoncentravus filtratą, gaunama 1,51 g kietos medžiagos. ¹H BMR (CDCl₃) δ 6,76-6,54 (m, 3H), 3,84 (t, 4H), 3,45 (pl. 2H), 3,02 (t, 4H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 197,1 (M-H, 100).

3-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-4-morfolinofenil]-aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys kaip TFA druska pagaminamas iš 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties ir 2-fluormorfolinanilino pagal 26 pavyzdyje aprašytas metodikas. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70-7,48 (m, 4H), 6,81-6,75 (m, 2H), 3,77 (t, 4H), 3,15 (t, 4H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 491,2 (M+H, 100).

30 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,79-7,56 (m, 7H), 3,28 (m, 1H), 1,39 (d, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 496,3 (M+H, 100).

31 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,79-7,56 (m, 7H), 3,00 (kv, 2H), 1,29 (d, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 482,2 (M+H, 100).

32 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolas

4-[(2'-Dimetilaminometil)imidazol-1'-il]anilino gavimas

Į 4-fluornitrobenzeno (7,87 g) ir 2-imidazol-karboksaldehido (5,90 g) tirpalą DMF (60 ml) pridedama K₂CO₃ (9,26 g). Mišinys šildomas 80 °C

temperatūroje N_2 atmosferoje 16 val. Mišinys supilamas į vandenį, ir nufiltravus nuosėdas gaunama 6,70 g geltonos kietos medžiagos. Po to filtratas ekstrahuojamas EtOAc, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentruojama iki geltonos kietos medžiagos. Abi partijos buvo identifikuotos kaip 4-[(2'-karboksaldehid)imidazol-1'-il]nitrobenzenas. ESI masių spektras z^+ (santyk. intensyvumas) 218 ($M+H$, 100).

4-[(2'-Karboksaldehid)imidazol-1'-il]nitrobenzeno (3,00 g) ir dimetilamino (32 ml 40 % vandeninio tirpalo) mišinys metanolyje (50 ml) maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje ½ val. Dalimis pridedama $NaBH_4$ (1,56 g). Sudėjus $NaBH_4$, reakcijos mišinys šildomas 56 °C temperatūroje 2 val. Į reakcijos mišinį įpilama sotaus NaCl tirpalo, po to ekstrahuojama CH_2Cl_2 . Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas $MgSO_4$ ir sukonzentravus gaunama 1,96 g 4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]nitrobenzeno. ESI masių spektras z^+ (santyk. intensyvumas) 247,2 ($M+H$, 100).

4-[(2'-Dimetilaminometil)imidazol-1'-il]nitrobenzenas (1,96 g) ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir pridedama 10 % Pd/C (0,20 g). Mišinys padedamas į hidrogenizatorių (207 kPa) 12 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir perplaunama metanoliumi. Filtratas sukonzentruojamas. Po to medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 20 % metanoliumi CH_2Cl_2 , ir gaunama 1,30 g 4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]anilino. 1H BMR ($CDCl_3$) δ 7,25 (dd, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 3,82 (pl, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 6H) m.d. ESI masių spektras z^+ (santyk. intensyvumas) 217,2 ($M+H$, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys pagaminamas iš 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties ir 4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]anilino kaip TFA druska pagal 26 pavyzdyje aprašytą metodiką. 1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,36 (d,

1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (s, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 511,2 (M+H, 100).

33 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolas

4-[(2'-Metoksimetil)imidazol-1'-il]anilino gavimas

4-[(2'-Karboksaldehid)imidazol-1'-il]nitrobenzenas (3,00 g) ištirpinamas metanolyje (50 ml). Dalimis pridedama NaBH₄ (1,56 g). Sudėjus NaBH₄, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 12 val. Metanolis nugarinamas ir pridedama vandens. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus gaunama 1,90 g 4-[(2'-hidroksimetil)imidazol-1'-il]nitrobenzeno. ¹H BMR (DMSO-d₆) δ 8,39 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,48 (d, 2H). AP masių spektras z (sant. intensyvumas) 220,1 (M+H, 100).

4-[(2'-Hidroksimetil)imidazol-1'-il]nitrobenzenas (1,70 g) ištirpinamas CH₂Cl₂. Pridedama trietilamino (1,62 ml), o po to metansulfonilchlorido (0,76 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 2,5 val. Tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama metanolyje (100 ml) ir pridedama NaOMe (10 ml 20 % tirpalo metanolyje). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 12 val. Tirpiklis nugarinamas. Liekana paskirstoma tarp vandens ir CH₂Cl₂. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄, ir sukonzentravus gaunama 1,60 g 4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]nitrobenzeno. ¹H BMR (CDCl₃) δ 8,39 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). ESI masių spektras z (sant. intensyvumas) 234,1 (M+H, 100).

4-[(2'-Metoksimetil)imidazol-1'-il]nitrobenzenas (1,78 g) ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir pridedama 10 % Pd/C (0,20 g). Mišinys padedamas į hidrogenizatorių (276 kPa) 20 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir perplaunama metanoliu. Filtratas sukonzentruojamas. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 5 % metanoliu CH₂Cl₂, ir

gaunama 0,67 g 4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]anilino. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,18 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,96 (pl, 2H), 3,35 (s, 3H). ESI masių spektras z (sant. intensyvumas) 204,2 (M+H, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys pagaminamas iš 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties ir 4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]anilino kaip TFA druska pagal 26 pavyzdyje aprašytą metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,36 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 498,2 (M+H, 100).

34 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas

4-[(2'-Dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluoranilino gavimas

2-Imidazolkarboksialdehidas (1,00 g) ir dimetilaminas (10 ml 40 % vandeninio tirpalo metanolyje) maišomi kambario temperatūroje N_2 atmosferoje $\frac{1}{2}$ val. Dalimis pridedama NaBH_4 (1,18 g). Sudėjus NaBH_4 , reakcijos mišinys šildomas 56°C temperatūroje 2 val. Į reakcijos mišinį įpilama sotaus NaCl tirpalo, po to ekstrahuojama CH_2Cl_2 . Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukcentravus gaunamas 2-(dimetilaminometil)imidazolas, kuris yra geltona alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,97 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,28 (s, 6H) m.d.

Aukščiau aprašyta alyva ištirpinama DMF (10 ml) ir pridedama KO-t-Bu (10,5 ml 1M tirpalo THF). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje $\frac{1}{2}$ val. Po to jis sulašinamas į 2,4-difluornitrobenzeno (1,14 ml) tirpalą DMF (10 ml). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 2 val. Šis mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir

sukoncentruojamas iki geltonos alyvos. Gauta medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant EtOAc, ir gaunama 1,11 g 2-fluor-4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]nitrobenzeno ir 4-fluor-2-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]nitrobenzeno mišinio (1:5). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 265,2 ($M+H$, 100).

Aukščiau gautas mišinys ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir pridedama 10 % Pd/C (0,15 g). Mišinys padedamas į hidrogenizatorių (276 kPa) 8 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir perplaunama metanoliu. Filtratas sukoncentruojamas. Po to abu regioizomerai atskiriami HPLC metodu (C18 atvirkštinė fazė, eliuuojama 0,05 % TFA H_2O/CH_3CN), ir gaunama 80 mg 4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluoranilino ir 0,48 g 2-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-4-fluoranilino. ESI masių spektras z (sant. intensyvumas) 235,2 ($M+H$, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys pagaminamas iš 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties ir 4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluoranilino kaip TFA druska pagal 26 pavyzdyje aprašytą metodiką. 1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,20-8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,05 (s, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 529,2 ($M+H$, 100).

35 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[2-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolas

2-Metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)anilino gavimas

5-Fluor-2-nitrofenolio (2,03 g) ir 2-metilimidazolo (2,14 g) tirpalas CH_3CN (50 ml) maišomas virinant su grįžtamu šaldytuvu N_2 atmosferoje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuojant 0-10 % $MeOH/CH_2Cl_2$, ir gaunama 2,21 g 5-(2'-

metilimidazol-1-il)-2-nitrofenolio. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 220,1 (M+H, 100).

5-(2'-Metilimidazol-1-il)-2-nitrofenolis (1,16 g) ištirpinamas DMF (30 ml). Į šį tirpalą pridedama K_2CO_3 (0,92 g) ir jodmetano (0,33 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 6 val. Reakcijos mišinys supilamas į 100 ml vandens, ekstrahuojamas EtOAc (4 x 50 ml), džiovinamas $MgSO_4$, ir sukonzentravus gaunama 0,25 g 2-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1-il)nitrobenzeno. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 234,2 (M+H, 100).

2-Metoksi-4-(2'-metilimidazol-1-il)nitrobenzenas (0,25 g) ištirpinamas metanolyje (20 ml) ir pridedama 10 % Pd/C (29,3 mg). Mišinys padedamas į hidrogenizatorių (276 kPa) 4 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą ir perplaunama metanolium. Sukonzentravus filtratą, gaunama 0,27 g norimo junginio. 1H BMR ($CDCl_3$) δ 2,32 (s, 3H, CH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (pl, 2H, NH_2), 6,68 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz, aromatiniai H), 6,72 (m, 2H, aromatiniai H), 6,95 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, imidazolo H), 6,99 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, imidazolo H) m.d. ESI masių spektras z (sant. intensyvumas) 204,2 (M+H, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo gavimas

Šis junginys pagaminamas iš 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties ir 2-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)anilino kaip TFA druska pagal 26 pavyzdyje aprašytą metodiką. 1H BMR (DMSO) δ 2,53 (s, 3H, CH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 7,17 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 7,35 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, aromatinis H), 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 7,60 (s, 1H, pirazolo H), 7,65 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 7,76 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, imidazolo H), 7,87 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, imidazolo H), 7,90 (pl, 1H, NH), 8,11 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, aromatinis H), 10,15 (pl, 1H, CF_3CO_2H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 498,3 (M+H, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82-7,56 (m, 7H), 3,33 (m, 1H), 1,40 (d, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 514,2 (M+H, 100).

37 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80-7,57 (m, 7H), 3,04 (kv, 2H), 1,30 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 500,2 (M+H, 100).

38 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72-7,48 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 3,04 (kv, 2H), 2,73 (kv, 2H), 1,33 (t, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 460,2 (M+H, 100).

39 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 8,02-7,75 (m, 5H), 7,62-7,48 (m,

4H), 7,04 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,30 (s, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 458,3 (M+H, 100).

40 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,28 (d, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,78 (kv, 2H), 1,37 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 471,3 (M+H, 100).

41 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-[(2'-metil)benzimidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,57-7,30 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 2,76 (kv, 2H), 1,31 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 478,2 (M+H, 100).

42 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,64 (m, 5H), 7,50 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,02 (kv, 2H), 2,75 (kv, 2H), 1,30 (tt, 6H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 442,2 (M+H, 100).

43 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2,5-difluorfenil]aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85-7,63 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (pl, 2H), 2,70 (kv, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,26 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 464,2 (M+H, 100).

44 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil)-aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,07 (pl, 2H), 3,77 (t, 4H), 3,14 (t, 4H), 2,70 (kv, 2H), 1,28 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 451,2 (M+H, 100).

45 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-izopropilimidazol-1'-ilfenil)-aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,74 (kv, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,30 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 456,3 (M+H, 100).

46 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,71-7,48 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 2,79 (kv, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 446,2 (M+H, 100).

47 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-amino[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,49 (t, 1H), 7,26 (tt, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 2,71 (kv, 2H), 1,28 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 540,2 (M+Na, 100).

48 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-nitro-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (pl, 2H), 2,71 (kv, 2H), 1,25 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 548,2 (M+H, 100).

49 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 3H), 7,68-7,61

(m, 5H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,74 (kv, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,29 (t, 3H)
m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 428,2 (M+H, 100).

50 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-dimetil-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (acetonas- d_6) δ 9,31 (pl, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,70 (pl, 2H), 3,53 (pl, 4H), 2,73 (kv, 2H), 2,62 (s, 6H), 1,92 (pl, 4H), 1,30 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 488,0 (M+H, 100).

51 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-pirolidino-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO- d_6) δ 9,90 (pl, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,19 (pl, 4H), 2,64 (kv, 2H), 1,78 (m, 8H), 1,24 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 513,9 (M+H, 100).

52 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (CDCl_3) δ 8,35 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,64 (pl, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,76 (kv, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,28 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 463,0 (M+H, 100).

53 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,63-7,44 (m, 5H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,67 (kv, 2H), 1,25 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 542,9 ($\text{M}+\text{Na}$, 100).

54 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[2'-metilsulfonil]fenil]pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,70 (kv, 2H), 1,29 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 525,9 ($\text{M}+\text{Na}$, 100).

55 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2'-metilsulfonil]3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]pirazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78-7,61 (m, 3H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (kv, 2H), 1,28 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 541,9 ($\text{M}+\text{Na}$, 100).

56 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il]aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (CD_3OD) δ 8,51 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 2,83 (kv, 2H), 1,39 (t, 3H) m.d. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 502,0 (M-H, 100).

57 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[5-[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolas

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-tetrazolkarboksilato gavimas

Į 2-fluor-5-nitrobenzonitrilo (5,20 g) suspensiją etanolyje (150 ml) pridedama 5 % Pd/C (1,00 g). Reakcijos mišinys padedamas į hidrogenizatorių (345 kPa) 10 min. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, ir nugarinus filtratą gaunama 4,25 g 5-amino-2-fluorbenzonitrilo. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,75 (pl, 2H, NH_2), 6,83 (m, 2H, aromatiniai H), 6,99 (m, 1H, aromatinis H). GC masių spektras z (santyk. intensyvumas) 137 (M+H, 100).

Į 5-amino-2-fluorbenzonitrilo (3,75 g) ir Et_3N (4,22 ml) tirpalą CH_2Cl_2 (100 ml) per 10 min sulašinamas etilokšalilo chloridas (3,08 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 1,5 val. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (2 x 50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 50 ml), nufiltruojamas per fazes atskiriantį popierių ir nugarinamas. Liekana ištirpinama 20 ml CH_2Cl_2 ir pridedama 100 ml heksano. Tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per savaitgalį. Nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos heksanu, ir išdžiovinus vakuume gaunama 5,43 g 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-oksoacto rūgšties etilo esterio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,44 (t, 3H, $\text{J} = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4,44 (kv, 2H, $\text{J} = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 7,26 (t, 1H, $\text{J} = 3,8$ Hz, aromatinis H), 7,82 (m, 1H, aromatinis H), 8,04 (m, 1H, aromatinis H),

8,97 (pl, 1H, NH). DCI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 237,1 (M+H, 6,6), 254,0 (M+Na, 100).

Trifenilfosfino (10,89 g) tirpalas CCl₄ (100 ml) maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Sudedamas 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-oksoacto rūgšties etilo esteris (4,86 g) CCl₄ (50 ml), ir reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu N₂ atmosferoje 16 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas nugarinamas ir liekana ištirpinama CH₃CN (200 ml). Pridedama natrio azido (1,34 g), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, ir liekana ištirpinama EtOAc (100 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu (2 x 50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 50 ml), džiovinamas MgSO₄ ir nugarinamas. Negryna medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant CH₂Cl₂, ir gaunama 1,85 g norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,50 (kv, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 7,47 (t, 1H, J = 3,8 Hz, aromatinis H), 7,81 (m, 1H, aromatinis H), 7,87 (m, 1H, aromatinis H).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo gavimas

Į [(2'-metilaminosulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]amino (0,23 g) tirpalą bevandeniame CH₂Cl₂ (15 ml) pridedama trimetilaluminio (1,60 ml, 2M heptane). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 15 min. Supilamas etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-tetrazolkarboksilato (0,20 g) tirpalas bevandeniame CH₂Cl₂ (10 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N₂ atmosferoje 16 val. Reakcijos mišinys skaldomas 5 ml 1N HCl, ir praskiedžiama CH₂Cl₂ (30 ml). Organinis tirpalas plaunamas vandeniu (2 x 25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 25 ml), nufiltruojamas per fazes atskiriantį popierių, ir nugarinus gaunama 0,21 g 1-(3'-ciano-4'-fluorfenil)-5-[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 479,1 (M-H, 100).

Į acetono oksimo (59,3 mg) tirpalą 5 ml bevandenio DMF pridedama kalio tret-butoksido (1,20 ml, 1M THF), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 15 min. Supilamas 1-(3'-ciano-4'-fluorfenil)-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1'1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo (0,19 g) tirpalas 10 ml bevandenio DMF, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 16 val. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu NH_4Cl , supilamas į 50 ml vandens ir ekstrahuojamas EtOAc (3x50 ml). Sumaišyti organiniai tirpalai plaunami vandeniu (2 x 25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 25 ml), džiovinami $MgSO_4$ ir nugarinamas tirpiklis. Negryna medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 2 % MeOH CH_2Cl_2 , ir gaunama 0,10 g baltos kietos medžiagos. Į šios medžiagos (0,10 g) suspensiją 10 ml EtOH pridedama 4 ml 18 % vandeninės HCl. Tirpalas maišomas 80 °C temperatūroje N_2 atmosferoje 1 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus vakuumu gaunama 71,7 mg 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1'1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo. 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 2,93 (s, 3H, CH_3), 6,66 (pl, 2H, NH_2), 7,25 (d, 1H, J = 9,8 Hz, aromatinis H), 7,77 (t, 1H, J = 6,2 Hz, aromatinis H), 7,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz, aromatinis H), 8,09 (d, 1H, J = 6,6 Hz, aromatinis H), 8,20 (s, 1H, aromatinis H), 11,26 (s, 1H, NH). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 492,1 (M-H, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1'1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolas (58,2 mg) ištirpinamas 20 ml MeOH ir supilamas metansulfonrūgšties (1,18 ml, 0,1 M THF) tirpalas. Reakcijos mišinys pamaišomas kambario temperatūroje N_2 atmosferoje 2 val. ir nugarinamas. Liekana ištirpinama vandenyje, ir nugarinus gaunama 55,6 g norimo junginio, kuris yra metansulfonrūgšties druska. 1H BMR ($DMSO-d_6$) δ 2,37 (s, 3H, CH_3SO_3H), 2,93 (s, 3H, CH_3), 7,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz, aromatinis H), 7,40 (d, 1H, J = 9,2 Hz, aromatinis H), 7,42 (d, 1H, J = 11,1 Hz, aromatinis H), 7,72 (m, 3H, aromatiniai H), 7,78 (m, 1H, aromatinis H), 7,89 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,0 Hz, aromatinis H), 8,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz, aromatinis H), 8,21 (d, 1H, J = 1,9 Hz, aromatinis H), 11,27 (s, 1H, CH_3SO_3H). APCI masių spektras z 494,1 (M+H). DSGMS (Q-TOF) išskaičiuota 494,104677, rasta 494,105900.

58 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]-aminokarbonil]tetrazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ 6,65 (pl, 2H, NH_2), 7,62 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, aromatiniai H), 7,70 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 7,75 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 7,86 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, imidazolo H), 7,93 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, imidazolo H), 8,00 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, aromatiniai H), 8,19 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 11,72 (s, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 402,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

59 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]tetrazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ 6,65 (pl, 2H, NH_2), 7,27 (pl, 2H, NH_2), 7,30 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, aromatinis H), 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromatiniai H), 7,59 (m, 2H, aromatiniai H), 7,71 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, aromatinis H), 7,77 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromatinis H), 7,90 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,20 (s, 1H, aromatinis H), 11,49 (s, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 474,9 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

60 pavyzdys**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)-aminokarbonil]tetrazolas**

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR (DMSO-d_6) δ 1,83 (m, 4H, CH_2), 3,39 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, CH_2), 3,45 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, CH_2), 6,65 (pl, 2H, NH_2), 7,39 (d, 1H, $J = 8,5$

Hz, aromatinis H), 7,47 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz, aromatinis H), 7,70 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromatinis H), 7,86 (dd, 2H, $J = 9,2$ Hz, $J = 1,8$ Hz, aromatiniai H), 8,20 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, aromatinis H), 11,25 (s, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 436,8 ($M+H$, 100). DSGMS (Q-TOF) išskaičiuota 437,148590, rasta 437,149700.

61 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-(N-pirolidino)-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]tetrazolas

Šis junginys pagaminamas kaip TFA druska pagal analogišką metodiką. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,84 (m, 8H, CH_2), 3,17 (m, 4H, CH_2), 3,41 (m, 4H, CH_2), 6,95 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, aromatinis H), 7,02 (s, 1H, aromatinis H), 7,46 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromatinis H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromatiniai H), 7,86 (dd, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, aromatiniai H), 8,20 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 10,69 (s, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 488,1 ($M+H$, 100).

62 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo trifluoracetatas

Etilo 1-(izochinol-7'-il)-5-tetrazolkarboksilato gavimas

7-Aminoizochinolinas (4,81 g, 33,4 mmol) (*J. Chem. Soc.* **1951**, 2851) ištirpinamas 100 ml dichlormetano azoto atmosferoje. Į šį izochinolino tirpalą pridedama trietilamino (5,60 ml, 40,2 mmol, 1,2 ekv.). Per 30 min. sulašinamas etiloksalilo chloridas (4,10 ml, 36,7 mmol, 1,1 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas 60 min. kambario temperatūroje. Tirpalas praskiedžiamas 100 ml dichlormetano, plaunamas vandeniu (2 x 50 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 50 ml), nufiltruojamas per fazes atskiriantį popierių, ir nugarinus gaunama gelsva kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga ištirpinama 50 ml dichlormetano ir pridedama heksanų (100 ml). Gautos nuosėdos

nufiltruojamos, ir išdžiovinus vakuume gaunamas [(izochinol-7'-il)amino]oksoacto rūgšties etilo esteris, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (7,60 g, 93 % išeiga). ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,47 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 4,47 (kv, 2H, OCH_2CH_3), 7,63 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, aromatinis H), 7,78 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, aromatinis H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,50 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, aromatinis H), 8,52 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, aromatinis H), 9,13 (pl, 1H, NH), 9,27 (s, 1H, aromatinis H). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 244,25.

Trifenilfosfino (17,65 g, 67,3 mmol, 2 ekv.) tirpalas 500 ml anglies tetrachlorido maišomas 0 °C temperatūroje 60 min. Pridedama [(izochinol-7'-il)amino]oksoacto rūgšties etilo esterio (8,15 g, 33,4 mmol) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir nufiltruojamos nuosėdos. Filtratas nugarinamas iki sausos liekanos ir liekana ištirpinama 125 ml acetonitrilo. Pridedama natrio azido (2,17 g, 33,4 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Tirpiklis nugarinamas, ir gauta liekana ištirpinama 200 ml etilacetato. Šis etilacetatinis tirpalas plaunamas vandeniu (2 x 100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 50 ml), džiovinamas magnio sulfatu ir nugarinamas. Negryna medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 1:1 etilacetatu/heksanais, ir gaunamas norimas junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (3,85 g, 43 % išeiga). ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz, OCH_2CH_3), 4,39 (kv, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 7,98 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, aromatinis H), 8,07 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 8,24 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, aromatinis H), 8,55 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, aromatinis H), 8,69 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, aromatinis H), 9,47 (s, 1H, aromatinis H). $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ 269,26.

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-5-[[[(2'-aminosulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo trifluoracetato gavimas

[(2'-tret-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)amino (0,40 g, 1,24 mmol) tirpalą 15 ml bevandenio dichlormetano azoto atmosferoje pridedama trimetilaliuminio (3,00 ml, 6,00 mmol, 2M heptane). Tirpalas maišomas 15 min. kambario temperatūroje. Lėtai supilamas etilo 1-(izochinol-7'-il)-5-tetrazolkarboksilato (0,35 g, 1,30 mmol) tirpalas 15 ml bevandenio

dichlormetano, ir reakcijos mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys skaldomas 5 ml 1N vandenilio chlorido rūgštis ir praskiedžiamas 20 ml dichlormetano. Atskiriamos fazės, ir dichlormetano fazė plaunama vandeniu (2 x 20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 20 ml), džiovinama magnio sulfatu ir nugarinama. Negryna medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 0-30 % etilacetatu dichlormetane, ir gaunamas 1-(izochinol-7'-il)-5-[(2'-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]tetrazolas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (0,23 g, 33 % išeiga). ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H, tret-butilas), 7,29 (d, 3H, $J = 1,6$ Hz, aromatiniai H), 7,42 (dd, 1H, $J = 11,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, aromatinis H), 7,52 (td, 1H, $J = 4,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, aromatinis H), 7,56 (td, 1H, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 7,81 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, aromatinis H), 7,89 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 8,07 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,16 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 8,31 (pl, 1H, NH), 8,34 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromatinis H), 8,72 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, aromatinis H), 9,42 (s, 1H, aromatinis H), 9,47 (pl, 1H, NH). MS(ES⁺): 546,3 (M+H)⁺. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ 545,57.

1-(Izochinol-7'-il)-5-[(2'-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]tetrazolas (0,12 g, 0,220 mmol) ištirpinamas 50 ml dichlormetano. Pridedama meta-chlorperbenzenkarboksirūgštis (≥ 60 %) (90,1 mg, 0,313 mmol, 1,4 ekv.), ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Tirpalas supilamas į 20 ml sotaus natrio rūgščiojo karbonato. Fazės atskiriamos, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu (2 x 25 ml). Sumaišyti organiniai tirpalai plaunami vandeniu (2 x 20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (1 x 25 ml), nufiltruojami per fazes atskiriantį popierių, ir nugarinus gaunamas N-oksidas, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga. MS (ES⁺): 584,2 (M+Na)⁺. Šis N-oksidas ištirpinamas 10 ml bevandenio piridino ir pridedama tozichlorido (63,3 mg, 0,332 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Šis reakcijos mišinys supilamas ant susmulkinto ledo ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai tirpalai plaunami sočiu NaCl tirpalu (1 x 50 ml), džiovinami magnio sulfatu, ir nugarinus gaunama geltona putų pavidalo liekana. Ši liekana

ištirpinama 20 ml dichlormetano ir nugarinus gaunamas 1-aminoizochinolino produktas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (0,07 g, 57 % išeiga). ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,06 (s, 9H, tret-butilas), 4,01 (pl, 1H, NH), 5,42 (pl, 2H, NH_2), 7,13 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, aromatinis H), 7,26 (m, 2H, aromatiniai H), 7,38 (dd, 1H, $J = 11,4$ Hz, $J = 1,8$ Hz, aromatinis H), 7,50 (td, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 7,58 (td, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, aromatinis H), 7,78 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, aromatinis H), 7,88 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,05 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, aromatinis H), 8,16 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, aromatinis H), 8,18 (s, 1H, aromatinis H), 8,30 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, aromatinis H). MS(ES $^+$): 561,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}$ 560,59.

Šis 1-aminoizochinolinas ištirpinamas 5 ml trifluoracto rūgšties ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 90 min. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama acetonitrile ir gryninama HPLC metodu (C18 atvirkštinė fazė, eliuuojama acetonitrilu ir vandeniu su 0,05 % trifluoracto rūgšties). Nugarinus tirpiklius, gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (45,4 mg, 59 % išeiga). ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromatinis H), 7,34 (d, 3H, $J = 6,9$ aromatinis H), 7,44 (pl, 1H, NH), 7,62 (m, 4H, aromatiniai H), 7,82 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, aromatinis H), 8,02 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, aromatinis H), 8,18 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromatinis H), 8,96 (pl, 1H, NH), 11,38 (pl, 1H, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). DSGMS(ES $^+$) išskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 505,1206; rasta 505,1221.

63 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il]aminokarbonil]tetrazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas kaip metansulfonatas pagal analogišką metodiką. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,94 (s, 3H, CH_3), 7,26 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz, aromatinis H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,7$ aromatinis H), 7,42 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, aromatiniai H), 7,65 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, aromatinis H), 7,72 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, aromatinis H), 7,77 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, aromatinis H), 8,08 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, aromatinis H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, aromatinis H), 8,32 (dd,

^1H , $J = 5,8 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, aromatinis H), 8,98 (pl, 1H, NH), 11,42 (pl, 1H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$). MS(APCI) 504,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. DSGMS (Q-TOF) išskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 504,125413; rasta 504,124200.

64 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il)aminokarbonil]pirazolas

11 pavyzdyje gauta pirazolkarboksirūgštis kopuliuojama su amino-2'-t-butilaminosulfonilfenil-pirimidin-2-ilu pagal standartinę chloranhidridų metodiką ir gaunamas kopuliuotas pirimidilamidinis pirmtakas. Šis junginys veikiamas acetono oksimu (NaH/DMF), po to atliekama rūgštinė hidrolizė kaip 11 pavyzdyje, ir gaunamas benzizoksazolo darinys. Atskėlus tret-butilo grupę veikiant TFA (1 ml) 100 °C temperatūroje, po to išgryninus atvirkštinių fazių preparatine HPLC (acetonitrilas/vanduo: 2% TFA) ir liofilizavus, gaunamas norimas junginys, kuris yra bespalviai kristalai. ESI masių spektras m/z (santyk. intensyvumas) 545 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

65 pavyzdys

1-(1'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-metilimidazol-1''-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo TFA druska

Į perplautą THF (3 x 5 ml) NaH (4,8 g, 120 mmol) suspensiją THF (100 ml) 0 °C temperatūroje supilamas 1-fluor-4-nitrobenzeno (14,1 g, 100 mmol) ir 2-metilimidazolo (8,2 g, 100 mmol) tirpalas THF (50 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Į šį mišinį pridedama EtOAc (200 ml) ir vandens (100 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 , ir sukonzentravus gaunamas negrynas nitro-junginys. Šio tarpinio nitro-junginio tirpalas MeOH (200 ml) veikiamas dujiniu vandeniliu iš baliono, pridėjus 5 % Pd ant anglies (1,5 g), kambario temperatūroje 24 val. Mišinys nufiltruojamas, ir sukonzentravus filtratą gaunamas 4-(2'-metilimidazol-1'-

il)anilinas (16,5 g, 95,4 % per dvi stadijas), kuris yra gelsva kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,05 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,85 (pl, 2H), 2,31 (s, 3H); MS(Cl) m/z 174 ($M+H$, 100).

Į 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (2 g, 6,39 mmol) tirpalą CH_3CN (30 ml) pridedama SOCl_2 (5,1 g, 42,8 mmol), ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Mišinys sukonzentruojamas garintuvu, ir liekana ištirpinama MeOH (20 ml). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 min., po to sukonzentruojamas ir gryninamas chromatografuojant per silikagelį eliuuojant CH_2Cl_2 ; gaunamas 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris (1,93 g, 92 %). ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,78 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H); ^{19}F BMR (CDCl_3) δ -63,01, -104,60; MS(Cl) m/z 331 ($M+\text{NH}_4$, 100).

Į acetono oksimo (0,67 g, 9,2 mmol) tirpalą DMF (20 ml) pridedama kalio tret-butoksido (1,0 M THF, 9,2 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min. Į šį mišinį supilamas 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esterio (1,92 g, 6,15 mmol) tirpalas DMF (20 ml), gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val., po to skaldomas vandeniu (10 ml). Šis mišinys ekstrahuojamas EtOAc (100 ml), EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5), džiovinamas MgSO_4 , koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuojant 80 % CH_2Cl_2 heksane, gaunamas 1-(4'-izopropilidenaminoksii-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris (1,53 g, 68 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F BMR (CDCl_3) δ -62,88; MS(ES+) m/z 367 ($M+H$, 100).

Į 1-(4'-izopropilidenaminoksii-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esterio (1,53 g, 4,18 mmol) tirpalą MeOH (13 ml) ir CH_2Cl_2 (6 ml) pridedama 18 % HCl (13 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., po to sukonzentruojamas pašalinant organinius tirpiklius,

Gautas vandeninis tirpalas neutralizuojamas 2N NaOH iki pH 7 ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 , ir sukcentravus gaunamas 1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esteris (1,32 g, 96 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,79 (s, 3H); ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -64,36; MS(ES+) m/z 327 (M+H, 100).

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties metilo esterio (260 mg, 0,8 mmol) tirpalas THF (10 ml) veikiamas 2N NaOH (10 ml) kambario temperatūrpje 16 val. Mišinys parūgštinamas konc. HCl iki pH 3 ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , ir sukcentravus gaunama 1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgštis (240 mg, 96 %). ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H); ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -64,32; MS(ES+) m/z 311 (M+H, 100).

[1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (240 mg, 0,77 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama 4-(2'-metilimidazol-1'-il)anilino (133 mg, 0,77 mmol), DMAP (99,5 mg, 0,79 mmol) ir PyBrop (372 mg, 0,79 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 16 val., ir skaldomas EtOAc (100 ml) ir vandeniui (20 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas 1N HCl (10 ml), 1N NaOH (10 ml), vandeniui (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 3), džiovinamas MgSO_4 ir koncentruojamas. Liekana gryninama HPLC metodu ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0,05$ % TFA), ir gaunamas norimas junginys (281 mg, 63 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,97 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C BMR (CD_3OD) δ 163,74, 160,46, 158,79, 146,51, 141,45, 140,03, 135,89, 131,89, 129,10, 127,59, 124,51, 122,77, 122,39 (TFA- CF_3), 120,04, 119,62, 118,22, 110,87, 108,24, 11,29; ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -64,21, -77,51 (TFA); MS(ES+) m/z 468,2 (M+H, 100); DSGMS: išskaičiuota 468,1396; rasta 468,1381; analizė ($\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_2\text{F}_3+1,33$ TFA+0,11HCl+1,4 H_2O): C, H, N, F, Cl.

66 pavyzdys

1-(1'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-metilimidazol-1''-il)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo TFA druska

Į 4-brom-2-fluoranilino (13,2 g, 100 mmol) tirpalą THF (100 ml) 0 °C temperatūroje per 30 min. lėtai pridedama $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M THF, 200 ml). Kai gautas tirpalas sušyla iki kambario temperatūros, lėtai supilamas di-tret-butildikarbonato (21,8 g, 100 mmol) tirpalas THF (50 ml), pamaišoma 15 min. ir nufiltruojama per silikagelio sluoksnį. Sukoncentravus filtratą ir perkristalinus iš heksano, gaunamas 4-brom-2-fluor-1-tret-butoksikarbonilanilinas (27,7 g, 95 %). ^1H BMR (CDCl_3) δ 8,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,66 (pl, 1H), 1,52 (s, 9H); ^{19}F BMR (CDCl_3) δ -130,42; MS(ES+) m/z 290/292 (M+H, 100).

Į 4-brom-2-fluor-1-tret-butoksikarbonilanilino (2,9 g, 10 mmol) tirpalą THF (20 ml) -78 °C temperatūroje lėtai pridedama $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 10 mL). Pamaišius tirpalą šioje temperatūroje 30 min., pridedama $\text{B}(\text{OMe})_3$ (4,68 g, 45 mmol), ir gautas mišinys per 2 val. sušildomas iki kambario temperatūros. Mišinys sukonzentruojamas, liekana ištirpinama EtOAc (150 ml) ir vandenyje (50 ml), parūgštinama 1N HCl iki pH 4 ir nufiltruojama per celito sluoksnį. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 , koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant tirpiklių gradientu (nuo CH_2Cl_2 iki EtOAc), gaunama 3-fluor-4-tret-butoksikarbonilamino-fenilboro rūgštis (1,45 g, 56,9 %), kuri yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H). ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -132,66; MS(ES-) m/z 254 (M-H, 100).

Į 3-fluor-4-tret-butoksikarbonilamino-fenilboro rūgštis (1,1 g, 4,35 mmol) tirpalą THF (10 ml) pridedama 2-metilimidazolo (0,36 g, 4,33 mmol), piridino (3,4 g, 43 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,79 g, 4,33 mmol) ir 4Å molekulinį tinklėlių. Pamaišius kambario temperatūroje 16 val., gautas mišinys praskiedžiamas EtOAc (100 ml) ir nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį.

Filtratas sukonzentruojamas ir veikiamas 3M HCl EtOAc (10 ml) kambario temperatūroje 1 val., po to pridedama vandens (20 ml). Vandėninis sluoksnis neutralizuojamas 1N NaOH iki pH 8 ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunamas 2-fluor-4-(2'-metilimidazol-1'-il)anilinas (0,4 g, 48,5 % per abi stadijas). ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,25 (dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H); ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -135,71; MS(ES+) m/z 192 (M+H, 100).

I 1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (130 mg, 0,42 mmol) tirpalą DMF (15 ml) pridedama 2-fluor-4-(2'-metilimidazol-1'-il)anilino (80 mg, 0,42 mmol), diizopropiletilamino (0,2 ml), PyBrop (194 mg, 0,42 mmol) ir 4Å molekulinų tinklelių. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. ir 75 °C temperatūroje 16 val., ir pridedama EtOAc (100 ml). Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, filtratas plaunamas 1N HCl (5 ml x 3), 1N NaOH (5 ml x 2), vandėniu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (5 ml x 4), džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama chromatografuojant per TLC silikagelio plokšteles, eliuuojant 10 % MeOH EtOAc, po to dar gryninama HPLC metodu (CH_3CN - H_2O -0,05 % TFA), ir gaunamas norimas junginys (75 mg, 37 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 8,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); ^{13}C BMR (CD_3OD) δ 163,76, 160,43, 159,05, 157,17, 154,67, 146,80, 143,78, 139,61, 135,74, 129,10, 127,30, 124,48, 123,35, 121,03, 120,08, 119,77, 118,23, 115,47, 115,23, 110,92, 108,65, 11,33; ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -64,21, -77,62 (TFA), -121,45; MS(ES+) m/z 486,2 (M+H, 100); analizė ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2\text{F}_4 + 1,3\text{TFA} + 1\text{H}_2\text{O}$): C, H, N, F.

67 pavyzdys

1-(1'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4'-[(1''-metilimidazol-2''-il)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo TFA druska

Į 1N-metilimidazolo (1,64 g, 20 mmol) tirpalą THF (40 ml) -78 °C temperatūroje pridedama nBuLi (2,5 M, 9,6 ml), ir gautas tirpalas maišomas -78 °C temperatūroje 30 min. Pridėjus Bu₃SnCl (7,18 g, 22 mmol), gautas mišinys lėtai sušildomas iki kambario temperatūros per 2 val. ir maišomas dar 16 val. Šis tirpalas (15 ml) suplomas į 4-brom-2-fluor-1-tret-butoksikarbonilaniliną (0,58 g, 2 mmol) ir Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0,08 mmol), gautas mišinys degazuojamas ir prileidžiama azoto tris kartus. Šis mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 18 val., ir atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Pridėjus sotaus KF (10 ml), gautas mišinys maišomas 1 val. ir nufiltruojamas per celito sluoksnį. Filtratas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas ir išgryninus liekaną chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą EtOAc, gaunamas 2-fluor-4-(1'-metilimidazol-2'-il)-1-tret-butoksikarbonilanilinas (0,35 g, 60 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ¹H BMR (CDCl₃) δ 8,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 12,1 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (pl, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); ¹⁹F BMR (CDCl₃) δ -132,59; MS(ES+) m/z 292,2 (M+H, 100).

Į 2-fluor-4-(1'-metilimidazol-2'-il)-1-tret-butoksikarbonilanilino (0,33 g, 1,13 mmol) tirpalą EtOAc (10 ml) pridedama 3M HCl (5 ml), ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 30 min. Šis tirpalas atšaldomas iki 0 °C, neutralizuojamas 50 % NaOH iki pH 8 ir ekstrahuojamas EtOAc (50 ml x 3). EtOAc sluoksnis koncentruojamas, liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 5 % MeOH EtOAc, ir gaunamas 2-fluor-4-(1'-metilimidazol-2'-il)anilinas (0,18 g, 83 %). ¹H BMR (CD₃OD) δ 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 11,8 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); ¹⁹F BMR (CD₃OD) δ -136,77 (dd, J = 90,1 Hz, J = 9,1 Hz); MS(ES+) m/z 192 (M+H, 100).

Į 1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (30 mg, 0,096 mmol) tirpalą DMF (2 ml) pridedama 2-fluor-4-(1'-metilimidazol-

2'-il)anilino (20,4 mg, 0,106 mmol), diizopropiletilamino (0,2 ml) ir PyBrop (49,4 mg, 0,106 mmol). Gautas mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 16 val. ir skaldomas EtOAc (75 ml) ir vandeniu (5 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas 1N HCl (5 ml), 1N NaOH (5 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (5 ml x 4), džiovinamas MgSO₄ ir koncentruojamas. Liekana gryninama chromatografuojant per TLC silikagelio plokštes, eliuuojant 10 % MeOH EtOAc, po to dar gryninama HPLC metodu (CH₃CN-H₂O-0,05 % TFA), ir gaunamas norimas junginys (19 mg, 40,8 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ¹H BMR (CD₃OD) δ 8,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,2 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,3 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H); ¹³C BMR (CD₃OD) δ 163,78, 160,43, 159,02, 156,71, 154,22, 144,84, 143,78 (CF₃), 139,64, 135,73, 129,09, 127,05, 126,51, 126,08, 120,52, 120,08, 118,23, 117,99, 110,93, 108,71, 36,16; ¹⁹F BMR (CD₃OD) δ -64,21, -77,58 (TFA), -123,46; MS(ES+) m/z 486,2 (M+H, 100).

68 pavyzdys

1-(1'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-aminoimidazol-1''-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo TFA druska

Į 2-aminoimidazolo sulfato (2,24 g, 17 mmol) tirpalą DMF (30 ml) pridedama 4-brom-1-nitrobenzeno (3,4 g, 17 mmol), K₂CO₃ (4,69 g, 34 mmol) ir 18-kraun-6 (50 mg), ir gautas mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 16 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas EtOAc (150 ml) ir vandeniu (50 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (20 ml x 5), džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentravus gaunamas 4-(2'-amino-imidazol-1'-il)nitrobenzenas (3,23 g, 98 %). ¹H BMR (CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H); MS(ES+) m/z 205 (M+H, 100).

4-(2'-Aminō-imidazol-1'-il)nitrobenzeno (0,5 g, 2,45 mmol) tirpalas metanolyje (15 ml) veikiamas vandeniliu iš baliono, esant 5 % Pd ant anglies

(70 mg), kambario temperatūroje 16 val., po to nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą gaunamas 4-(2'-aminoimidazol-1'-il)anilinas (0,35 g, 82 %). ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,08 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,77 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); MS(ES+) m/z 175 ($M+H$, 100).

Į 1-(3'-aminobenzizoksazol-5-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (110 mg, 0,35 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama tik ką pagaminto 4-(2'-aminoimidazol-1'-il)anilino (110 mg, 0,63 mmol), $i\text{PrNEt}_2$ (1 ml) ir PyBrop (260 mg, 0,56 mmol) ir 4A molekulinį tinklę. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. ir skaldomas EtOAc (100 ml). Mišinys nufiltruojamas, o filtratas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (5 ml x 5) ir 1N HCl (10 ml x 3). Sumaišyti HCl sluoksniai neutralizuojami 50 % NaOH iki pH 14 ir ekstrahuojami EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 , koncentruojama, ir išgryninus HPLC metodu ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0,05$ % TFA) gaunamas norimas junginys (81 mg, 50 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2H); ^{19}F BMR (CD_3OD) δ -64,23, -77,76 (TFA); MS(ES+) m/z 469 ($M+H$, 100).

69 pavyzdys

1-(1'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-N,N-dimetilaminofenil)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo TFA druska

Į 2-formilfenilboro rūgšties (5 g, 33,3 mmol) tirpalą THF (80 ml) pridedama 4-brom-2-fluoranilino (4,2 g, 22,2 mmol) ir Na_2CO_3 (2M, 80 ml), po to 10 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Pridėjus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,54 g, 1,33 mmol), gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 4 val. THF sluoksnis atskiriamas, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį, perplaunama THF, ir gaunama 80 ml 4-(2'-formilfenil)-2-fluoranilino tirpalo THF. MS(Cl) m/z 233 ($M+\text{NH}_4$, 100 %). Į filtratą (15 ml iš bendro 80 ml kiekio) pridedama $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (0,68 g, 8,33 mmol), ir gautas mišinys virinamas su

grįžtamam šaldytuvui 2 val. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir į jį pridedama MeOH (5 ml), po to NaBH₄ (0,32 g, 8,33 mmol). Pamaišius 50 °C temperatūroje 1 val., mišinys vėl atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir pilama 1N HCl iki pH 1. Vandeninis sluoksnis atskiriamas, neutralizuojamas 50 % NaOH iki pH 12 ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant EtOAc, gaunamas 4-(2'-N,N-dimetilaminometilfenil)-2-fluoranilinas (0,89 g, 87,5 %). ¹H BMR (CDCl₃) δ 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 12,1 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (pl, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,17 (s, 6H); ¹⁹F BMR (CDCl₃) δ -136,19; MS(ES+) m/z 245,2 (M+H, 100).

Į 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties (0,299 g, 1 mmol) tirpalą CH₃CN (20 ml) pridedama SOCl₂ (0,74 g, 6 mmol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to sukcentruojamas. Į likusį tirpalą THF (25 ml) pridedama 4-(2'-N,N-dimetilaminometilfenil)-2-fluoranilino (0,29 g, 1,19 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (1 ml). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 16 val. ir skaldomas EtOAc (100 ml) ir 1N HCl (50 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 1N NaOH (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄, koncentruojamas ir išgryninus chromatografuojant per TLC plokšteles, eliuuojant 10 % MeOH CH₂Cl₂, gaunamas 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-N,N-dimetilamino-fenil)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolas (0,31 g, 59 %). ¹H BMR (CDCl₃) δ 8,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (pl, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,19 (s, 6H); ¹⁹F BMR (CDCl₃) δ -62,85, -104,83, -135,2; MS(ES+) m/z 526,3 (M+H, 100).

Į acetono oksimo (0,129 g, 1,77 mmol) tirpalą DMF (5 ml) pridedama kalio tret-butoksido (1,0 M THF, 1,77 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min. Į šį mišinį supilamas 1-(4'-fluor-3'-cianofenil)-3-trifluormetil-5-[4'-[(2''-N,N-dimetilamino-fenil)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]-pirazolo (0,31 g, 0,59 mmol) tirpalas DMF (5 ml), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val., po to skaldomas vandeniu (10 ml). Mišinys

ekstrahuojamas EtOAc (100 ml), EtOAc sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (10 ml x 5), džiovinamas MgSO₄ ir sukonzentruojamas iki liekanos. Ši liekana veikiama 4M HCl dioksane (10 ml) virinant su grįžtamu šaldytuvu 2 val. ir koncentruojama. Gauta liekana ištirpinama EtOAc ir vandenyje, ir EtOAc sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄, koncentruojamas, ir išgryninus chromatografuojant per TLC silikagelio plokštes, eliuuojant 5 % MeOH CH₂Cl₂, o po to dar HPLC metodu (CH₃CN-H₂O-0,05 % TFA), gaunamas norimas junginys (37 mg, 11 % per abi stadijas), kuris yra balta kieta medžiaga. ¹H BMR (CD₃OD) δ 7,99 (dd, J = 2,2 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 11,2 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,63 (s, 6H); ¹³C BMR (CD₃OD) δ 162,33, 159,00, 142,07, 138,89, 138,40, 134,41, 130,78, 130,47, 129,96, 128,80, 127,76, 127,32, 125,99, 125,40, 124,24, 124,11, 118,73, 116,92, 116,80, 116,71, 109,43, 106,93, 57,68, 41,77; ¹⁹F BMR (CD₃OD) δ -64,20, -77,57 (TFA), -123,93; MS(ES+) m/z 539,2 (M+H, 100).

70 pavyzdys

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilatas

Etilo 4-(2-furil)-2,4-dioksobutirato gavimas

Į natrio hidrido (5,4 g, 60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 136 ml, mineralinė alyva buvo pašalinta du kartus perplaunant heksanais) suspensiją 100 ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje pridedama dietiloksalato (12,3 ml, 91 mmol). Į šį mišinį pridedama 2-acetilfurano (5,0 g, 45 mmol) ištirpinto 25 ml tetrahidrofurano. Gautas mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, po to lėtai pilama 10 % HCl, kol tirpalas pasidaro rūgštus. Tetrahidrofuranas nugarinamas vakuume, o liekana ištirpinama etilacetate. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas

(MgSO₄), ir sukonzentravus gaunama 5,5 g (58 %) norimo junginio, kuris naudojamas be papildomo gryninimo.

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 4-(2-furil)-2,4-dioksobutirata (3,5 g, 16,7 mmol) 50 ml ledinės acto rūgšties pridedama 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chlorido (6,3 g, 16,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 4 val. Mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir acto rūgštis nugarinama vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana gryninama perkristalinant iš heksano/etilacetato, ir gaunama 2,5 g (46 %) norimo junginio MSGMS (ES+): 326,1 (M+H)⁺.

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-3-karboksilat-5-karboksirūgšties gavimas

Į etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-3-karboksilato (1,30 g, 4,0 mmol) tirpalą 8:8:12 anglies tetrachloride/acetonitrile/vandenyje pridedama natrio perjodato (3,85 g, 18 mmol) ir rutenio(III) chlorido monohidrato (20 mg, 0,09 mmol). Gautas bifazinis reakcijos mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcija stabdoma 10 % vandenine HCl ir praskiedžiama etilacetatu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama 1:1 heksanuose/etilacetate ir ekstrahuojama sočiu vandeniniu Na₂CO₃ (2 kartus). Sumaišyti vandeniniai ekstraktai parūgštinami ir ekstrahuojami etilacetatu. Etilacetatiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO₄) ir sukonzentravus gaunama 0,70 g (58 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (AP+): 304,1 (M+H)⁺.

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-3-karboksilat-5-karboksirūgšties (0,44 g, 1,45 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,19 ml, 2,18 mmol) ir 2 lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml metileno chlorido ir į ją pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,53 g, 4,35 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 10 min., po to pridedama (2'-tret-butilaminosulfonil-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, ir organinis tirpalas plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnelį ir sukonzentravus gaunama 0,35 g (45 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (ES-): 606,1 (M-H)⁺.

Etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į acetono oksimo (40 mg, 0,52 mmol) tirpalą 2 ml DMF kambario temperatūroje pridedama kalio tret-butoksido (1,2 ml 1,0 M tirpalo tetrahidrofurane, 1,2 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., po to pridedama etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (243 mg, 0,40 mmol) tirpalas 3 ml DMF. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus vandeninio amonio chlorido, ir organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 2:1 heksanais/etilacetatu), ir gaunama 0,12 g (57 %) norimo junginio. MSGMS (AP-): 658,9 (M-H)⁺.

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-tret-butilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,14 g, 0,21 mmol) tirpalą 5 ml absoliutaus etanolio pridedama 4 ml 6N HCl. Reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgštis ir maišoma 80 °C temperatūroje 30 min. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, sukongcentruojamas, liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 34 mg (29 %) 70 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (AP+): 658,9 (M+H)⁺.

71 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgštis

Į etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,20 g, 0,32 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 metanolio/vandens pridedama kalio hidroksido (20 mg, 0,35 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 (MgSO₄) ir koncentruojamas. Dalis liekanos (25 mg) ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgštis ir maišoma 80 °C temperatūroje 30 min. Reakcijos mišinys atšaldomas, sukongcentruojamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 10 mg (40 %) 71 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 537,2 (M+H)⁺.

72 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksamidas

Į 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties (0,15 g, 0,25 mmol) tirpalą 50 ml acetonitrilo 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,05 ml, mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,03 ml, mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama metanolinio amoniako (0,50 ml 2,0 M amoniako tirpalo metanolyje, mmol). Reakcijos mišinys maišomas sušildant iki kambario temperatūros 18 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana praskiedžiama etilacetatu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Dalis liekanos (25 mg) ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties ir maišoma 80 °C temperatūroje 30 min. Reakcijos mišinys atšaldomas, sukongcentruojamas ir liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 12 mg (50 %) 72 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 536,2 (M+H)⁺.

73 pavyzdys

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilatas

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-pirazol-3-karboksilat-5-karboksirūgšties (4,55 g, 15 mmol) tirpalą 100 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (2,0 ml, 22,5 mmol) ir 2 lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 100 ml metileno chlorido ir tada pridedama 4-dimetilaminopiridino (5,5 g, 45 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min., po to pridedama 2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-

il)amino hidrochlorido (4,52 g, 15 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, ir organinis tirpalas plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 3:1 heksanu/etilacetatu) ir gaunama 1,55 g (18 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (AP+): 551,2 (M+H)⁺.

Etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į acetono oksimo (0,26 g, 3,6 mmol) tirpalą 20 ml DMF kambario temperatūroje pridedama kalio tret-butoksido (8,3 ml 1,0 M tirpalo tetrahidrofurane, 8,3 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., po to pridedama etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (1,53 g, 2,77 mmol) tirpalo 10 ml DMF. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus vandeninio amonio chlorido, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuuojama 2:1 heksanais/etilacetatu) ir gaunama 1,28 g (77 %) norimo junginio. MSGMS (ES-): 602,2 (M-H)⁻.

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (1,3 g, 2,1 mmol) tirpalą 40 ml absoliutaus etanolio pridedama 40 ml 6N HCl. Reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas. Dalis liekanos (100 mg) gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA

gradientu), liofilizuojama ir gaunama 30 mg 73 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES+): 564,2 (M+H)⁺.

74 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgštis

Į etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato (0,43 g, 0,76 mmol) tirpalą 20 ml 1:1 metanolio/vandens pridedama kalio hidroksido (50 mg, 0,84 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 (MgSO₄) ir koncentruojamas. Dalis liekanos (25 mg) gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 10 mg 74 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 534,1 (M-H)⁻.

75 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-(hidroksimetil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Į 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties (0,41 g, 0,77 mmol) tirpalą tetrahidrofurane -20 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,12 ml, 0,84 mmol) ir izo-butilchlorformiato (0,11 ml, 0,84 mmol). Šis mišinys maišomas 30 min., po to pridedama natrio borhidrido (60 mg, 1,54 mmol) minimaliame vandens kiekyje. Reakcijos mišinys maišomas lėtai sušildant iki kambario temperatūros 1 val., po to skaldomas 10 % vandenine HCl. Praskiedus etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir sukonzentruojamas vakuumu gaunama 0,29 g norimo junginio. Dalis liekanos (25 mg) gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių

fazių kolonėlė, eliuuojama $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 10 mg 75 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MS (AP⁺): 522,2 (M+H)⁺.

76 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-(dimetilaminometil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracto rūgšties druska

Į 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-(hidroksimetil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo (0,10 g, 0,19 mmol) tirpalą 25 ml acetonitrilo pridedama 1,1,1-triacetoksi-1,1-dihidro-1,2-benzjodoksol-3(1H)-ono (Dess-Martin perjodinano) (0,19 g, 0,44 mmol) 10 ml acetonitrilo ir 2 lašai acto rūgšties. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys supilamas į sotų vandeninį NaHCO_3 ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml metanolio ir po to pridedama dimetilamino hidroklorido (0,07 g, 0,9 mmol) ir natrio cianoborhidrido (0,011 g, 0,18 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Metanolis nugarinamas vakuume, o liekana skaldoma 5 ml 10 % vandeninės HCl. Norint pašalinti nesureagavusias pradines medžiagas, mišinys ekstrahuojamas eteriu. Po to vandeninis sluoksnis pašarminamas ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4) ir sukongcentruojamas 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), liofilizuojama ir gaunama 10 mg (8 %) 76 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MS (ES⁺): 549,2 (M+H)⁺.

77 pavyzdys

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilatas

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-4-karboksilato gavimas

Į etilo 3-(2-furil)-3-ketopropionato (2,1 g, 11,5 mmol) tirpalą 20 ml benzeno pridedama dimetilformamido dimetilacetalio (2,3 ml, 17,3 mmol). Gautas tirpalas maišomas 80 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojamas vakuume. Dalis liekanos (0,60 g, 2,54 mmol) ištirpinama 20 ml ledinės acto rūgšties ir po to pridedama 4-fluor-3-cianofenilhidrazino alavo chlorido (1,05 g, 2,8 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, po to acto rūgštis nugarinama vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu, ir organinis tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (eliuujama 6:1→3:1 heksanų/etilacetato gradientu) ir gaunama 0,32 g (39 %) norimo junginio. MS (ES⁺): 326,2 (M+H)⁺.

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-pirazol-4-karboksilat-5-karboksirūgšties gavimas

Į etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-(2-furil)pirazol-4-karboksilato (0,3 g, 0,92 mmol) tirpalą 6:6:9 anglies tetrachloride/acetonitrile/vandenyje pridedama natrio perjodato (0,89 g, 4,15 mmol) ir rutenio(III) chlorido monohidrato (20 mg, 0,09 mmol). Gautas bifazinis reakcijos mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje 6 val. Dar pridedama natrio perjodato (0,45 g, 2,08 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas dar 16 val. Reakcijos mišinys skaldomas 10 % vandenine HCl ir praskiedžiamas etilacetatu. Organinis tirpalas plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄), nufiltruojamas per celito sluoksnį ir sukonzentravus gaunama 0,28 g (100 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga; ji yra pakankamai gryna ir gali būti naudojama be papildomo gryninimo. MSGMS (ES⁻): 302,0 (M-H)⁻.

Etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-pirazol-4-karboksilat-5-karboksirūgšties (0,28 g, 0,92 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido pridedama oksalilo chlorido (0,19 ml, 2,18 mmol) ir 2 lašai dimetilformamido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 6 val., po to lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml metileno chlorido ir tada pridedama 4-dimetilaminopiridino (0,34 g, 2,76 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min., po to pridedama (2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)amino hidrochlorido (0,28 g, 0,92 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir organinis tirpalas plaunamas 10 % vandenine HCl, sočiu vandeniniu NaHCO_3 , sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį, ir sukonzentravus gaunama 0,4 g (80 %) norimo junginio, kuris yra kieta medžiaga. MSGMS (ES+): 573,1 (M+H)⁺.

Etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato gavimas

Į acetono oksimo (70 mg, 0,94 mmol) tirpalą 5 ml DMF kambario temperatūroje pridedama kalio tret-butoksido (1,1 ml 1,0 M tirpalo tetrahidrofurane, 1,1 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 15 min., po to pridedama etilo 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato (200 mg, 0,36 mmol) tirpalo 4 ml DMF. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir sotaus vandeninio amonio chlorido, organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį, ir sukonzentravus gaunama 0,14 g (65 %) norimo junginio; jis yra pakankamai grynas ir gali būti naudojamas be papildomo gryninimo. MSGMS (ES+): 626,2 (M+Na)⁺.

Etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato gavimas

Į etilo 1-(4-izopropilidenaminoksi-3-cianofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato (0,14 g, 0,21 mmol)

tirpalą 5 ml absoliutaus etanolio pridedama 4 ml 6N HCl. Reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu, organinis tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO₄) ir koncentruojamas. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 40 mg 77 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (AP+): 564,3 (M+H)⁺.

78 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksirūgštis

I etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato (30 mg, 0,053 mmol) tirpalą 10 ml 1:1 metanolio/vandens pridedama kalio hidroksido (20 mg, 0,36 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir koncentruojamas. Liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (C18 atvirkštinių fazių kolonėlė, eliuuojama H₂O/CH₃CN su 0,5 % TFA gradientu), liofilizuojama ir gaunama 18 mg 78 pavyzdžio junginio, kuris yra balti milteliai. MSGMS (ES-): 534,1 (M-H)⁻.

79 pavyzdys

1-(1',2',3',4'-Tetrahydroizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 488,0 (M+H)⁺ (100 %).

80 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilpirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 513,0 (M+H)⁺ (100 %).

81 pavyzdys

1-(4'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 498,0 (M+H)⁺ (100 %).

82 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

1-(Izochinol-7-il)-3-trifluormetil-5-pirazolkarboksirūgšties gavimas

7-Hidrazinoizochinolin-alavo druskos (50,93 g (146 mmol) (pagamintos pagal 1 pavyzdyje aptartą metodiką) tirpalas acto rūgštyje (500 ml) ir 4,4,4-trifluormetil-1-(2-furil)-1,3-butandionas (20,1 g, 97,57 mmol) nesmarkiai virinami su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys atvėsinaamas ir sukonzentruojamas iki nedidelio tūrio. Šis mišinys skaldomas sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu (100 ml), ir organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (4 x 100 ml), džiovinama (MgSO₄) ir nugarinama iki rudos alyvos. Po chromatografavimo per silikagelį (heksanas:etilacetatas, 1:1) gaunamas norimas pirazolas (40 g). ¹H BMR (CDCl₃) δ: 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,44 (m, 1H), 6,32 (d, 1H) m.d. ESI (+mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 330 (M+H, 100).

Aukščiau aprašytas produktas (40 g, 121 mmol) ištirpinamas acetone (1 l). Tirpalas atsargiai pašildomas iki 60 °C, po to dalimis, palaikant 60 °C vidinę reakcijos temperatūrą, pridedama KMnO₄ (141 g, 890 mmol). Reikia saugoti, kad reakcija nenutrūktų. Pagal TLC reakcija pilnai įvyksta per 10 min.

Tirpalas atšaldomas ir laipsniškai skaidomas sočiu natrio rūgščiojo sulfito tirpalu (1 l). Pašaliniam produktams pašalinti skaidrus tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 200 ml). Vandeninio sluoksnio pH padaromas lygiu 4, tada norimas produktas iškrenta į nuosėdas, jis nufiltruojamas ir džiovinamas azoto atmosferoje (gaunama 35 g). ^1H BMR ($\text{DMSO } d_6$) δ : 9,50 (pl, 1H), 8,64 (pl, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,60 (s, 1H) m.d. ESI (-mas) masių spektras m/z (santykinis intensyvumas) 306 (M-H, 100).

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-karbonilamino]pirazolo trifluoracetato gavimas

Šis produktas pagamintas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. MS (ES+) 551,8 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 173 °C.

83 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 512,9 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 225 °C.

84 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 570,1 (M+H)⁺ (100 %).

85 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 553,1 (M+H)⁺ (100 %).

86 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 571,1 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 248-250 °C.

87 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il)karbonilamino]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 553,1 (M+H)⁺ (100 %).

88 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 517,3 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 175-177 °C.

89 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (AP+) 516,2 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 203 °C

90 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 587,1 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 194 °C.

91 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 567,3 (M+H)⁺ (100 %).

92 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. MS (ES+) 567,2 (M+H)⁺ (100 %); lyd. temp. 166 °C.

93 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 527 (M+H, 100); lyd. temp. 173 °C.

94 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 512 (M+H, 100); lyd. temp. 185 °C.

95 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 527 (M+H, 100).

96 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 541 (M+H, 100).

97 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 526 (M+H, 100); lyd. temp. 175 °C.

98 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 531 (M+H, 100); lyd. temp. 161 °C.

99 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 530 (M+H, 100); lyd. temp. 135 °C.

100 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[4-(N-pirolidinokarbonil-1-il)-fenilaminokarbonil]pirazolo metansulfonatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 455 (M+H, 100).

101 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(imidazol-1'-il)-fenilaminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 464 (M+H, 100); lyd. temp. 115 °C.

102 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[3-fluor-4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 496 (M+H, 100); lyd. temp. 115 °C.

103 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 478 (M+H, 100); lyd. temp. 148 °C.

104 pavyzdys

1-(1'-Aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 496 (M+H, 100).

105 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 488 (M+H, 100).

106 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 561 (M+H, 100); lyd. temp. 155 °C.

107 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 503 (M+H, 100); lyd. temp. 150 °C.

108 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il)aminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 544 (M+H, 100); lyd. temp. 222 °C.

109 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 544 (M+H, 100); lyd. temp. 175 °C.

110 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(4-pirid-3'-il)fenil)aminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 411 (M+H, 100); lyd. temp. 142 °C.

111 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(4-pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo bistrifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 483 (M+H, 100); lyd. temp. 201 °C.

112 pavyzdys

1-(3'-Aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 560 (M+H, 100).

113 pavyzdys

1-(3'-Aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 559 (M+H, 100).

114 pavyzdys

1-(3'-Aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 502 (M+H, 100); lyd. temp. 166 °C.

115 pavyzdys

1-(3'-Aminoindazol-5'-il)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fenilaminokarbonil]-pirazolas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 410 (M+H, 100); lyd. temp. 301 °C.

116 pavyzdys

1-(3'-Aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(4-(pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 482 (M+H, 100); lyd. temp. 190 °C.

117 pavyzdys

1-(3'-Aminometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas

3-Hidrazin-2-naftalenkarboksirūgštis:

Į 3-amino-2-naftalenkarboksirūgštį (15 g, 66,8 mmol) konc. HCl (100 ml) ir vandenyje (100 ml) 0 °C temperatūroje dalimis po 1 g pridėdama NaNO₂ (9,22 g, 69 mmol) palaikant reakcijos temperatūrą žemesnę už 0 °C. Po 30 min. palaikymo šioje temperatūroje, dalimis per 20 min. pridėdama SnCl₂·H₂O (75 g). Ledo vonia pašalinama ir maišoma kambario temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, medžiaga ant filtro perplaunama vandeniu ir išdžiovinama ore. Ši negryninta medžiaga, turinti alavo(II) druskų, naudojama tokia kokia yra: jos lyd. temp. > 300 °C.

5-(Furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3-karboksinaft-2-il)-1H-pirazolas:

1,1,1-Trifluor-4-(furan-2-il)-2,4-butadiono (4,2 g, 20,4 mmol) ir aukščiau pagaminto hidrazino (6,66 g) mišinys MeOH (150 ml) ir TFA (2,32 g, 20,4 mmol) maišomas kambario temperatūroje 5 dienas. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 1N HCl. Šis EtOAc tirpalas džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 5,0 g medžiagos. Norimas produktas išskiriamas, panaudojant MPLC per 300 g sparčiosios chromatografijos silikagelio, eliuuojant nuo 1 % MeOH CHCl₃ iki 3% MeOH CHCl₃ gradientu. Frakcijos renkamos po 25 ml; 1-100 frakcijos eliuuojamos 1% MeOH CHCl₃, 101-300 frakcijos eliuuojamos 2% MeOH CHCl₃ ir 301-500 frakcijos eliuuojamos 3 % MeOH CHCl₃. Norimas junginys išskiriamas iš 210-500 frakcijų; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 373,2.

5-(Furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-hidroksimetilnaft-2'-il)-1H-pirazolas:

Į 1,52 g 5-(furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-karboksinaft-2'-il)-1H-pirazolo (4,1 mmol) THF (100 ml) 0 °C temperatūroje pridėdama N-metilmorfolino (4,5 mmol, 0,46 g), o po to izobutilchlorformiato (4,5 mmol, 0,62 g). Reakcijos mišinys išlaikomas 0 °C temperatūroje 1 val., po to nufiltruojamas į NaBH₄ (12,3 mmol, 0,47 g) tirpalą vandenyje (50 ml) 0 °C temperatūroje. THF

nugarinamas, po to liekana paskirstoma tarp EtOAc ir 1N HCl. EtOAc sluoksnis džiovinamas, ir nugarinus gaunama 1,57 g benzilo alkoholio; MSGMS ($M+Na$)⁺ m/z: 381,1.

5-(Furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-azidometilnaft-2'-il)-1H-pirazolas:

I 5-(furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-hidroksimetilnaft-2'-il)-1H-pirazolą (4,4 mmol, 1,57 g) ir N-metilmorfoliną (4,8 mmol, 0,49 g) CH₂Cl₂ (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama metansulfonilchlorido (4,8 mmol, 0,55 g) CH₂Cl₂ (20 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 5 val. Po to šis reakcijos mišinys plaunamas šalta 1N HCl, džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 1,82 g metansulfonato. Ši medžiaga tuoj pat ištirpinama DMF (20 ml) ir pridedama natrio azido (13,2 mmol, 0,92 g). Reakcijos mišinys maišomas 18 val., po to praskiedžiamas sočiu NaCl tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc. EtOAc ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (5 x), džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinus gaunama 1,37 g negryno produkto. Ši medžiaga išgryninama iki homogeninės medžiagos, panaudojant MPLC per 300 g sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę, eliuuojant 10:1 heksanu:EtOAc. Renkamos frakcijos po 25 ml ir iš 68-100 frakcijų išskiriama 0,75 g 5-(furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-azidometilnaft-2'-il)-1H-pirazolo; MSGMS ($M+H$)⁺ m/z: 384,0 ($M+Na$)⁺ m/z: 406,1.

3-Trifluormetil-1-(3'-azidometilnaft-2'-il)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis:

I 5-(furan-2-il)-3-trifluormetil-1-(3'-azidometilnaft-2'-il)-1H-pirazolo (1,98 mmol, 0,75 g) tirpalą acetone (50 ml), pašildytą iki 60 °C, sulašinamas KMnO₄ (13,8 mmol, 2,2 g) tirpalas vandenyje (40 ml). Kai TLC (5:1, heksanas:EtOAc) parodė, kad sureagavo visa pradinė medžiaga (apytikriai 4 val), reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir nufiltruojamas per Celite[®] sluoksnį. Šis sluoksnis kruopščiai perplaunamas acetonu, po to sumaišyti filtratai kondensuojami, norint pašalinti acetoną. Likusi vandeninė suspensija pašarminama 1N NaOH (pH 11), ir gautas tirpalas plaunamas Et₂O. Bazinis tirpalas parūgštinamas 1N HCl (pH 2) ir ekstrahuojamas EtOAc. Išdžiovinus ir

nugarinus ekstraktus, gaunama norima rūgštis (0,54 g); MSGMS (M-H)⁺ m/z: 360.

1-(3'-Azidometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il-aminokarbonil)]pirazolas:

1-(3'-Azidometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil 1H-pirazol-5-karboksirūgštis (1,5 mmol) 0,54 g) CH₂Cl₂ (25 ml) maišoma su 1,5 ml 2M oksalilo chlorido tirpalu CH₂Cl₂ (3 mmol) ir 2 lašais DMF 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, vakumuojama keletą valandų, kad būtų pašalinti paskutiniai reagento pėdsakai, ir gaunama 0,59 g chloranhidrido. Šis chloranhidridas sumaišomas su 2-fluor-4-(2-metansulfonilfenil)anilinu (1,7 mmol, 0,50 g) ir DMAP (4,5 mmol, 0,55 g) CH₂Cl₂ (25 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, supilamas į sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę (200 g) ir eliuuojama 3:1 heksanu:EtOAc. Gaunama 0,19 g norimo junginio; MSGMS (M-H)⁺ m/z: 607.

1-(3'-Aminometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolas:

3-Trifluormetil-1-(3'-azidometilnaft-2'-il)-1H-pirazol-5-(N-(3-fluor-2-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karboksamidas (0,31 mmol, 0,19 g) ir SnCl₂·H₂O (1,25 mmol, 0,28 g) MeOH (20 ml) maišomi kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys nugarinamas, liekana ištirpinama 1N NaOH (50 ml), po to ekstrahuojama EtOAc. Ekstraktai džiovinami (MgSO₄) ir nugarinami. Išgryninus galutinį produktą HPLC metodu, naudojant gradientinį eliuavimą vandens:acetonitrilo mišiniu su 0,05 % trifluoracto rūgšties, per atvirkštinių fazių C18 (60 Å) kolonėlę, gaunamas grynas norimo junginio mėginys; MSGMS (M+H)⁺ m/z: 583.

118 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-hidroksimetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 510 (M-H).

119 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilaminometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 525 (M+H, 100).

120 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-brommetil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 493 (M+H, 100).

121 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piridiniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 573 (M+H, 100).

122 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 511 (M+H, 100).

123 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-pirolidinilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 565 (M+H, 100).

124 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-il-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 562 (M+H, 100).

125 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[((2'-(4''-t-butoksikarbonil)piperazin-1''-ilmetil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)-aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 680 (M+H, 100).

126 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-(((2'-(N,N-dimetilamino)piridiniometil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 616 (M+H, 100).

127 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-ilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 580 (M+H, 100).

128 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-metilmorfoliniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 695 (M+H, 100).

129 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-morfolinometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 581 (M+H, 100).

130 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-(N-metil-N-metoksiamino)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 555 (M+H, 100).

131 pavyzdys

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

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 493 (M+H, 100).

132 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]triazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 494 (M+H, 100).

133 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 575 (M+H, 100).

134 pavyzdys

1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo bis-trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 473,3 (M+H, 100).

135 pavyzdys

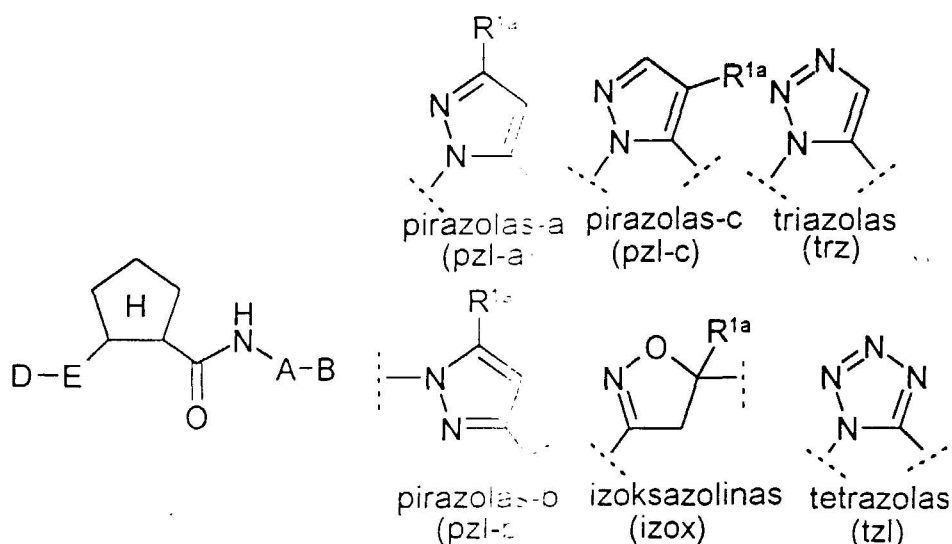
1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo bis-trifluoracetatas

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 499,3 (M+H, 100).

136 pavyzdys

**1-(3'-Aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[4'-(2''-
dimetilaminometilimidazol-1''-il)-2'-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo bis-
trifluoracetatas**

Šis junginys pagaminamas pagal analogišką metodiką. ESI masių spektras z (santyk. intensyvumas) 489.3 ($M+H$, 100).



Pvz.	D-E	H žiedas	R ^{1a}	A-B	MS
1	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzi-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	499
2	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzi-a	Me	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	498
3	4'-amino-izochinol-7'-ilas	pzi-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	499
4	izochinol-7'-ilas	pzi-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	484
5	1'-amino-izochinol-7'-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	502
6	izochinol-5'-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	487
7	izochinol-7'-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	487
8	2'-amino-benzimidazol-5'-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	491
9	3'-aminoindazol-5'-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	491
10	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	izox	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	492
11	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzi-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	489
12	1'-amino-izochinol-7'-ilas	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	486
13	4'-amino-izochinol-7'-ilas	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	486
14	izochinol-7'-ilas	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	476

15	chinol-2'-ilas	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	484
16	chinol-2'-ilas	pzl-b	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	484
17	3'-aminoindazol-5-ilas	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	488
18	3'-aminoindazol-5-ilas	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	488
19	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	Me	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenil)pirid-2-ilas	490
20	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	Me	izochin-7-ilas	385
21	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	513
22	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	527
23	2',4'-diamino-chinazol-7'-ilas	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	515
24	4'-amino-chinazol-7'-ilas	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	500
25	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Me	4-(N-pirolidinil-karbonil)fenilas	441
26	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	501
27	1'-amino-ftalazin-7'-ilas	pzl-a	C≡	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	500
28	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	izox	C≡ SC \ NH C≡	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenil)pirid-2-ilas	586
29	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	2-F-4-morfolinofenilas	491
30	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	2'-iPr-imidazol-1'-ilfenilas	496
31	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	2'-Et-imidazol-1'-ilfenilas	482
32	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-ilfenilas	511
33	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1'-ilfenilas	498
34	3'-amino-	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -	529

	benzizoksazol-5'-ilas			imidazol-1'-ilfenilas	
35	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2-CH ₃ O-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	498
36	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2-F-2'-iPr-imidazol-1'-ilfenilas	514

37	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2-F-2'-Et-imidazol-1'-ilfenilas	500
38	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2-F-2'-Et-imidazol-1'-ilfenilas	460
39	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1'-ilfenilas	458
40	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-ilfenilas	471
41	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-CH ₃ -benzimidazol-1'-ilfenilas	478
42	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-Et-imidazol-1'-ilfenilas	442
43	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2,5-diF-2'-Et-imidazol-1'-ilfenilas	464
44	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2-F-4-morfolinofenilas	451
45	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-iPr-imidazol-1'-ilfenilas	456
46	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	446
47	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	3-NH ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	540
48	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	3-NO ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	548
49	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	428
50	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2-(CH ₃) ₂ N-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenilas	488
51	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	Et	2-pirolidino-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenilas	514
52	3'-amino-	pzl-a	Et	2-F-4-(N-	463

	benzizoksazol-5'-ilas			pirolidinokarbonil)-fenilas	
53	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	E:	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	542
54	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	E:	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -fenil)pirimid-2-ilas	525
55	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	E:	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	542
56	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	E:	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenil)pirid-2-ilas	502
57	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	tzl	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	494
58	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	tzl	-	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	402
59	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	tzl	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	475
60	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	tzl	-	2-F-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenilas	437
61	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	tzl	-	2-pirolidino-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenilas	488
62	1'-amino-izochinol-7'-ilas	tzl	-	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	505
63	1'-amino-izochinol-7'-ilas	tzl	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	504
64	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenil)pirimid-2-ilas	545
65	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	468
66	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	486
67	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2-F-1'-CH ₃ -imidazol-2'-ilfenilas	486
68	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2'-NH ₂ -imidazol-1'-ilfenilas	469

	ilas				
69	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-ilas	539
70	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CO ₂ Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	565
71	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CO ₂ H	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	537
72	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CCNH	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	536
73	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CO ₂ Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	564
74	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CO ₂ H	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	534
75	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CH ₃ SO ₂ H	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	522
76	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	(CH ₃) ₂ NCH ₂ -NC	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	549
77	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-c	CO ₂ Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	564
78	1'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-c	CO ₂ H	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	534
79	1',2',3',4'-tetrahydro-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CH ₃ SO ₂ H	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	488
80	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-b	CH ₃ SO ₂ H	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	513
81	4'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CH ₃ SO ₂ H	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	498
82	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CH ₃ SO ₂ H	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	552

83	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	2-F-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenilas	513
84	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	570
85	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	553
86	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	571
87	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -fenil)pirid-2-ilas	553
88	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	517
89	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	516
90	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	2'-NH ₂ SO ₂ -3-Cl-[1,1']-bifen-4-ilas	587
91	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	2'-NH ₂ SO ₂ -3-CH ₃ -[1,1']-bifen-4-ilas	567
92	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	567
93	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	527
94	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	512
95	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	n-Pr	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	527
96	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	n-Pr	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	541
97	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	n-Pr	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	526
98	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	531
99	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	530
100	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	Et	N-pirolidino-karbonilas	455
101	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF ₃	4-(imidazol-1'-il)-fenilas	464
102	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	496
103	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	478
104	1'-amino-izochinol-7'-ilas	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ilfenilas	496
105	3'-amino-	pzl-a	CH ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-	488

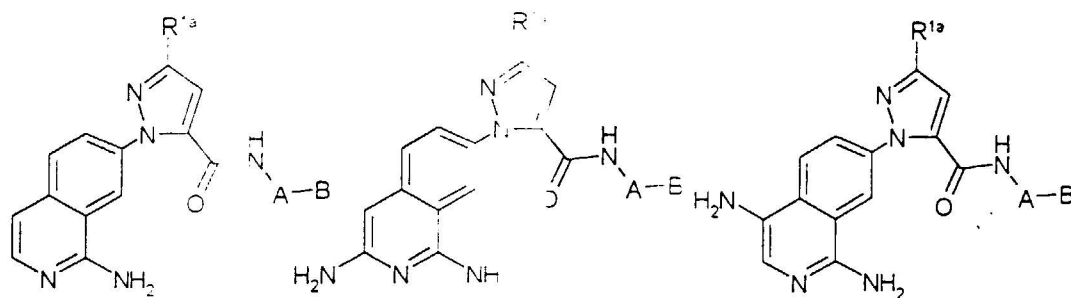
	benzizoksazol-5'-ilas			4-ilas	
106	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'- NH_2SO_2 -[1,1']-bifen-4-ilas	561
107	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	2-F-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilas	503
108	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	5-(2'- NH_2SO_2 -fenil)pirid-2-ilas	544
109	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	5-(2'- CH_3SO_2 -fenil)pirimid-2-ilas	544
110	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CH_3	pirid-3'-il-fenilas	411
111	3'-amino-benzizoksazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	2-F-pirid-2'-il-fenilas	483
112	3'-amino-indazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'- NH_2SO_2 -[1,1']-bifen-4-ilas	560
113	3'-amino-indazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'- CH_3SO_2 -[1,1']-bifen-4-ilas	559
114	3'-amino-indazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	2-F-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilas	502
115	3'-amino-indazol-5'-ilas	pzl-a	CH_3	pirid-3'-il-fenilas	410
116	3'-amino-indazol-5'-ilas	pzl-a	CF_3	2-F-pirid-2'-il-fenilas	482
117	3'-aminometil-naftal-2'-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'- CH_3SO_2 -[1,1']-bifen-4-ilas	583
118	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'- HOCH_2 -[1,1']-bifen-4-ilas	510(M-H)
119	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-(N-metilamino-metil)-[1,1']-bifen-4-ilas	525
120	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-brommetil-[1,1']-bifen-4-ilas	574
121	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-(N-piridiniometil)-[1,1']-bifen-4-ilas	573
122	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-aminometil-[1,1']-bifen-4-ilas	511
123	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-(N-pirolidinilmetil)-[1,1']-bifen-4-ilas	565
124	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF_3	3-F-2'-(N-imidazol-1-ilmetil)-[1,1']-bifen-4-ilas	562

125	3'-amino- benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	C F ₃	3-F-2'-(1''N-(4''N-t- butoksikarbonil)- piperazinilmetil)-[1,1']- bifen-4-ilas	680
126	3'-amino- benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	C F ₃	3-F-2'-(N-(4''-N,N- dimetilamino)- piridiniometil)-[1,1']- bifen-4-ilas	616

127	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(1''N-piperazinilmetil)-[1,1']-bifen-4-ilas	580
128	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(1''N-metil-1''N-morfolinio)-metil)-[1,1']-bifen-4-ilas	695
129	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-morfolinometil)-[1,1']-bifen-4-ilas	581
130	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-((N-metil-N-metoksi)aminometil)-[1,1']-bifen-4-ilas	555
131	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	trz	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	493
132	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	trz	-	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	494
133	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-ilas	575
134	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	tzl	-	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-ilas	473
135	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CH ₃ CH ₂	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-ilas	499
136	3'-amino-benzizoksazol-5-ilas	pzl-a	CH ₃ CH ₂	2-F-(2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-il)fenilas	489

Tolimesnėse lentelėse duoti būcingi šio išradimo pavyzdžiai. Laikoma, kad kiekvienas grašas kiekvienoje lentelėje yra suporuotas su kiekviena formule lentelės pradžioje. Pavyzdžiui laikoma, kad 1 pavyzdys 2 lentelėje yra suporuotas su kiekvienos formulės a₁-y₉.

2 lentelė



a₁ R^{1a} = CH₃
= CH₃

b₁ R^{1a} = CH₃

c₁ R^{1a}

a₂ R^{1a} = CF₃

b₂ R^{1a} = CF₃

c₂ R^{1a} = CF₃

a₃ R^{1a} = SCH₃

b₃ R^{1a} = SCH₃

c₃ R^{1a} = SCH₃

a₄ R^{1a} = SOCH₃

b₄ R^{1a} = SOCH₃

c₄ R^{1a} = SOCH₃

a₅ R^{1a} = SO₂CH₃

b₅ R^{1a} = SO₂CH₃

c₅ R^{1a} = SO₂CH₃

a₆ R^{1a} = Cl

b₆ R^{1a} = Cl

c₆ R^{1a} = Cl

a₇ R^{1a} = Br

b₇ R^{1a} = Br

c₇ R^{1a} = Br

a₈ R^{1a} = CO₂CH₃

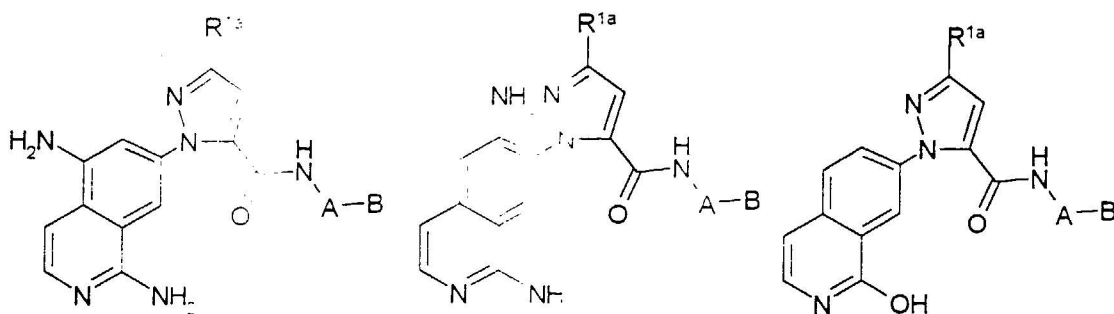
b₈ R^{1a} = CO₂CH₃

c₈ R^{1a} = CO₂CH₃

a₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

b₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

c₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



d₁ R^{1a} = CH₃
= CH₃

e₁ R^{1a} = CH₃

f₁ R^{1a}

d₂ R^{1a} = CF₃

e₂ R^{1a} = CF₃

f₂ R^{1a} = CF₃

d₃ R^{1a} = SCH₃

e₃ R^{1a} = SCH₃

f₃ R^{1a} = SCH₃

d₄ R^{1a} = SOCH₃

e₄ R^{1a} = SOCH₃

f₄ R^{1a} = SOCH₃

d₅ R^{1a} = SO₂CH₃

e₅ R^{1a} = SO₂CH₃

f₅ R^{1a} = SO₂CH₃

d₆ R^{1a} = Cl

e₆ R^{1a} = Cl

f₆ R^{1a} = Cl

d₇ R^{1a} = Br

e₇ R^{1a} = Br

f₇ R^{1a} = Br

d₈ R^{1a} = CO₂CH₃

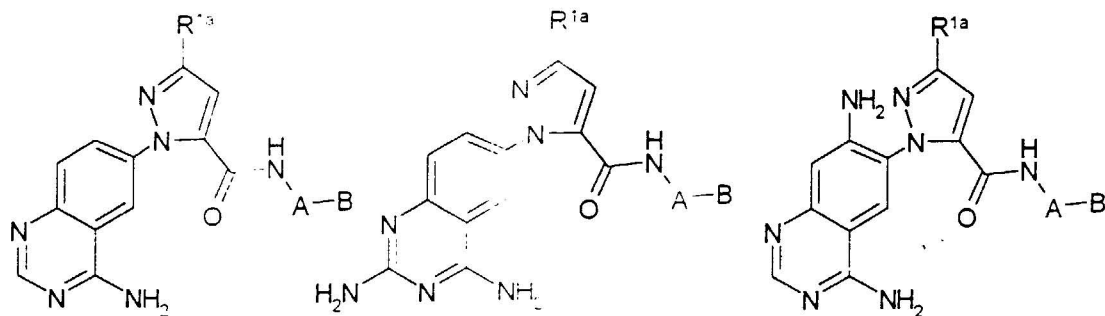
e₈ R^{1a} = CO₂CH₃

f₈ R^{1a} = CO₂CH₃

d₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

e₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

f₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



g_1 $R^{1a} = CH_3$
 $= CH_3$

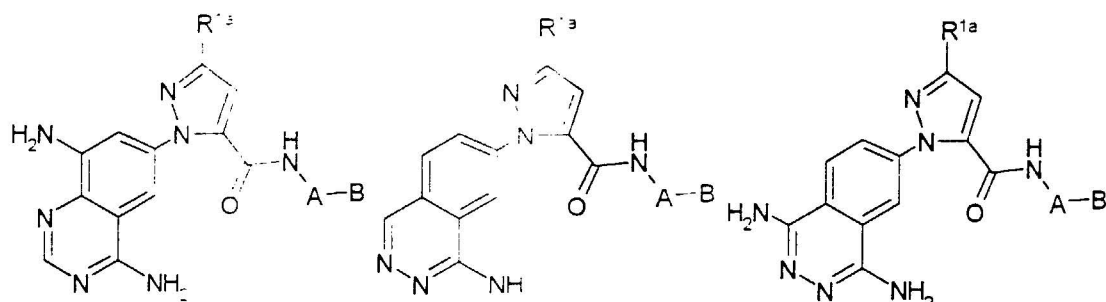
h_1 $R^{1a} = CH_3$

i_1 R^{1a}

g_2 $R^{1a} = CF_3$
 g_3 $R^{1a} = SCH_3$
 g_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 g_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 g_6 $R^{1a} = Cl$
 g_7 $R^{1a} = Br$
 g_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 g_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$

h_2 $R^{1a} = CF_3$
 h_3 $R^{1a} = SCH_3$
 h_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 h_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 h_6 $R^{1a} = Cl$
 h_7 $R^{1a} = Br$
 h_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 h_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$

i_2 $R^{1a} = CF_3$
 i_3 $R^{1a} = SCH_3$
 i_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 i_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 i_6 $R^{1a} = Cl$
 i_7 $R^{1a} = Br$
 i_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 i_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$



j_1 $R^{1a} = CH_3$

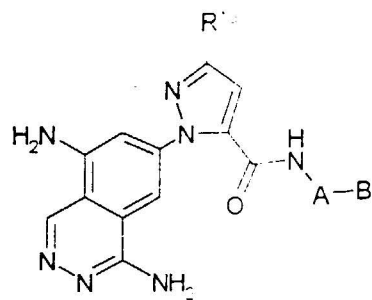
k_1 $R^{1a} = CH_3$

l_1 $R^{1a} = CH_3$

j_2 $R^{1a} = CF_3$
 j_3 $R^{1a} = SCH_3$
 j_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 j_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 j_6 $R^{1a} = Cl$
 j_7 $R^{1a} = Br$
 j_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 j_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$

k_2 $R^{1a} = CF_3$
 k_3 $R^{1a} = SCH_3$
 k_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 k_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 k_6 $R^{1a} = Cl$
 k_7 $R^{1a} = Br$
 k_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 k_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$

l_2 $R^{1a} = CF_3$
 l_3 $R^{1a} = SCH_3$
 l_4 $R^{1a} = SOCH_3$
 l_5 $R^{1a} = SO_2CH_3$
 l_6 $R^{1a} = Cl$
 l_7 $R^{1a} = Br$
 l_8 $R^{1a} = CO_2CH_3$
 l_9 $R^{1a} = CH_2OCH_3$



m_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$

m_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

m_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

m_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

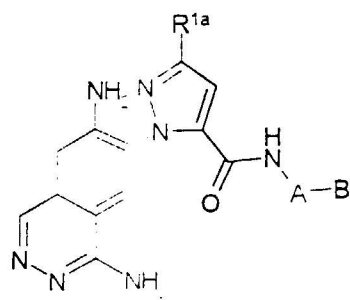
m_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

m_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

m_7 $R^{1a} = \text{Br}$

m_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

m_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



n_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$

n_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

n_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

n_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

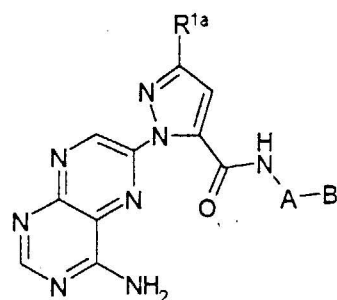
n_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

n_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

n_7 $R^{1a} = \text{Br}$

n_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

n_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



o_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$

o_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

o_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

o_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

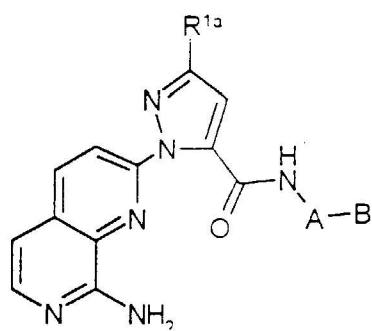
o_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

o_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

o_7 $R^{1a} = \text{Br}$

o_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

o_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



p_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$
 $= \text{CH}_3$

p_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

p_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

p_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

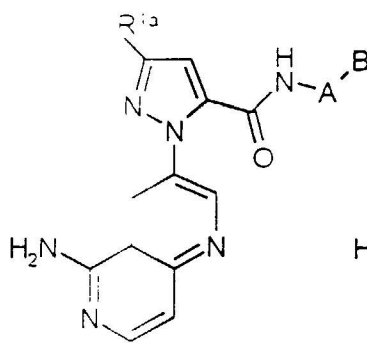
p_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

p_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

p_7 $R^{1a} = \text{Br}$

p_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

p_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



q_1 $R^{1a} = \text{CH}_3$

q_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

q_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

q_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

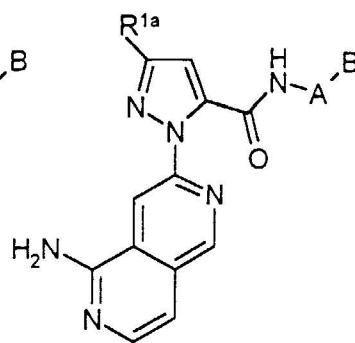
q_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

q_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

q_7 $R^{1a} = \text{Br}$

q_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

q_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$



r_1 R^{1a}

r_2 $R^{1a} = \text{CF}_3$

r_3 $R^{1a} = \text{SCH}_3$

r_4 $R^{1a} = \text{SOCH}_3$

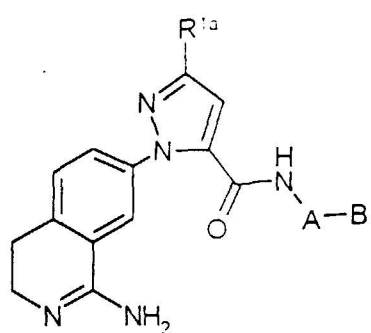
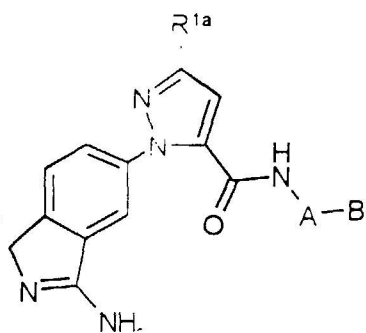
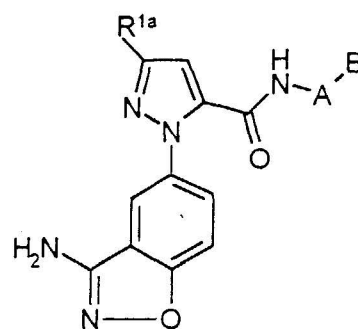
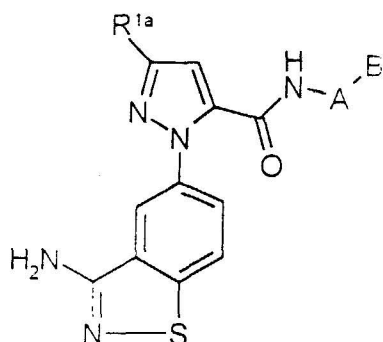
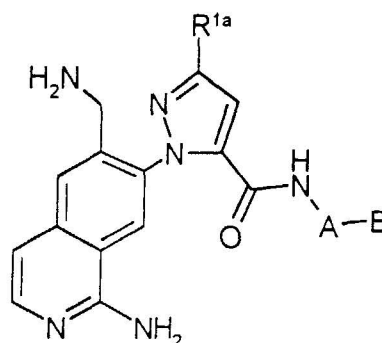
r_5 $R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$

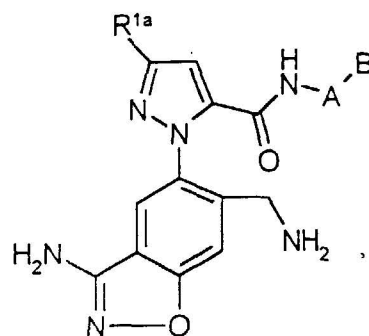
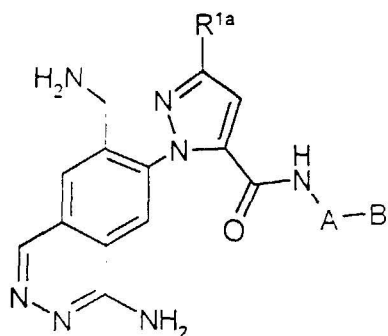
r_6 $R^{1a} = \text{Cl}$

r_7 $R^{1a} = \text{Br}$

r_8 $R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$

r_9 $R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

s₁ R^{1a} = CH₃t₁ R^{1a} = CH₃u₁ R^{1a} = CH₃s₂ R^{1a} = CF₃s₃ R^{1a} = SCH₃s₄ R^{1a} = SOCH₃s₅ R^{1a} = SO₂CH₃s₆ R^{1a} = Cls₇ R^{1a} = Brs₈ R^{1a} = CO₂CH₃s₉ R^{1a} = CH₂OCH₃t₂ R^{1a} = CF₃t₃ R^{1a} = SCH₃t₄ R^{1a} = SOCH₃t₅ R^{1a} = SO₂CH₃t₆ R^{1a} = Clt₇ R^{1a} = Brt₈ R^{1a} = CO₂CH₃t₉ R^{1a} = CH₂OCH₃u₂ R^{1a} = CF₃u₃ R^{1a} = SCH₃u₄ R^{1a} = SOCH₃u₅ R^{1a} = SO₂CH₃u₆ R^{1a} = Clu₇ R^{1a} = Bru₈ R^{1a} = CO₂CH₃u₉ R^{1a} = CH₂OCH₃v₁ R^{1a} = CH₃v₂ R^{1a} = CF₃v₃ R^{1a} = SCH₃v₄ R^{1a} = SOCH₃v₅ R^{1a} = SO₂CH₃v₆ R^{1a} = Clv₇ R^{1a} = Brv₈ R^{1a} = CO₂CH₃v₉ R^{1a} = CH₂OCH₃w₁ R^{1a} = CH₃w₂ R^{1a} = CF₃w₃ R^{1a} = SCH₃w₄ R^{1a} = SOCH₃w₅ R^{1a} = SO₂CH₃w₆ R^{1a} = Clw₇ R^{1a} = Brw₈ R^{1a} = CO₂CH₃w₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



- $x_1 R^{1a} = \text{CH}_3$
 $x_2 R^{1a} = \text{CF}_3$
 $x_3 R^{1a} = \text{SCH}_3$
 $x_4 R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 $x_5 R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $x_6 R^{1a} = \text{Cl}$
 $x_7 R^{1a} = \text{Br}$
 $x_8 R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $x_9 R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

- $y_1 R^{1a} = \text{CH}_3$
 $y_2 R^{1a} = \text{CF}_3$
 $y_3 R^{1a} = \text{SCH}_3$
 $y_4 R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 $y_5 R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $y_6 R^{1a} = \text{Cl}$
 $y_7 R^{1a} = \text{Br}$
 $y_8 R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $y_9 R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

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-H-tetrazol-2-il)fenilas
28	2-pirimidilas	4-mortolinokarbonilas
29	5-pirimidilas	2-(amiosulfonil)fenilas
30	5-pirimidilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
31	5-pirimidilas	1-piridinokarbonilas
32	5-pirimidilas	2-(metil sulfonil)fenilas
33	5-pirimidilas	4-mortolino grupe
34	5-pirimidilas	2-(1-H-tetrazol-2-il)fenilas
35	5-pirimidilas	4-mortolinokarbonilas
36	2-Cl-fenilas	2-(amiosulfonil)fenilas
37	2-Cl-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
38	2-Cl-fenilas	1-piridinokarbonilas
39	2-Cl-fenilas	2-(metil sulfonil)fenilas
40	2-Cl-fenilas	4-mortolino grupe
41	2-Cl-fenilas	2-(1-H-tetrazol-2-il)fenilas
42	2-Cl-fenilas	4-mortolinokarbonilas
43	2-F-fenilas	2-(amiosulfonil)fenilas
44	2-F-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
45	2-F-fenilas	1-piridinokarbonilas
46	2-F-fenilas	2-(metil sulfonil)fenilas
47	2-F-fenilas	4-mortolino grupe
48	2-F-fenilas	2-(1-H-tetrazol-2-il)fenilas
49	2-F-fenilas	4-mortolinokarbonilas
50	2,5-diF-fenilas	2-(amiosulfonil)fenilas
51	2,5-diF-fenilas	2-(metilaminosulfonil)fenilas
52	2,5-diF-fenilas	1-piridinokarbonilas
53	2,5-diF-fenilas	2-(metil sulfonil)fenilas
54	2,5-diF-fenilas	4-mortolino grupe
55	2,5-diF-fenilas	2-(1-H-tetrazol-2-il)fenilas
56	2,5-diF-fenilas	4-mortolinokarbonilas
57	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
58	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
59	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
60	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
61	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
62	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
63	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
64	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
65	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
66	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
67	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
68	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
69	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
70	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
71	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
72	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas
73	fenilas	2-(N-azetidil-metil)fenilas

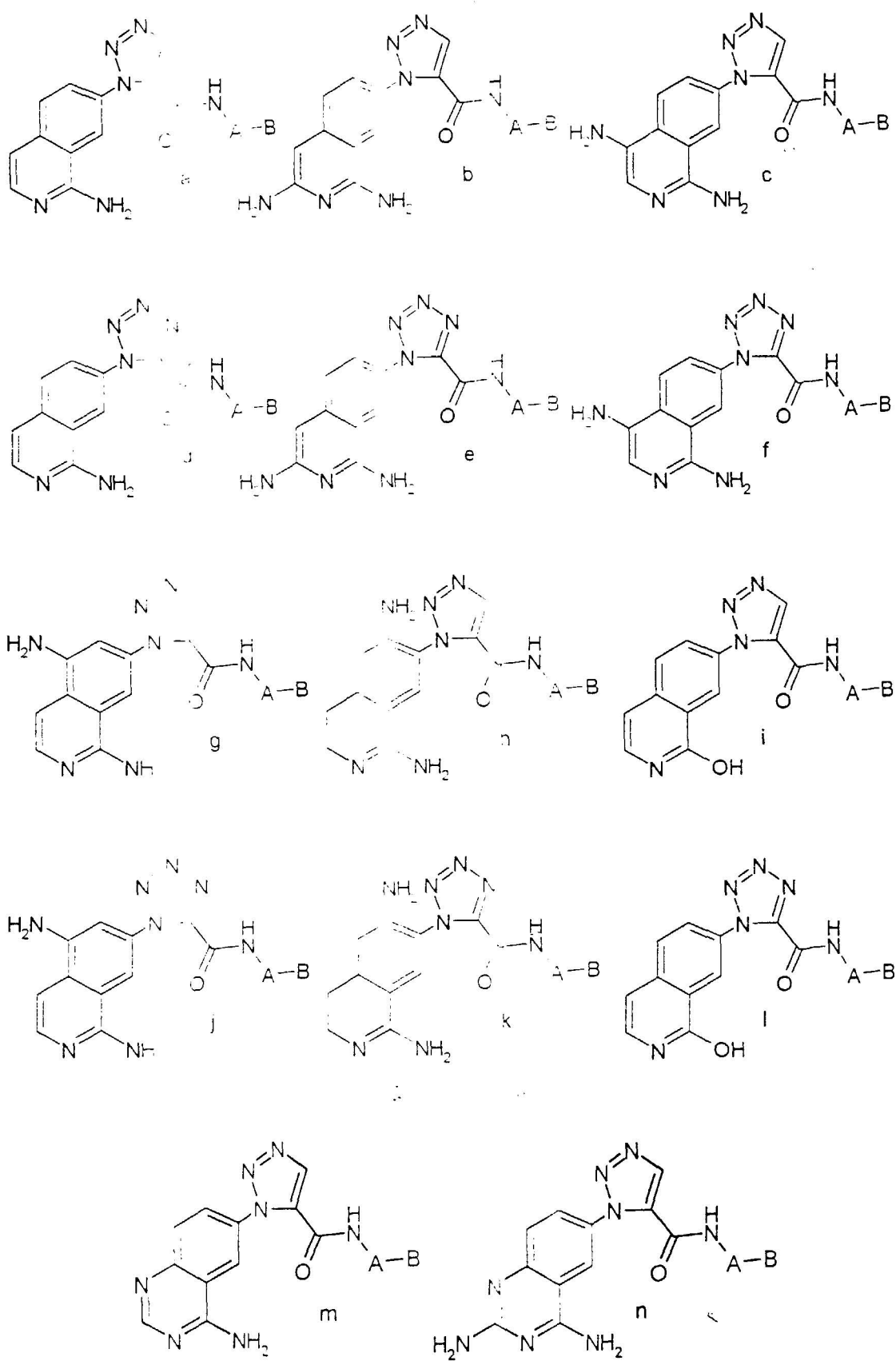
74	fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
75	fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
76	fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
77	fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
78	fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
79	fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
80	fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
81	fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
82	fenilas	2-(3-amino)fenilas
83	fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
84	fenilas	2-glicinilas
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-pirolinio-metil)fenilas
91	2-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
92	2-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
93	2-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
94	2-piridilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
95	2-piridilas	2-(N,N'-B-OC-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-piridinil-metil)fenilas
99	2-piridilas	2-(N-(N,N'-dimetildiazinil-metil)fenilas
100	2-piridilas	2-(amidinil)fenilas
101	2-piridilas	2-(N-guadinil)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-amino)fenilas
112	2-piridilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
113	2-piridilas	2-glicinilas
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-pirolinio-metil)fenilas
120	3-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-

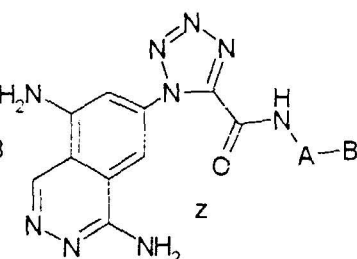
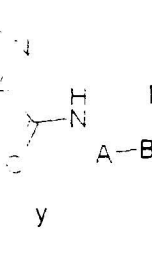
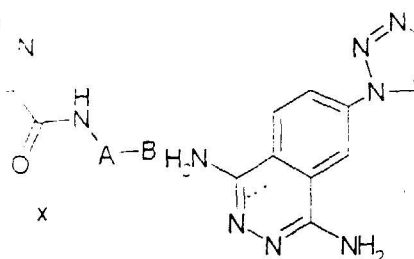
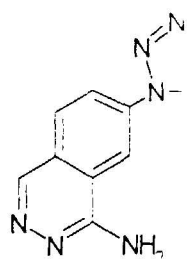
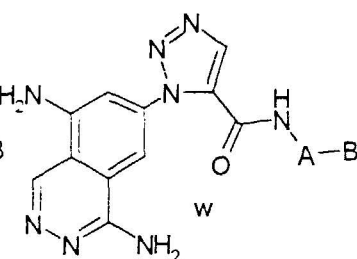
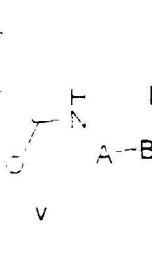
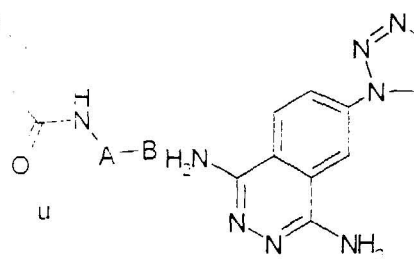
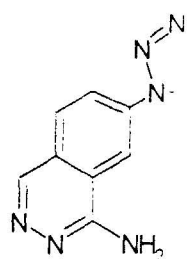
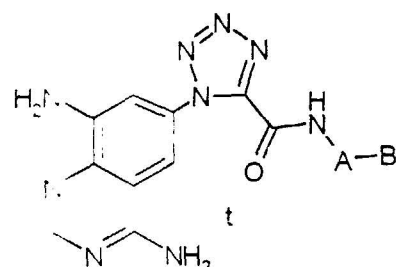
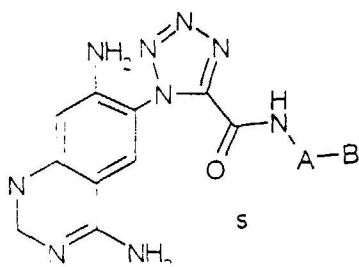
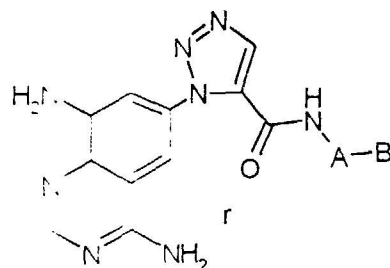
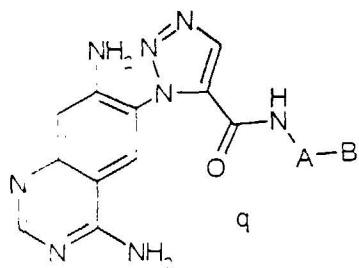
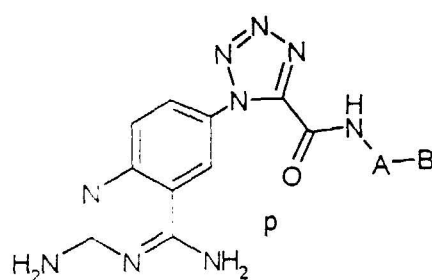
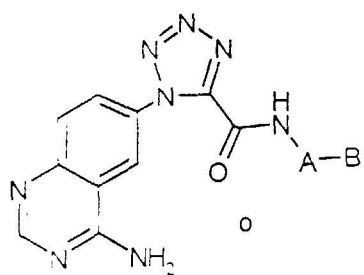
		metil)fenilas
121	3-piridilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
122	3-piridilas	2-(N-azetidiniil-metil)fenilas
123	3-piridilas	2-(N-piperaziniil-metil)fenilas
124	3-piridilas	2-(N,N-BOC-piperaziniil-metil)fenilas
125	3-piridilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
126	3-piridilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
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-sulfonil)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-pirolidinilkarbonilas)
142	3-piridilas	2-glicinilas
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-sulfonil)fenilas
163	2-pirimidilas	2-(2-pirolidiniil)fenilas
164	2-pirimidilas	2-(2-piperidiniil)fenilas
165	2-pirimidilas	2-(amidiniil-metil)fenilas
166	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidiniil-metil)fenilas

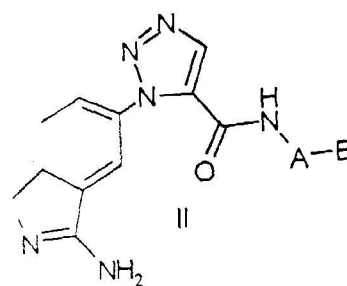
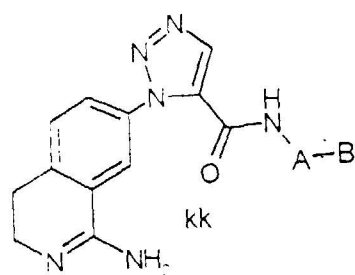
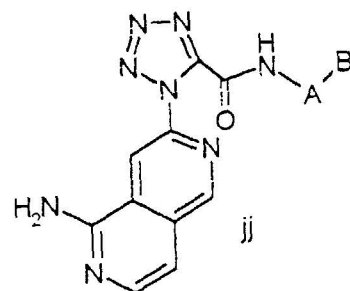
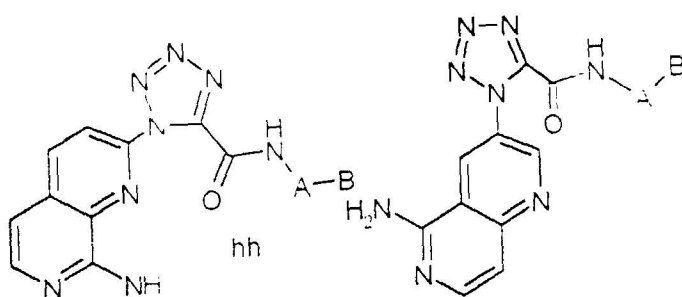
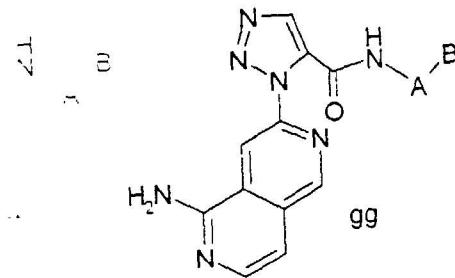
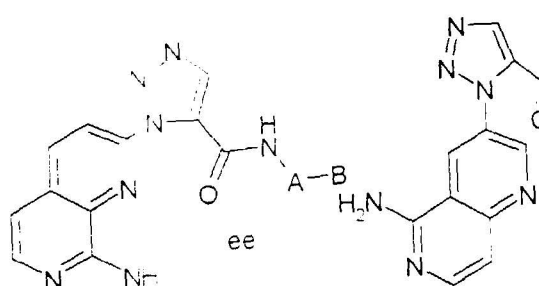
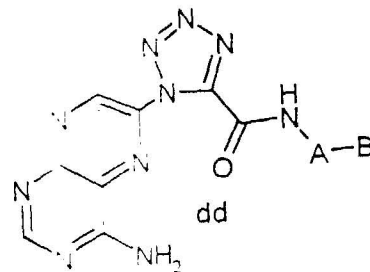
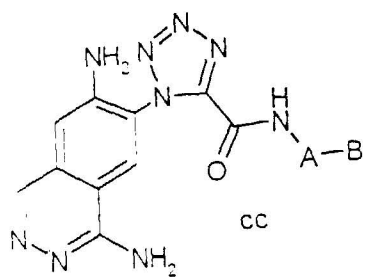
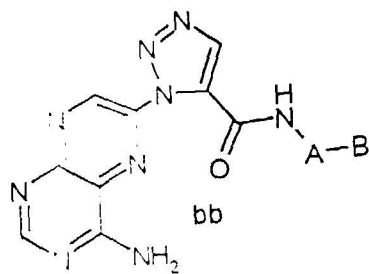
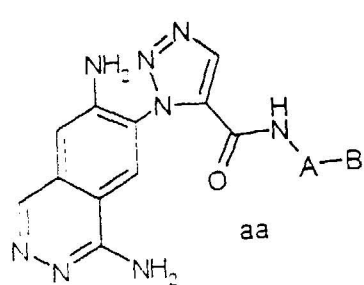
167	2-p-imidilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
168	2-p-imidilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
169	2-p-imidilas	2-(3-aminofenilas)
170	2-p-imidilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
171	2-p-imidilas	2-glicinilas
172	2-p-imidilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
173	2-O-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
174	2-O-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
175	2-O-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
176	2-O-fenilas	2-(N,N-metilmorfolinio-metil)fenilas
177	2-O-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
178	2-O-fenilas	2-(N-4- N,N -dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
179	2-O-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
180	2-O-fenilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
181	2-O-fenilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
182	2-O-fenilas	2-(N,N-EOC-piperazinil-metil)fenilas
183	2-O-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas
184	2-O-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
185	2-O-fenilas	2-(N-piridinil-metil)fenilas
186	2-O-fenilas	2-(N-(N,N -dimetihidrazinil-metil)fenilas
187	2-O-fenilas	2-(amidinil)fenilas
188	2-O-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
189	2-O-fenilas	2-(imidazolil)fenilas
190	2-O-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
191	2-O-fenilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
192	2-O-fenilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
193	2-O-fenilas	2-(2-piperidinil)fenilas
194	2-O-fenilas	2-(amidinil-metil)fenilas
195	2-O-fenilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
196	2-O-fenilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
197	2-O-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
198	2-O-fenilas	2-(3-aminofenilas)
199	2-O-fenilas	2-(3-pirolidinilkarbonilas)
200	2-O-fenilas	2-glicinilas
201	2-O-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
202	2-O-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
203	2-O-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
204	2-O-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
205	2-O-fenilas	2-(N,N-metilmorfolinio-metil)fenilas
206	2-O-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
207	2-O-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-EOC-piperazinil-metil)fenilas
212	2-F-fenilas	2-(N-imidazolil-metil)fenilas

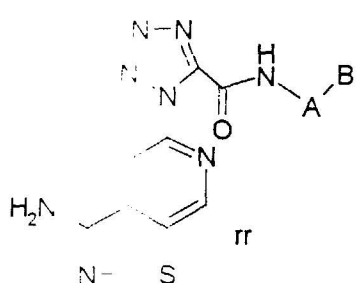
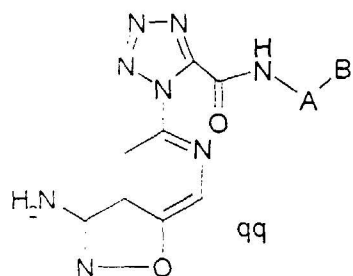
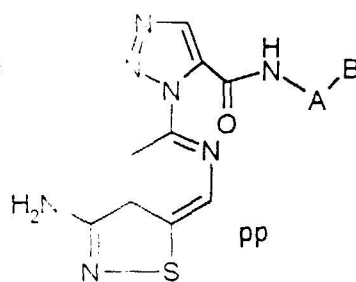
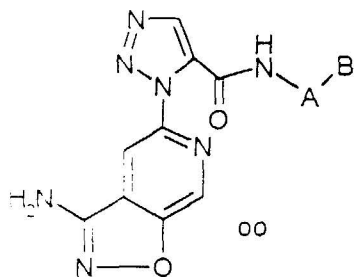
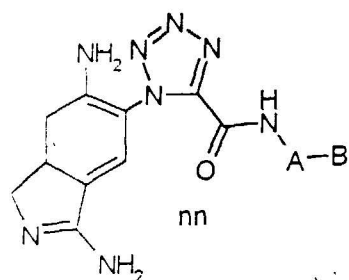
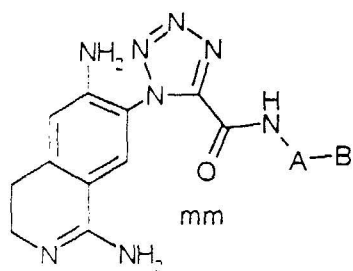
213	2-F-fenilas	2-(N-metoksi-N-metilamino-metil)fenilas
214	2-F-fenilas	2-(N-piridonil-metil)fenilas
215	2-F-fenilas	2-(N-(N',N'-dimetilhidrazinil-metil)fenilas
216	2-F-fenilas	2-(amidinil)fenilas
217	2-F-fenilas	2-(N-guanidinil)fenilas
218	2-F-fenilas	2-(imidazoli)fenilas
219	2-F-fenilas	2-(imidazolidinil)fenilas
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-glucinoilas
230	2-F-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
231	2,3-diF-fenilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
232	2,3-diF-fenilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
233	2,3-diF-fenilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
234	2,3-diF-fenilas	2-(N,N'-metamorfolinio-metil)fenilas
235	2,3-diF-fenilas	2-(N-piridinio-metil)fenilas
236	2,3-diF-fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
237	2,3-diF-fenilas	2-(N-azatanil-metil)fenilas
238	2,3-diF-fenilas	2-(N-azetidini-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-imidazoli-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-(imidazoli)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-glucinoilas
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 grupe
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 grupe
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 grupe
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-morfolinokarbohidrat
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-morfolinokarbohidrat
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-morfolinokarbohidrat
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-morfolinokarbohidrat
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-morfolinokarbohidrat
55	2,5-diF-fenilas	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilas
56	2,5-diF-fenilas	4-morfolinokarbonilas
57	fenilas	2-(N-pirolidinometil)fenilas
58	fenilas	2-(N-piperidinometil)fenilas
59	fenilas	2-(N-morfolinometil)fenilas
60	fenilas	2-(N,N'-metilpiridinio-metil)fenilas
61	fenilas	2-(N-piridinometil)fenilas
62	fenilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
63	fenilas	2-(N-azetidinometil)fenilas
64	fenilas	2-(N-azetidimetil)fenilas
65	fenilas	2-(N-piperazinometil)fenilas
66	fenilas	2-(N,N'-BOC-piprazinil-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-(imidazolinil)fenilas
74	fenilas	2-(imidazolinil)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-(imidazolil-acetilas)
86	2-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas
87	2-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
88	2-piridilas	2-(N-morfolinio-metil)fenilas
89	2-piridilas	2-(N,N'-metilmorfolinio-metil)fenilas
90	2-piridilas	2-(N-piridinil-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-azetidil-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-imidazolinil-metil)fenilas
97	2-piridilas	2-(N-metoksil-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-(imidazolinil)fenilas
103	2-piridilas	2-(imidazolinil)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-(imidazolil-acetilas)
115	3-piridilas	2-(N-pirolidinil-metil)fenilas

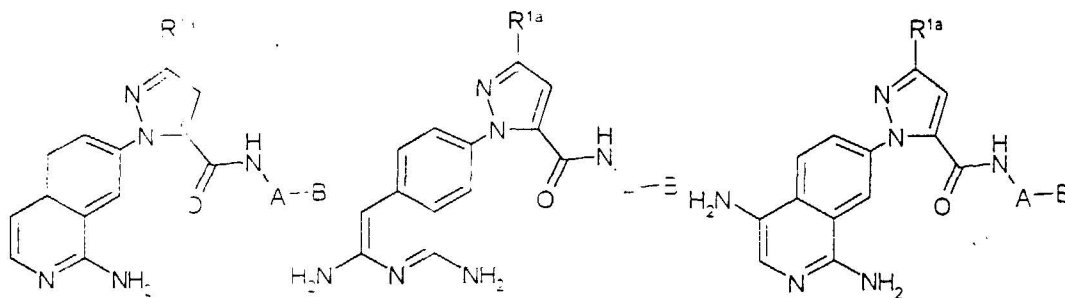
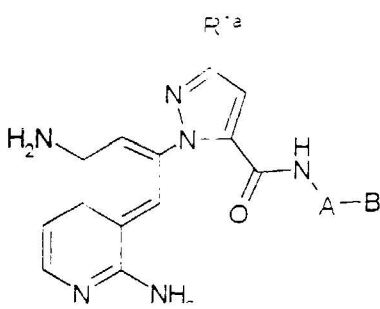
116	3-piridilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
117	3-piridilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
118	3-piridilas	2-(N,N'-metimorfolinio-metil)fenilas
119	3-piridilas	2-(N-piridinil-metil)fenilas
120	3-piridilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
121	3-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
122	3-piridilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
123	3-piridilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
124	3-piridilas	2-(N,N'-BOK-piperazinil-metil)fenilas
125	3-piridilas	2-(N-imidazolidinil-metil)fenilas
126	3-piridilas	2-(N-metoksil-N-metilamino-metil)fenilas
127	3-piridilas	2-(N-piridinil-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-piridinil)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-aminonil)fenilas
141	3-piridilas	2-(3-piridinil)karbonilas
142	3-piridilas	2-glicinoilas
143	3-piridilas	2-(imidazolil)acetilas
144	2-pirimidilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
145	2-pirimidilas	2-(N-piperidinil-metil)fenilas
146	2-pirimidilas	2-(N-morfolino-metil)fenilas
147	2-pirimidilas	2-(N,N'-metimorfolinio-metil)fenilas
148	2-pirimidilas	2-(N-piridinil-metil)fenilas
149	2-pirimidilas	2-(N-4-(N,N'-dimetilamino)-piridinio-metil)fenilas
150	2-pirimidilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
151	2-pirimidilas	2-(N-azetidinil-metil)fenilas
152	2-pirimidilas	2-(N-piperazinil-metil)fenilas
153	2-pirimidilas	2-(N,N'-BOK-piperazinil-metil)fenilas
154	2-pirimidilas	2-(N-imidazolidinil-metil)fenilas
155	2-pirimidilas	2-(N-metoksil-N-metilamino-metil)fenilas
156	2-pirimidilas	2-(N-piridinil-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

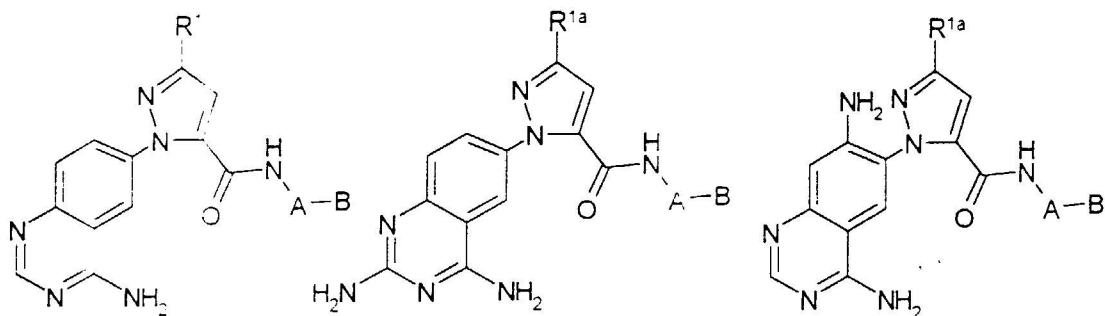
162	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidinil-sulfonil)fenilas
163	2-pirimidilas	2-(2-pirolidinil)fenilas
164	2-pirimidilas	2-(2-piperidinil)fenilas
165	2-pirimidilas	2-(amidinil-metil)fenilas
166	2-pirimidilas	2-(2-imidazolidinil-metil)fenilas
167	2-pirimidilas	2-(N-(2-aminoimidazolil)-metil)fenilas
168	2-pirimidilas	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-azetidilil-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-piridinil-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-azetidiniil-metil)fenilas
210	2-F-fenilas	2-(N-piperaziniil-metil)fenilas
211	2-F-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperaziniil-metil)fenilas
212	2-F-fenilas	2-(N-imidazoliil-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'-dimetilhidraziniil-metil)fenilas
216	2-F-fenilas	2-(amidiniil)fenilas
217	2-F-fenilas	2-(N-guanidiniil)fenilas
218	2-F-fenilas	2-(imidazoliil)fenilas
219	2-F-fenilas	2-(imidazolidiniil)fenilas
220	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidiniil-sulfoniil)fenilas
221	2-F-fenilas	2-(2-pirolidiniil)fenilas
222	2-F-fenilas	2-(2-piperidiniil)fenilas
223	2-F-fenilas	2-(amidiniil-metil)fenilas
224	2-F-fenilas	2-(2-imidazolidiniil-metil)fenilas
225	2-F-fenilas	2-(N-(2-aminimidazoliil)-metil)fenilas
226	2-F-fenilas	2-dimetilaminoimidazol-1-ilas
227	2-F-fenilas	2-(3-aminofenilas)
228	2-F-fenilas	2-(3-pirolidiniilkarbonilas)
229	2-F-fenilas	2-glicinoilas
230	2-F-fenilas	2-(imidazol-1-ilacetilas)
231	2,5-diF-fenilas	2-(N-pirolidiniil-metil)fenilas
232	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperidiniil-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-azetidiniil-metil)fenilas
239	2,5-diF-fenilas	2-(N-piperaziniil-metil)fenilas
240	2,5-diF-fenilas	2-(N,N'-BOC-piperaziniil-metil)fenilas
241	2,5-diF-fenilas	2-(N-imidazoliil-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'-dimetilhidraziniil-metil)fenilas
245	2,5-diF-fenilas	2-(amidiniil)fenilas
246	2,5-diF-fenilas	2-(N-guanidiniil)fenilas
247	2,5-diF-fenilas	2-(imidazoliil)fenilas
248	2,5-diF-fenilas	2-(imidazolidiniil)fenilas
249	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidiniil-sulfoniil)fenilas
250	2,5-diF-fenilas	2-(2-pirolidiniil)fenilas
251	2,5-diF-fenilas	2-(2-piperidiniil)fenilas
252	2,5-diF-fenilas	2-(amidiniil-metil)fenilas
253	2,5-diF-fenilas	2-(2-imidazolidiniil-metil)fenilas
254	2,5-diF-fenilas	2-(N-(2-aminimidazoliil)-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

a₁ R^{1a} = CH₃= CH₃a₂ R^{1a} = CF₃a₃ R^{1a} = SCH₃a₄ R^{1a} = SOCH₃a₅ R^{1a} = SO₂CH₃a₆ R^{1a} = Cla₇ R^{1a} = Bra₈ R^{1a} = CO₂CH₃a₉ R^{1a} = CH₂OCH₃b₁ R^{1a} = CH₃b₂ R^{1a} = CF₃b₃ R^{1a} = SCH₃b₄ R^{1a} = SOCH₃b₅ R^{1a} = SO₂CH₃b₆ R^{1a} = Clb₇ R^{1a} = Brb₈ R^{1a} = CO₂CH₃b₉ R^{1a} = CH₂OC(=O)CH₃c₁ R^{1a}c₂ R^{1a} = CF₃c₃ R^{1a} = SCH₃c₄ R^{1a} = SOCH₃c₅ R^{1a} = SO₂CH₃c₆ R^{1a} = Clc₇ R^{1a} = Brc₈ R^{1a} = CO₂CH₃c₉ R^{1a} = CH₂OCH₃d₁ R^{1a} = CH₃= CH₃d₂ R^{1a} = CF₃d₃ R^{1a} = SCH₃d₄ R^{1a} = SOCH₃d₅ R^{1a} = SO₂CH₃d₆ R^{1a} = Cld₇ R^{1a} = Brd₈ R^{1a} = CO₂CH₃d₉ R^{1a} = CH₂OCH₃e₁ R^{1a} = CH₃e₂ R^{1a} = CF₃e₃ R^{1a} = SCH₃e₄ R^{1a} = SOCH₃e₅ R^{1a} = SO₂CH₃e₆ R^{1a} = Cle₇ R^{1a} = Bre₈ R^{1a} = CO₂CH₃e₉ R^{1a} = CH₂OCH₃f₁ R^{1a}f₂ R^{1a} = CF₃f₃ R^{1a} = SCH₃f₄ R^{1a} = SOCH₃f₅ R^{1a} = SO₂CH₃f₆ R^{1a} = Clf₇ R^{1a} = Brf₈ R^{1a} = CO₂CH₃f₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



$g_1 R^{1a} = CH_3$
 $= CH_3$

$g_2 R^{1a} = CF_3$

$g_3 R^{1a} = SCH_3$

$g_4 R^{1a} = SOCH_3$

$g_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$g_6 R^{1a} = Cl$

$g_7 R^{1a} = Br$

$g_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

$g_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$

$h_1 R^{1a} = CH_3$

$h_2 R^{1a} = CF_3$

$h_3 R^{1a} = SCH_3$

$h_4 R^{1a} = SOCH_3$

$h_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$h_6 R^{1a} = Cl$

$h_7 R^{1a} = Br$

$h_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

$h_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$

$i_1 R^{1a}$

$i_2 R^{1a} = CF_3$

$i_3 R^{1a} = SCH_3$

$i_4 R^{1a} = SOCH_3$

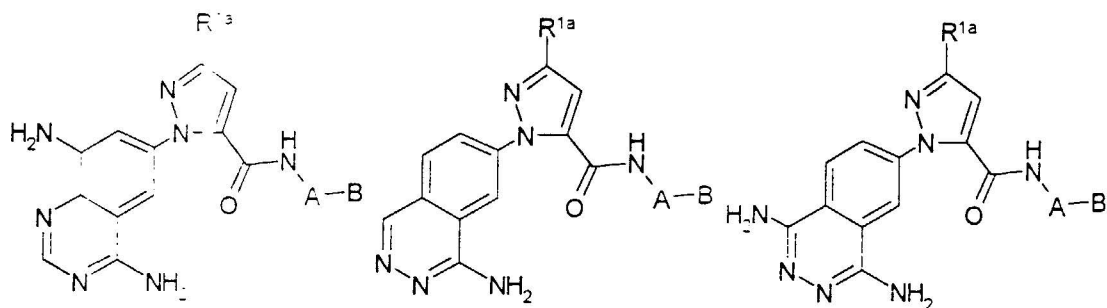
$i_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$i_6 R^{1a} = Cl$

$i_7 R^{1a} = Br$

$i_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

$i_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$



$j_1 R^{1a} = CH_3$

$k_1 R^{1a} = CH_3$

$l_1 R^{1a} = CH_3$

$j_2 R^{1a} = CF_3$

$k_2 R^{1a} = CF_3$

$l_2 R^{1a} = CF_3$

$j_3 R^{1a} = SCH_3$

$k_3 R^{1a} = SCH_3$

$l_3 R^{1a} = SCH_3$

$j_4 R^{1a} = SOCH_3$

$k_4 R^{1a} = SOCH_3$

$l_4 R^{1a} = SOCH_3$

$j_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$k_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$l_5 R^{1a} = SO_2CH_3$

$j_6 R^{1a} = Cl$

$k_6 R^{1a} = Cl$

$l_6 R^{1a} = Cl$

$j_7 R^{1a} = Br$

$k_7 R^{1a} = Br$

$l_7 R^{1a} = Br$

$j_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

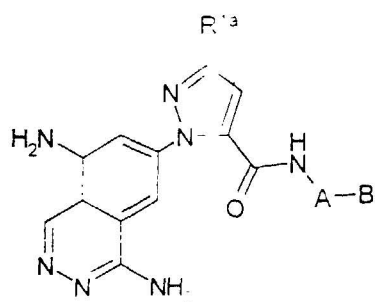
$k_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

$l_8 R^{1a} = CO_2CH_3$

$j_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$

$k_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$

$l_9 R^{1a} = CH_2OCH_3$



m₁ R^{1a} = CH₃

m₂ R^{1a} = CF₃

m₃ R^{1a} = SCH₃

m₄ R^{1a} = SOCH₃

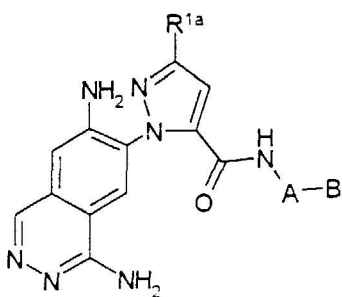
m₅ R^{1a} = SO₂CH₃

m₆ R^{1a} = Cl

m₇ R^{1a} = Br

m₈ R^{1a} = CO₂CH₃

m₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



n₁ R^{1a} = CH₃

n₂ R^{1a} = CF₃

n₃ R^{1a} = SCH₃

n₄ R^{1a} = SOCH₃

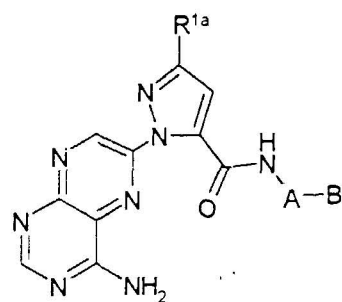
n₅ R^{1a} = SO₂CH₃

n₆ R^{1a} = Cl

n₇ R^{1a} = Br

n₈ R^{1a} = CO₂CH₃

n₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



o₁ R^{1a} = CH₃

o₂ R^{1a} = CF₃

o₃ R^{1a} = SCH₃

o₄ R^{1a} = SOCH₃

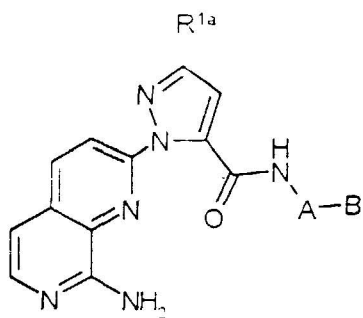
o₅ R^{1a} = SO₂CH₃

o₆ R^{1a} = Cl

o₇ R^{1a} = Br

o₈ R^{1a} = CO₂CH₃

o₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



p₁ R^{1a} = CH₃
= CH₃

p₂ R^{1a} = CF₃

p₃ R^{1a} = SCH₃

p₄ R^{1a} = SOCH₃

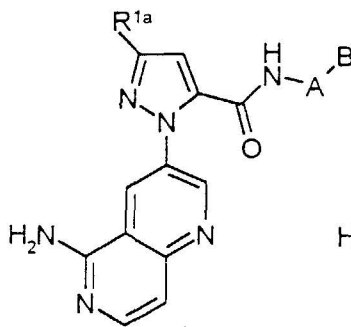
p₅ R^{1a} = SO₂CH₃

p₆ R^{1a} = Cl

p₇ R^{1a} = Br

p₈ R^{1a} = CO₂CH₃

p₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



q₁ R^{1a} = CH₃

q₂ R^{1a} = CF₃

q₃ R^{1a} = SCH₃

q₄ R^{1a} = SOCH₃

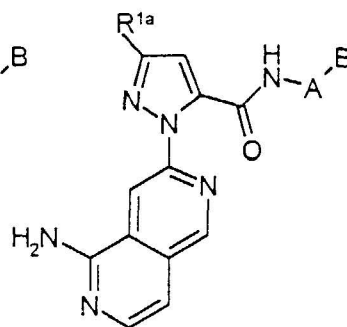
q₅ R^{1a} = SO₂CH₃

q₆ R^{1a} = Cl

q₇ R^{1a} = Br

q₈ R^{1a} = CO₂CH₃

q₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



r₁ R^{1a}

r₂ R^{1a} = CF₃

r₃ R^{1a} = SCH₃

r₄ R^{1a} = SOCH₃

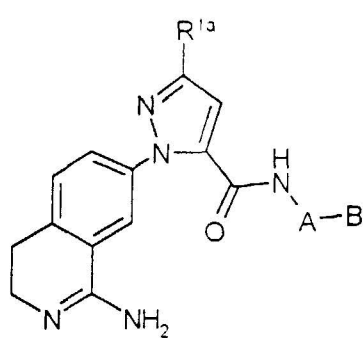
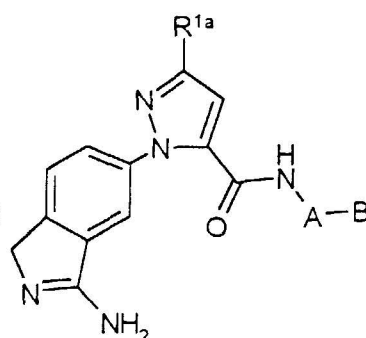
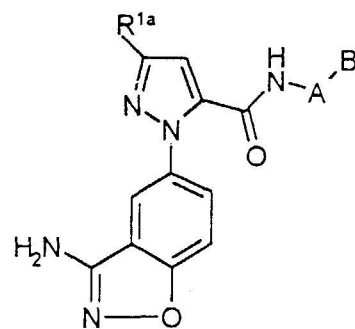
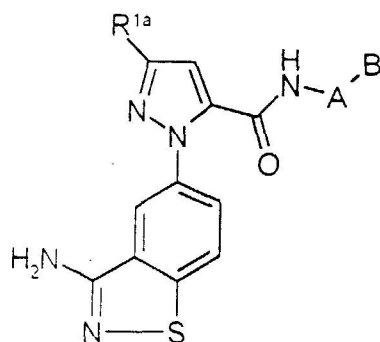
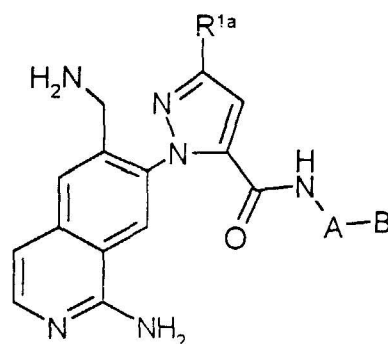
r₅ R^{1a} = SO₂CH₃

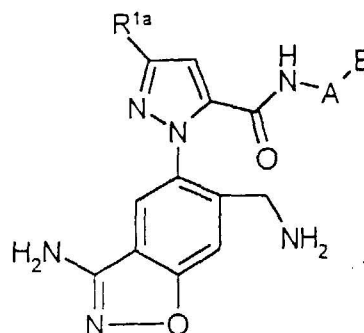
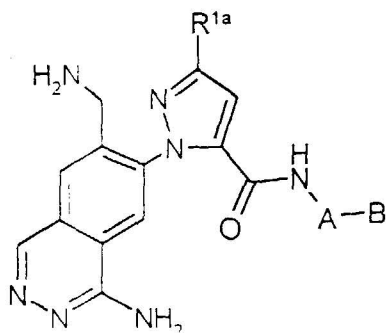
r₆ R^{1a} = Cl

r₇ R^{1a} = Br

r₈ R^{1a} = CO₂CH₃

r₉ R^{1a} = CH₂OCH₃

s₁ R^{1a} = CH₃t₁ R^{1a} = CH₃u₁ R^{1a} = CH₃s₂ R^{1a} = CF₃s₃ R^{1a} = SCH₃s₄ R^{1a} = SOCH₃s₅ R^{1a} = SO₂CH₃s₆ R^{1a} = Cls₇ R^{1a} = Brs₈ R^{1a} = CO₂CH₃s₉ R^{1a} = CH₂OCH₃t₂ R^{1a} = CF₃t₃ R^{1a} = SCH₃t₄ R^{1a} = SOCH₃t₅ R^{1a} = SO₂CH₃t₆ R^{1a} = Clt₇ R^{1a} = Brt₈ R^{1a} = CO₂CH₃t₉ R^{1a} = CH₂OCH₃u₂ R^{1a} = CF₃u₃ R^{1a} = SCH₃u₄ R^{1a} = SOCH₃u₅ R^{1a} = SO₂CH₃u₆ R^{1a} = Clu₇ R^{1a} = Bru₈ R^{1a} = CO₂CH₃u₉ R^{1a} = CH₂OCH₃v₁ R^{1a} = CH₃v₂ R^{1a} = CF₃v₃ R^{1a} = SCH₃v₄ R^{1a} = SOCH₃v₅ R^{1a} = SO₂CH₃v₆ R^{1a} = Clv₇ R^{1a} = Brv₈ R^{1a} = CO₂CH₃v₉ R^{1a} = CH₂OCH₃w₁ R^{1a} = CH₃w₂ R^{1a} = CF₃w₃ R^{1a} = SCH₃w₄ R^{1a} = SOCH₃w₅ R^{1a} = SO₂CH₃w₆ R^{1a} = Clw₇ R^{1a} = Brw₈ R^{1a} = CO₂CH₃w₉ R^{1a} = CH₂OCH₃



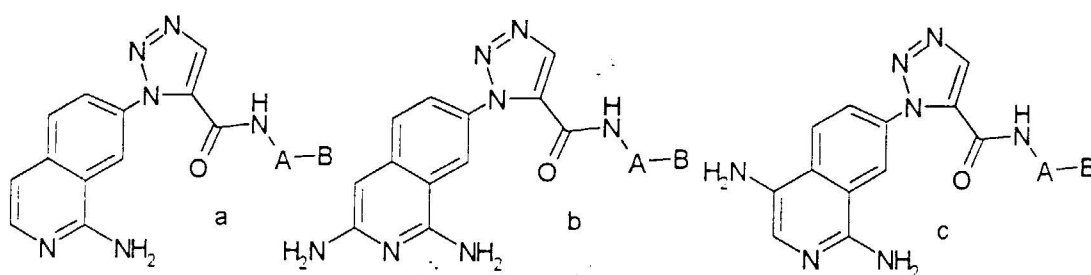
- $x_1 R^{1a} = \text{CH}_3$
 $x_2 R^{1a} = \text{CF}_3$
 $x_3 R^{1a} = \text{SCH}_3$
 $x_4 R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 $x_5 R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $x_6 R^{1a} = \text{Cl}$
 $x_7 R^{1a} = \text{Br}$
 $x_8 R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $x_9 R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

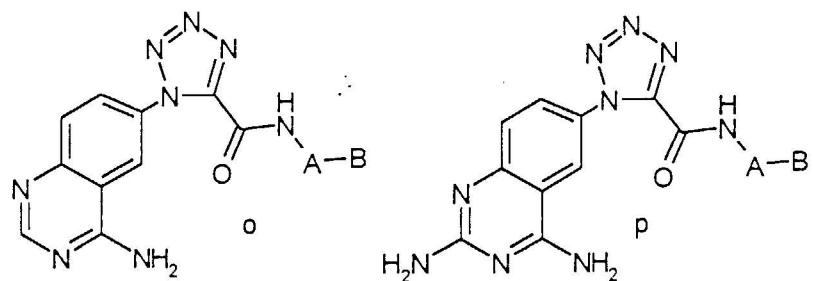
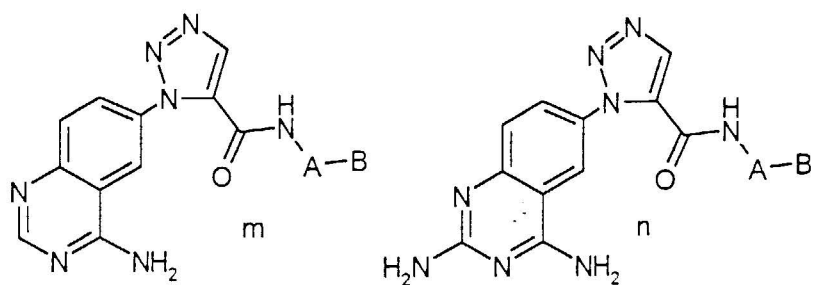
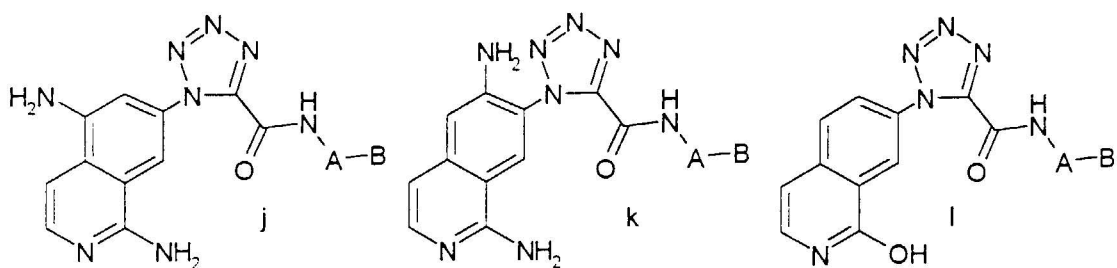
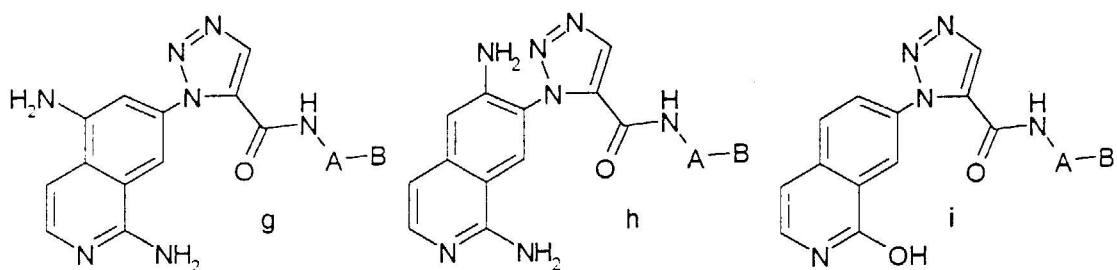
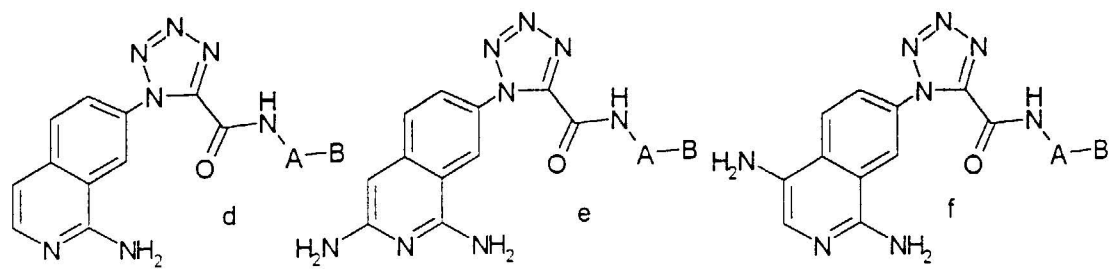
- $y_1 R^{1a} = \text{CH}_3$
 $y_2 R^{1a} = \text{CF}_3$
 $y_3 R^{1a} = \text{SCH}_3$
 $y_4 R^{1a} = \text{SOCH}_3$
 $y_5 R^{1a} = \text{SO}_2\text{CH}_3$
 $y_6 R^{1a} = \text{Cl}$
 $y_7 R^{1a} = \text{Br}$
 $y_8 R^{1a} = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $y_9 R^{1a} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

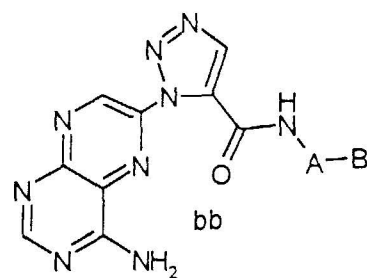
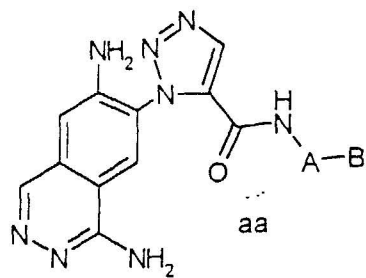
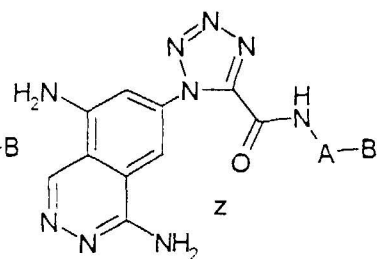
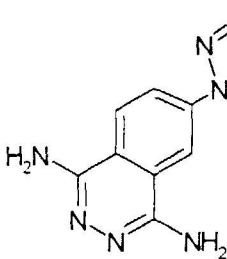
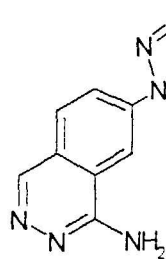
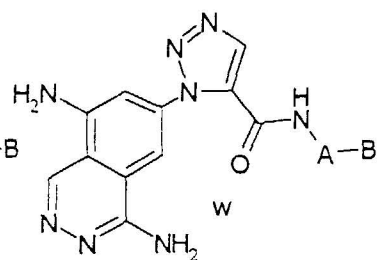
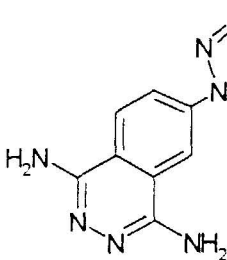
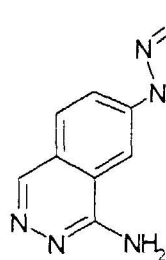
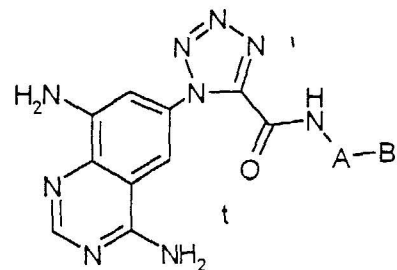
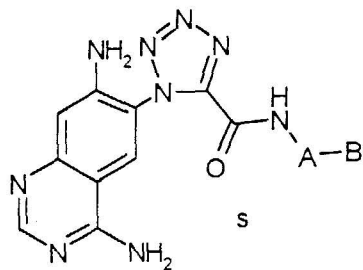
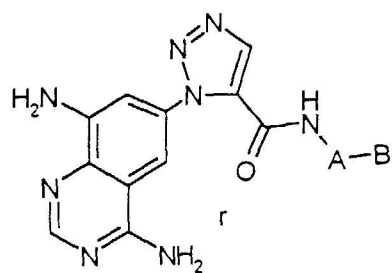
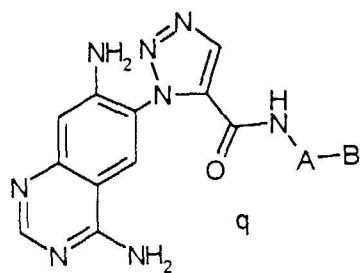
Pvz.	A	B
1	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
2	fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
3	fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
4	fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
5	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
6	2-F-fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
7	2-F-fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
8	2-F-fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
9	fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
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

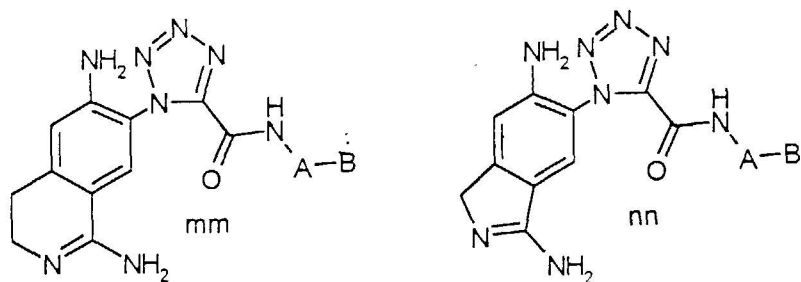
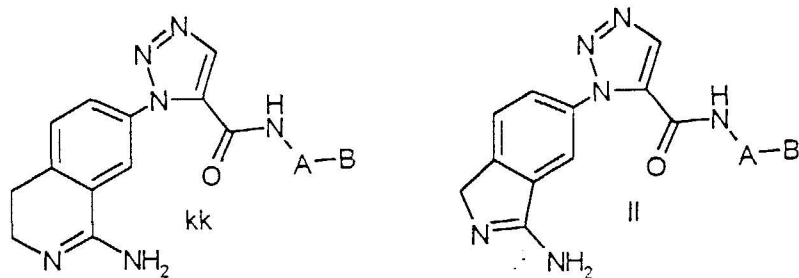
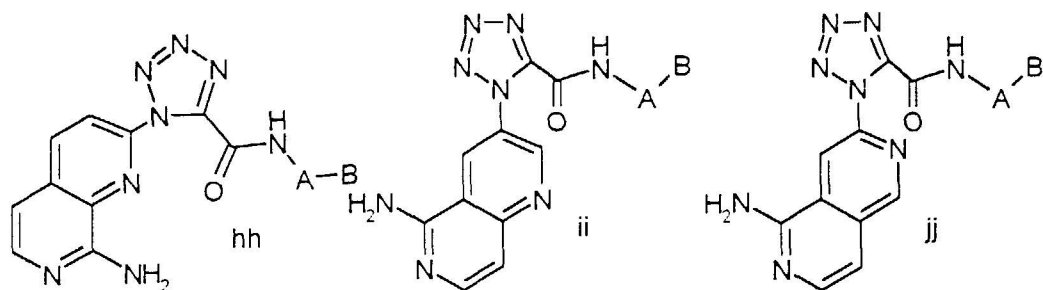
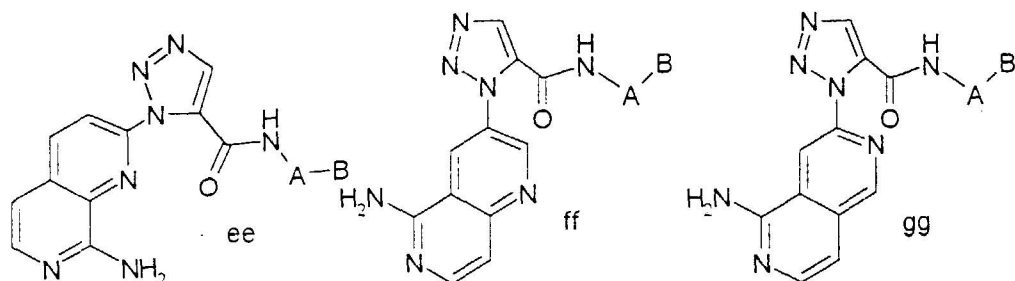
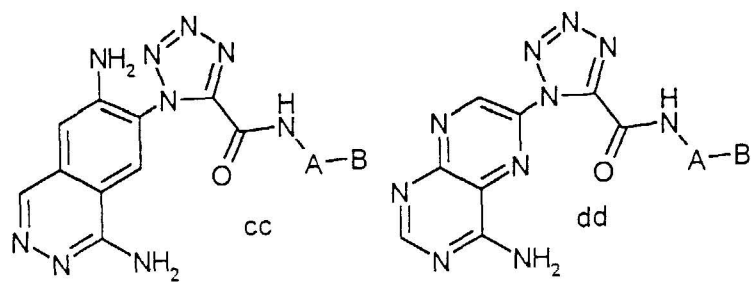
27	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ SO ₂ -imidazol-1-ilas
28	2-(Me) ₂ N-fenilas	2-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1-ilas
29	fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
30	fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
31	fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
32	2-F-fenilas	N-metilimidazol-2-ilas
33	2-F-fenilas	4-metilimidazol-5-ilas
34	2-F-fenilas	5-CF ₃ -pirazol-1-ilas
35	fenilas	guanidino 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-metansulfamoil)iminogrupé
51	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupé
52	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupé

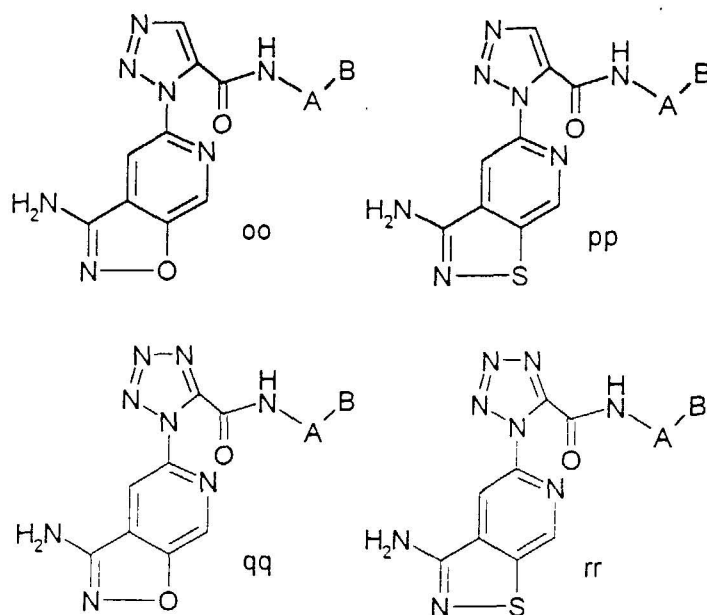
5 lentelė







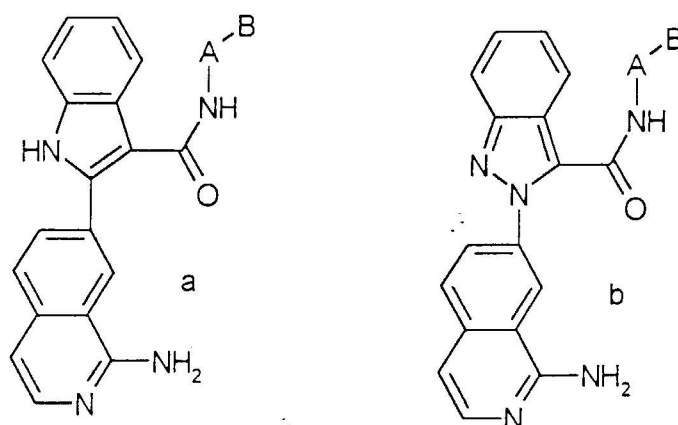


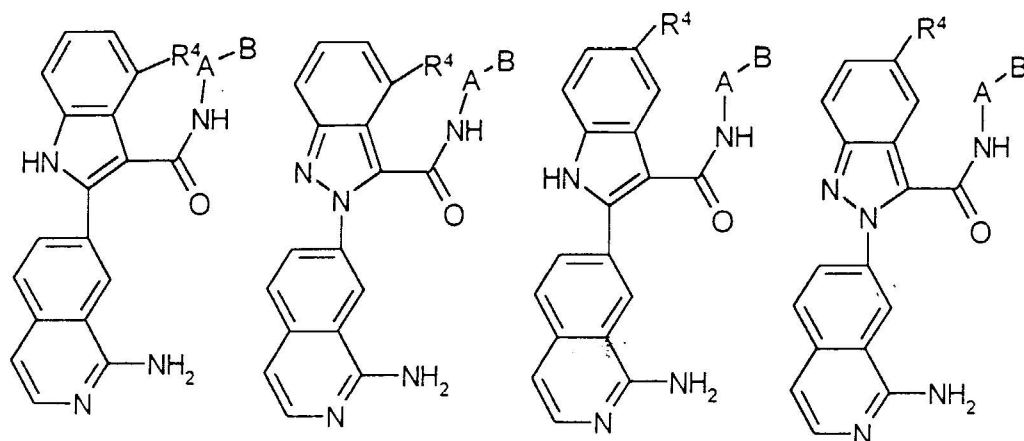


Pvz.	A	B
1	fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
2	fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
3	fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
4	fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
5	2-F-fenilas	2-((Me) ₂ N-metil)fenilas
6	2-F-fenilas	2-((Me)NH-metil)fenilas
7	2-F-fenilas	2-(H ₂ N-metil)fenilas
8	2-F-fenilas	2-HOCH ₂ -fenilas
9	fenilas	2-metilimidazol-1-ilas
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-metansulfamoil)iminogrupé
51	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formiliminogrupé
52	2-CH ₃ O-fenilas	(N-pirolidino)formil-N-metansulfamoil)iminogrupé

6 lentelé





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

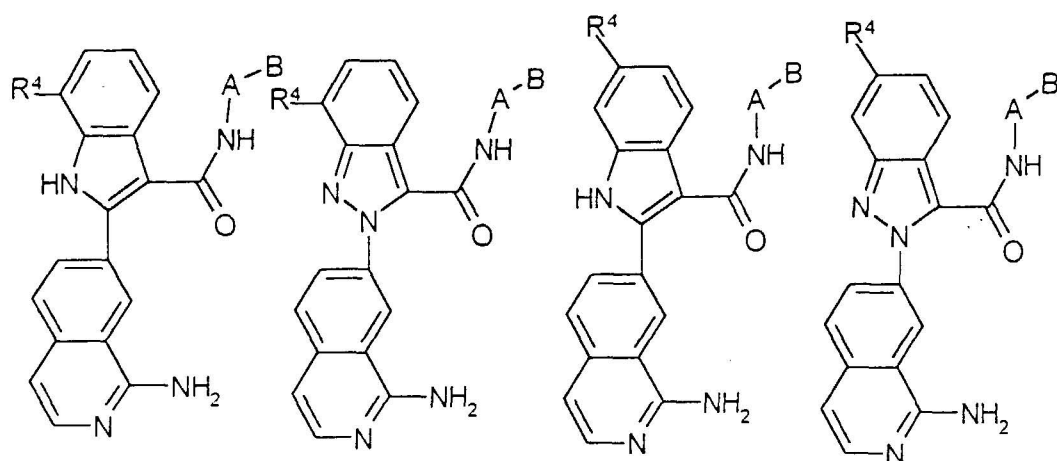
f₆ R⁴ = Cl

c₇ R⁴ = F

d₇ R⁴ = F

e₇ R⁴ = F

f₇ R⁴ = F



$g_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 OCH_3

$h_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$i_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$j_1 R^4 =$

$g_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$h_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$i_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$j_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$g_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$h_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$i_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$j_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$g_4 R^4 = \text{CH}_3$

$h_4 R^4 = \text{CH}_3$

$i_4 R^4 = \text{CH}_3$

$j_4 R^4 = \text{CH}_3$

$g_5 R^4 = \text{CF}_3$

$h_5 R^4 = \text{CF}_3$

$i_5 R^4 = \text{CF}_3$

$j_5 R^4 = \text{CF}_3$

$g_6 R^4 = \text{Cl}$

$h_6 R^4 = \text{Cl}$

$i_6 R^4 = \text{Cl}$

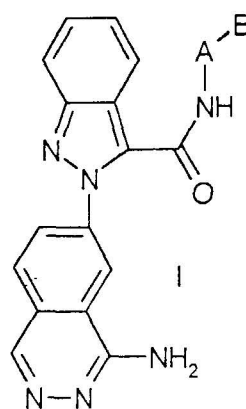
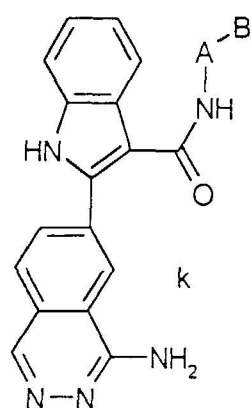
$j_6 R^4 = \text{Cl}$

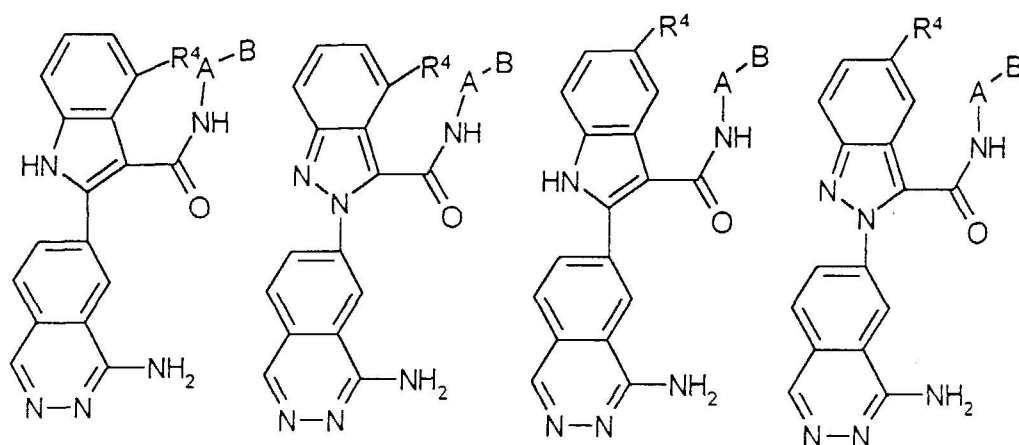
$g_7 R^4 = \text{F}$

$h_7 R^4 = \text{F}$

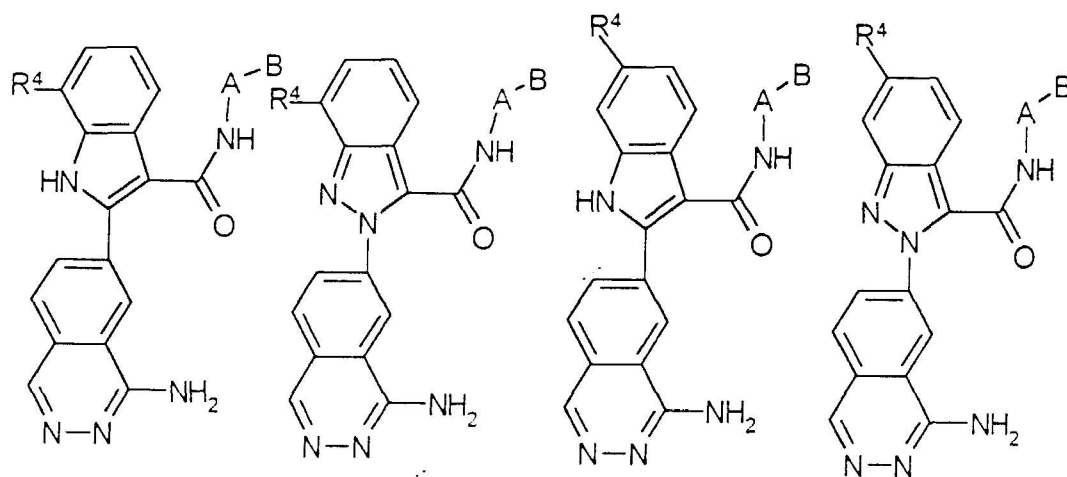
$i_7 R^4 = \text{F}$

$j_7 R^4 = \text{F}$

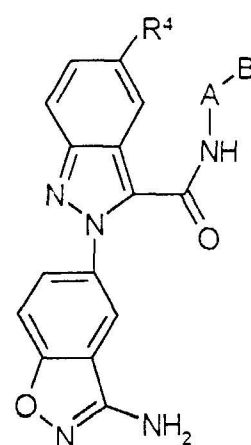
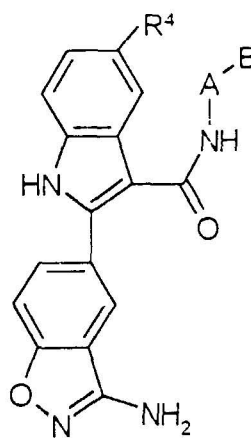
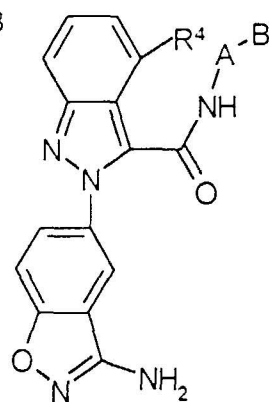
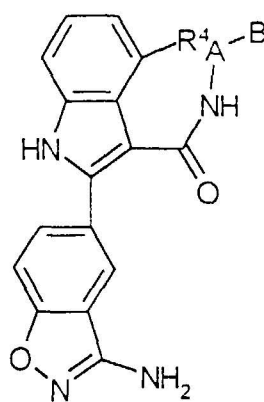
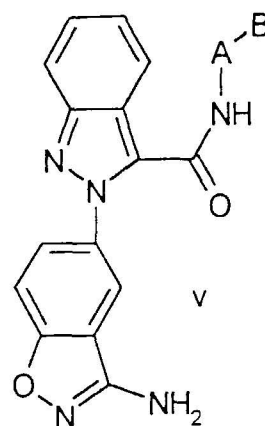
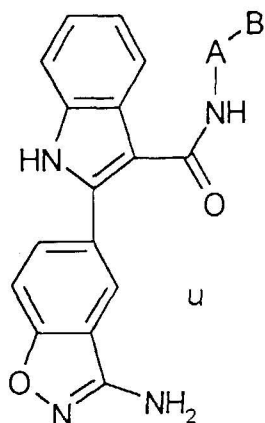




$m_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$n_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$o_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$p_1 R^4 =$
OCH_3			
$m_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$n_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$o_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$p_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
$m_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$n_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$o_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$p_3 R^4 =$
CH_2OCH_3			
$m_4 R^4 = \text{CH}_3$	$n_4 R^4 = \text{CH}_3$	$o_4 R^4 = \text{CH}_3$	$p_4 R^4 = \text{CH}_3$
$m_5 R^4 = \text{CF}_3$	$n_5 R^4 = \text{CF}_3$	$o_5 R^4 = \text{CF}_3$	$p_5 R^4 = \text{CF}_3$
$m_6 R^4 = \text{Cl}$	$n_6 R^4 = \text{Cl}$	$o_6 R^4 = \text{Cl}$	$p_6 R^4 = \text{Cl}$
$m_7 R^4 = \text{F}$	$n_7 R^4 = \text{F}$	$o_7 R^4 = \text{F}$	$p_7 R^4 = \text{F}$



$q_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$r_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$s_1 R^4 = \text{OCH}_3$	t_1
$R^4 = \text{OCH}_3$			
$q_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$r_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$s_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$t_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
$q_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$r_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$s_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$t_3 R^4 =$
CH_2OCH_3			
$q_4 R^4 = \text{CH}_3$	$r_4 R^4 = \text{CH}_3$	$s_4 R^4 = \text{CH}_3$	$t_4 R^4 = \text{CH}_3$
$q_5 R^4 = \text{CF}_3$	$r_5 R^4 = \text{CF}_3$	$s_5 R^4 = \text{CF}_3$	$t_5 R^4 = \text{CF}_3$
$q_6 R^4 = \text{Cl}$	$r_6 R^4 = \text{Cl}$	$s_6 R^4 = \text{Cl}$	$t_6 R^4 = \text{Cl}$
$q_7 R^4 = \text{F}$	$r_7 R^4 = \text{F}$	$s_7 R^4 = \text{F}$	$t_7 R^4 = \text{F}$



w₁ R⁴ = OCH₃
R⁴ = OCH₃

x₁ R⁴ = OCH₃

y₁ R⁴ = OCH₃

z₁

w₂ R⁴ = CO₂CH₃

x₂ R⁴ = CO₂CH₃

y₂ R⁴ = CO₂CH₃

z₂ R⁴ = CO₂CH₃

w₃ R⁴ = CH₂OCH₃

x₃ R⁴ = CH₂OCH₃

y₃ R⁴ = CH₂OCH₃

z₃ R⁴ =

CH₂OCH₃

w₄ R⁴ = CH₃

x₄ R⁴ = CH₃

y₄ R⁴ = CH₃

z₄ R⁴ = CH₃

w₅ R⁴ = CF₃

x₅ R⁴ = CF₃

y₅ R⁴ = CF₃

z₅ R⁴ = CF₃

w₆ R⁴ = Cl

x₆ R⁴ = Cl

y₆ R⁴ = Cl

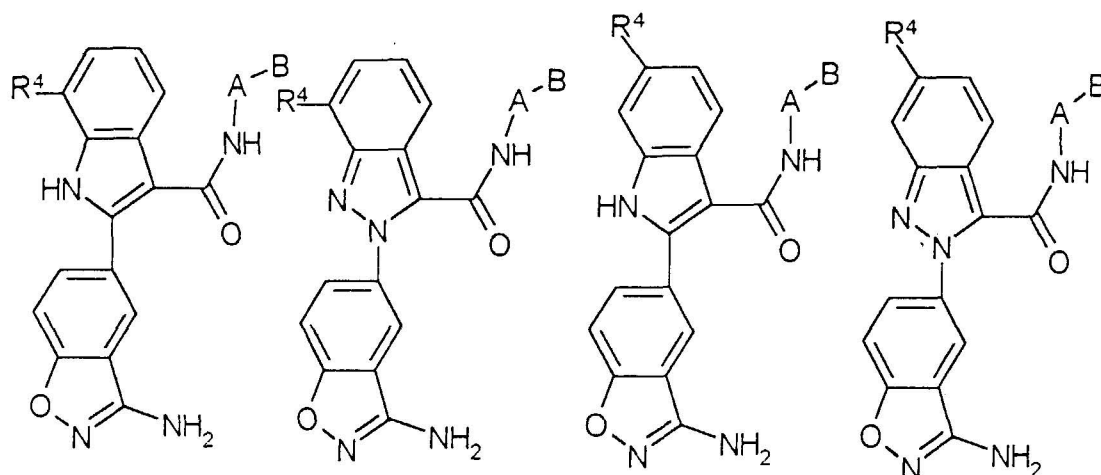
z₆ R⁴ = Cl

w₇ R⁴ = F

x₇ R⁴ = F

y₇ R⁴ = F

z₇ R⁴ = F

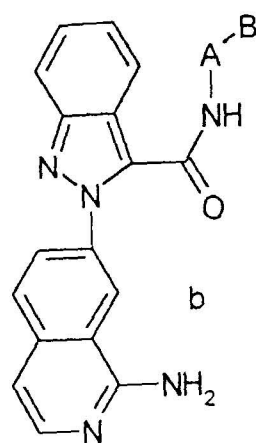
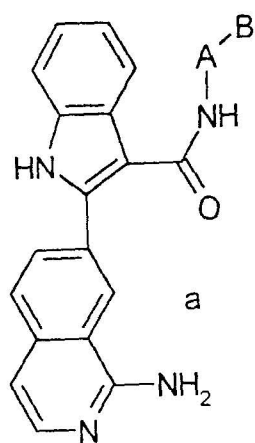


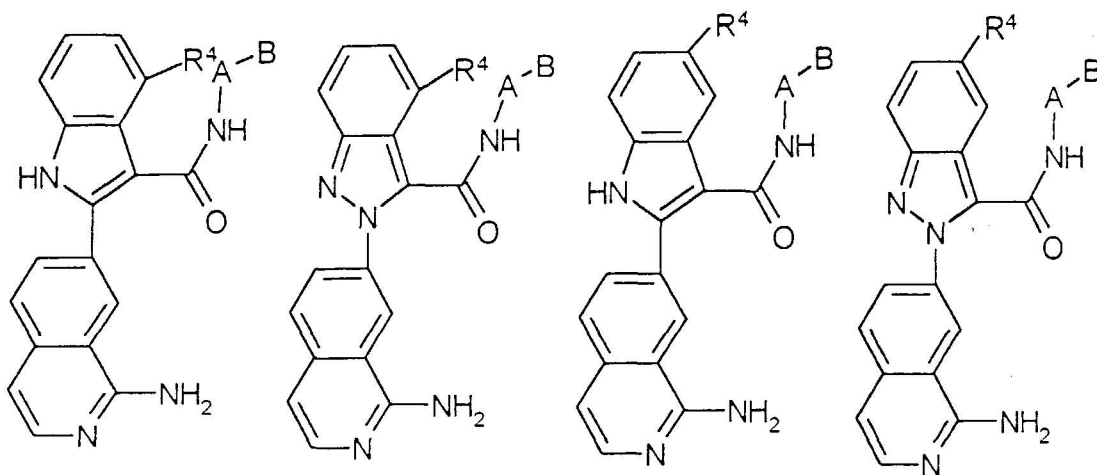
$aa_1 R^4 = OCH_3$ $bb_1 R^4 = OCH_3$ $cc_1 R^4 = OCH_3$ $dd_1 R^4 = OCH_3$
 $aa_2 R^4 = CO_2CH_3$ $bb_2 R^4 = CO_2CH_3$ $cc_2 R^4 = CO_2CH_3$ $dd_2 R^4 =$
 CO_2CH_3
 $aa_3 R^4 = CH_2OCH_3$ $bb_3 R^4 = CH_2OCH_3$ $cc_3 R^4 = CH_2OCH_3$ dd_3
 $R^4 = CH_2OCH_3$
 $aa_4 R^4 = CH_3$ $bb_4 R^4 = CH_3$ $cc_4 R^4 = CH_3$ $dd_4 R^4 =$
 CH_3
 $aa_5 R^4 = CF_3$ $bb_5 R^4 = CF_3$ $cc_5 R^4 = CF_3$ $dd_5 R^4 = CF_3$
 $aa_6 R^4 = Cl$ $bb_6 R^4 = Cl$ $cc_6 R^4 = Cl$ $dd_6 R^4 = Cl$
 $aa_7 R^4 = F$ $bb_7 R^4 = F$ $cc_7 R^4 = F$ $dd_7 R^4 = F$

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 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	2-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	2-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	2-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	2-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

7 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

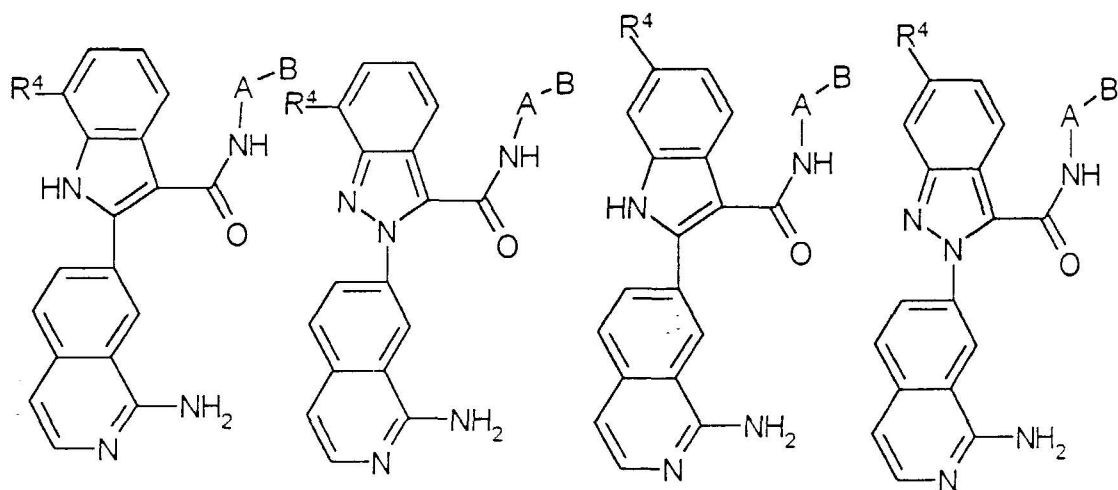
f₆ R⁴ = Cl

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

g₆ R⁴ = Cl

h₆ R⁴ = Cl

i₆ R⁴ = Cl

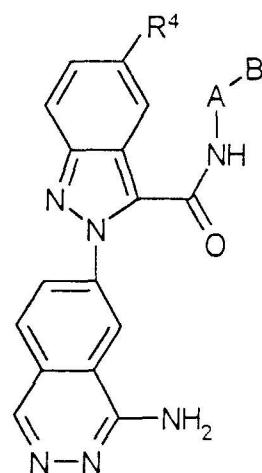
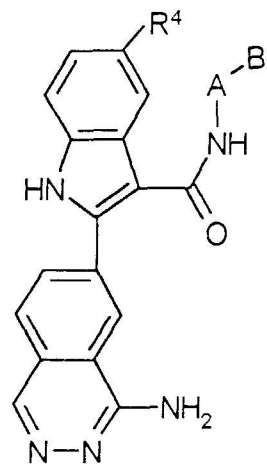
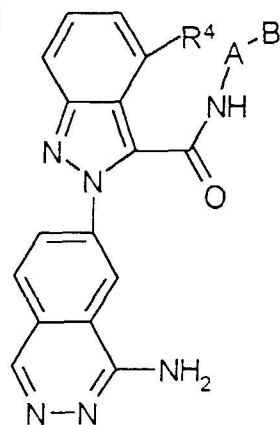
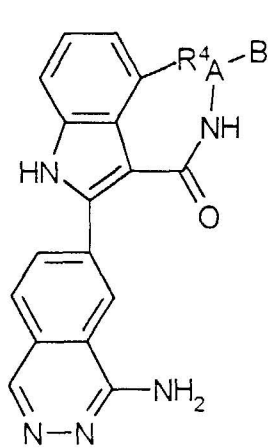
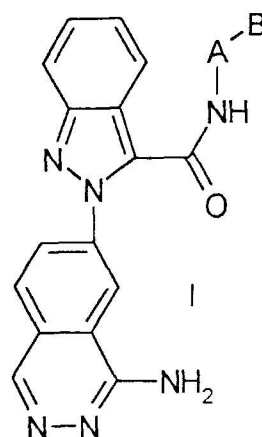
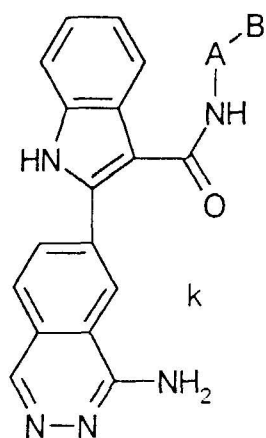
j₆ R⁴ = Cl

g₇ R⁴ = F

h₇ R⁴ = F

i₇ R⁴ = F

j₇ R⁴ = F



$m_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 OCH_3

$n_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$o_1 R^4 = \text{OCH}_3$

$p_1 R^4 =$

$m_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$n_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$o_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$p_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

$m_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$
 CH_2OCH_3

$n_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$o_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

$p_3 R^4 =$

$m_4 R^4 = \text{CH}_3$

$n_4 R^4 = \text{CH}_3$

$o_4 R^4 = \text{CH}_3$

$p_4 R^4 = \text{CH}_3$

$m_5 R^4 = \text{CF}_3$

$n_5 R^4 = \text{CF}_3$

$o_5 R^4 = \text{CF}_3$

$p_5 R^4 = \text{CF}_3$

$m_6 R^4 = \text{Cl}$

$n_6 R^4 = \text{Cl}$

$o_6 R^4 = \text{Cl}$

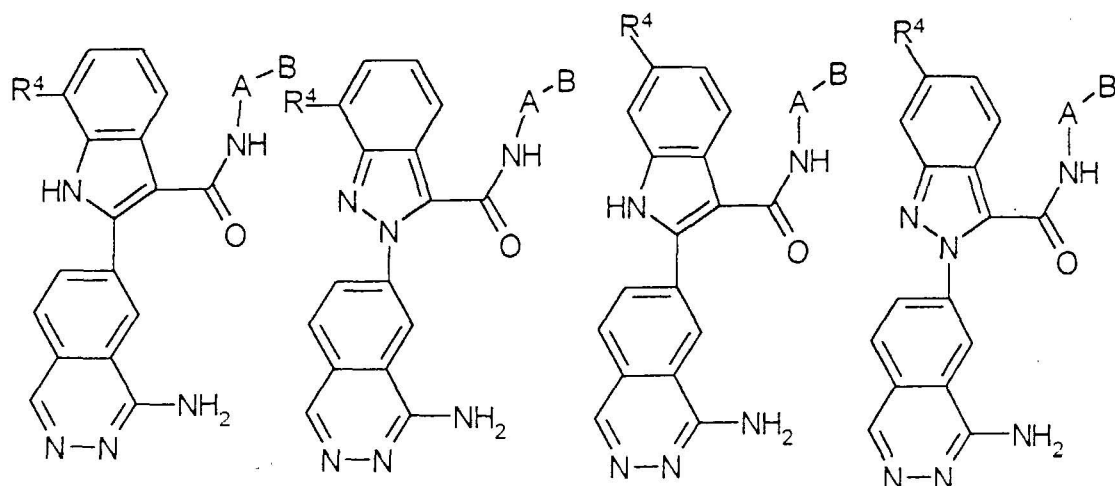
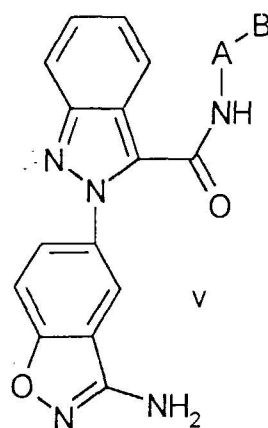
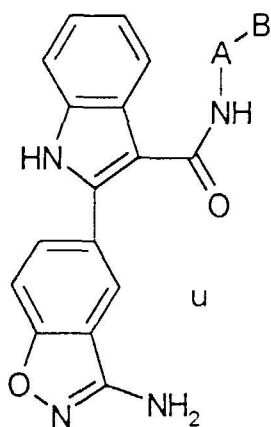
$p_6 R^4 = \text{Cl}$

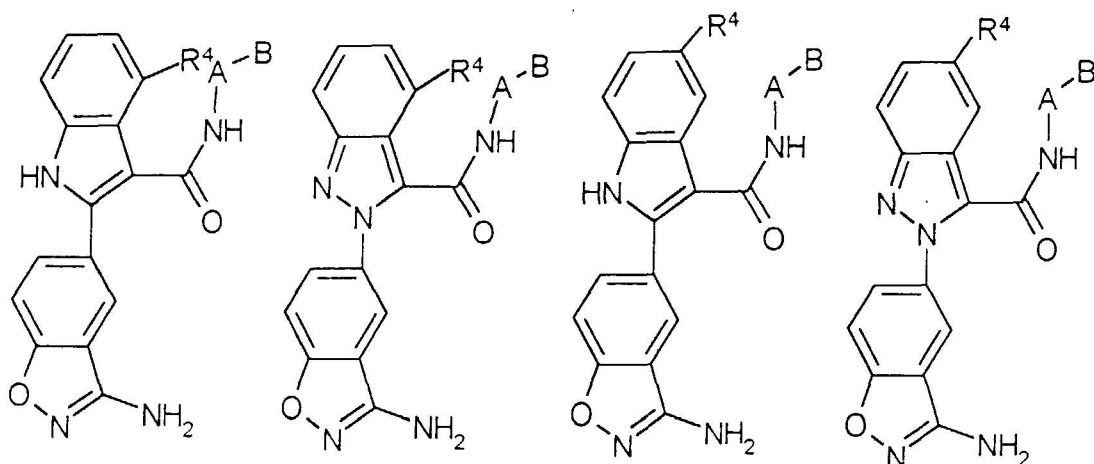
$m_7 R^4 = \text{F}$

$n_7 R^4 = \text{F}$

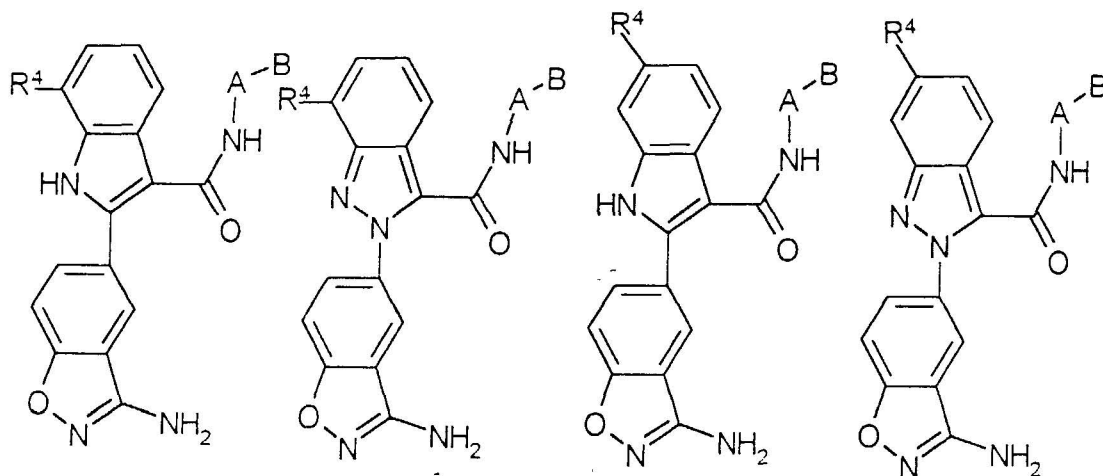
$o_7 R^4 = \text{F}$

$p_7 R^4 = \text{F}$


 $q_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 $R^4 = \text{OCH}_3$
 $q_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $q_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$
 CH_2OCH_3
 $q_4 R^4 = \text{CH}_3$
 $q_5 R^4 = \text{CF}_3$
 $q_6 R^4 = \text{Cl}$
 $q_7 R^4 = \text{F}$
 $r_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 $r_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $r_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$
 $r_4 R^4 = \text{CH}_3$
 $r_5 R^4 = \text{CF}_3$
 $r_6 R^4 = \text{Cl}$
 $r_7 R^4 = \text{F}$
 $s_1 R^4 = \text{OCH}_3$
 $s_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $s_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$
 $s_4 R^4 = \text{CH}_3$
 $s_5 R^4 = \text{CF}_3$
 $s_6 R^4 = \text{Cl}$
 $s_7 R^4 = \text{F}$
 t_1
 $t_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 $t_3 R^4 =$
 $t_4 R^4 = \text{CH}_3$
 $t_5 R^4 = \text{CF}_3$
 $t_6 R^4 = \text{Cl}$
 $t_7 R^4 = \text{F}$




$w_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$x_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$y_1 R^4 = \text{OCH}_3$	z_1
$R^4 = \text{OCH}_3$			
$w_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$x_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$y_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$z_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
$w_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$x_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$y_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$z_3 R^4 =$
CH_2OCH_3			
$w_4 R^4 = \text{CH}_3$	$x_4 R^4 = \text{CH}_3$	$y_4 R^4 = \text{CH}_3$	$z_4 R^4 = \text{CH}_3$
$w_5 R^4 = \text{CF}_3$	$x_5 R^4 = \text{CF}_3$	$y_5 R^4 = \text{CF}_3$	$z_5 R^4 = \text{CF}_3$
$w_6 R^4 = \text{Cl}$	$x_6 R^4 = \text{Cl}$	$y_6 R^4 = \text{Cl}$	$z_6 R^4 = \text{Cl}$
$w_7 R^4 = \text{F}$	$x_7 R^4 = \text{F}$	$y_7 R^4 = \text{F}$	$z_7 R^4 = \text{F}$



$aa_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$bb_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$cc_1 R^4 = \text{OCH}_3$	$dd_1 R^4 = \text{OCH}_3$
$aa_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$bb_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$cc_2 R^4 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$dd_2 R^4 =$
CO_2CH_3			
$aa_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$bb_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	$cc_3 R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	dd_3
$R^4 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$			
$aa_4 R^4 = \text{CH}_3$	$bb_4 R^4 = \text{CH}_3$	$cc_4 R^4 = \text{CH}_3$	$dd_4 R^4 =$
CH_3			
$aa_5 R^4 = \text{CF}_3$	$bb_5 R^4 = \text{CF}_3$	$cc_5 R^4 = \text{CF}_3$	$dd_5 R^4 = \text{CF}_3$
$aa_6 R^4 = \text{Cl}$	$bb_6 R^4 = \text{Cl}$	$cc_6 R^4 = \text{Cl}$	$dd_6 R^4 = \text{Cl}$

aa₇ R⁴ = Fbb₇ R⁴ = Fcc₇ R⁴ = Fdd₇ R⁴ = F

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-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 prieškoaguliantai 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, nepastoviąją angina, pirmąją 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 prieškoaguliantinis 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 greitai (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 formas.

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 serotonininio granuliarinės sekrecijos) 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 izotiouronio 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 aktyvatoriai; 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, ypatingai 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 tokiomis peroralinio vartojimo dozuotomis formomis kaip tabletės, kapsulės (ir tabletės, ir kapsulės gali būti prolanguoto 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; recipiento 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 sulaukys 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 etanolio, glicerolio, 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, stearylino arba fosfatidilcholinų.

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 parenteriniams 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 pailiustuotos 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 vienetė 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 junginai 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

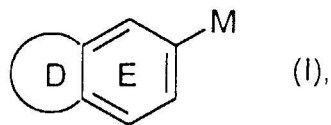
ne tik minimizuoti kontaktą tarp derinio veikliųjų komponentų, bet taip pat galima kontroliuoti vieno iš šių komponentų išsiskyrimą virškinimo trakte taip, kad vienas iš šių komponentų nebus išskiriamas skrandyje, bet jis išsiskirs žarnyne. Vienas iš veikliųjų ingredientų taip pat gali būti padengtas 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:

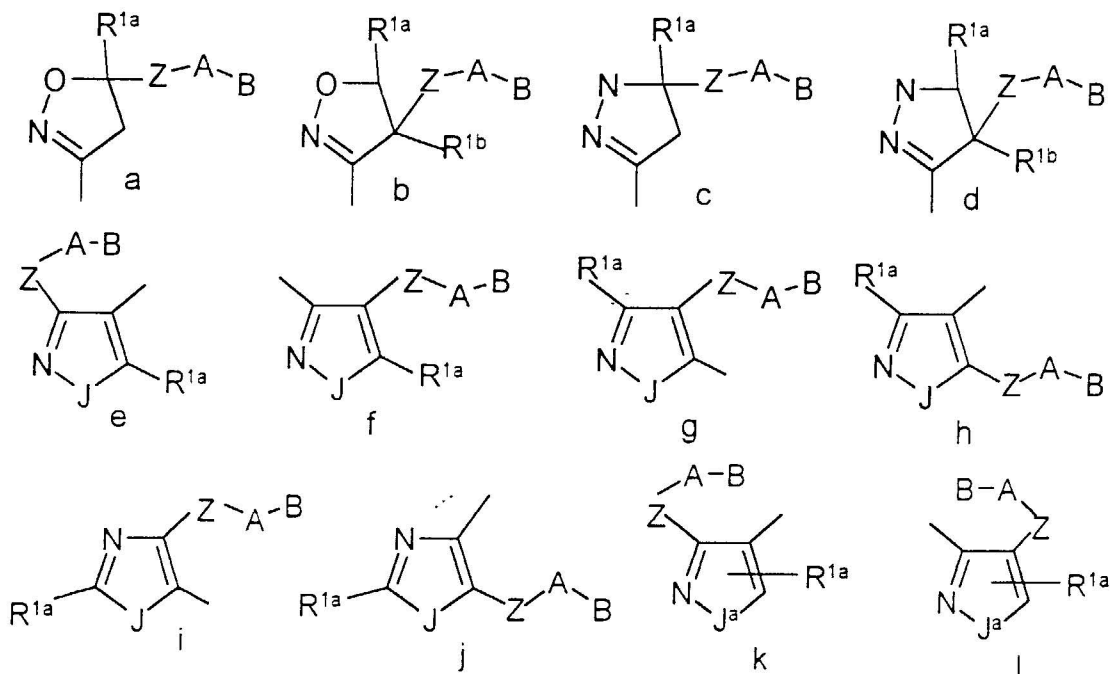
D žiedas yra pasirinktas iš $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}-$, 5-6-narės aromatinės sistemos, turinčios 0-2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O ir S grupės;

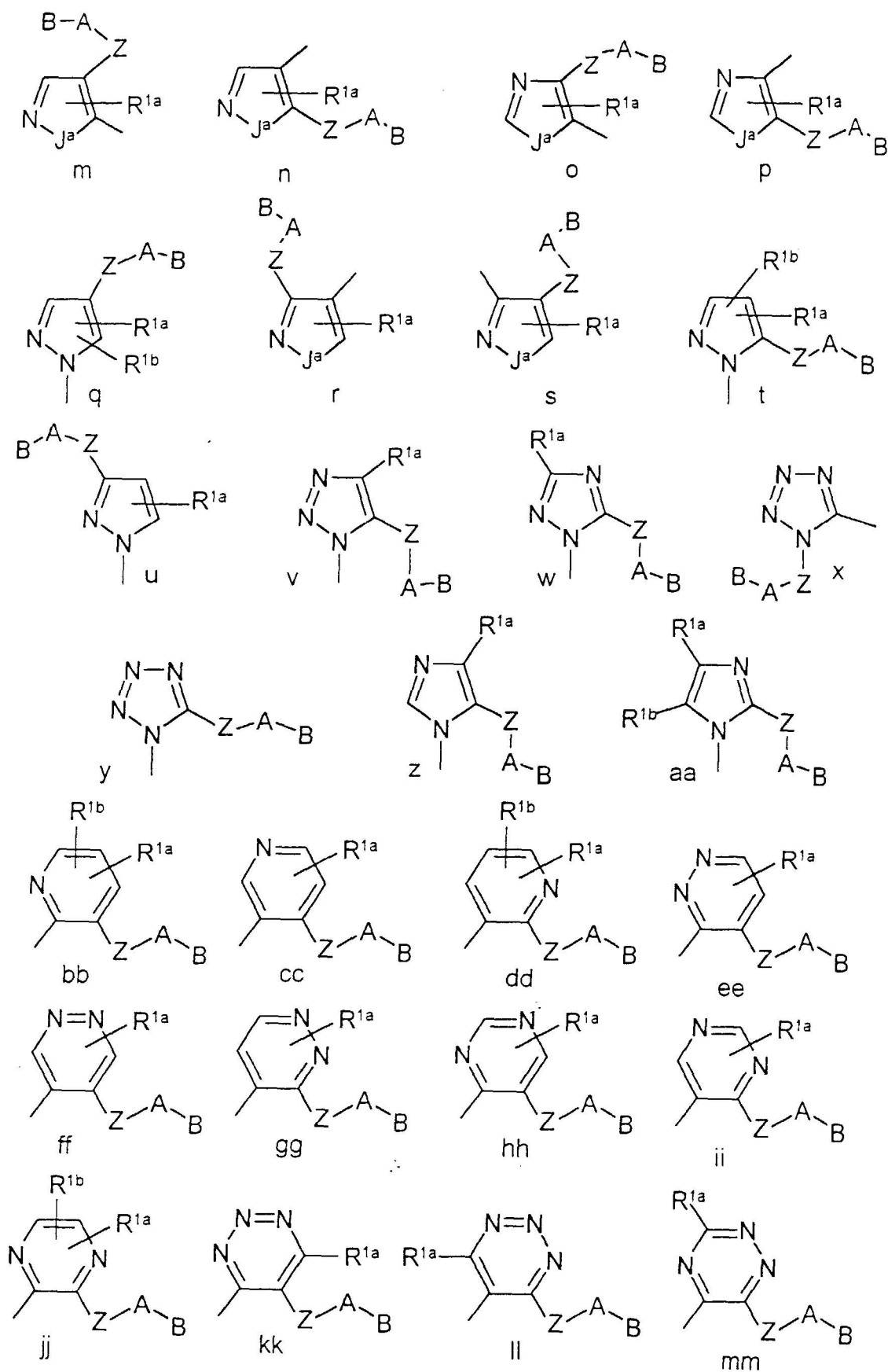
D žiede yra 0-2 pakaitai R, su sąlyga, kad kai D žiede nėra pakaitų, jame yra bent vienas heteroatomas;

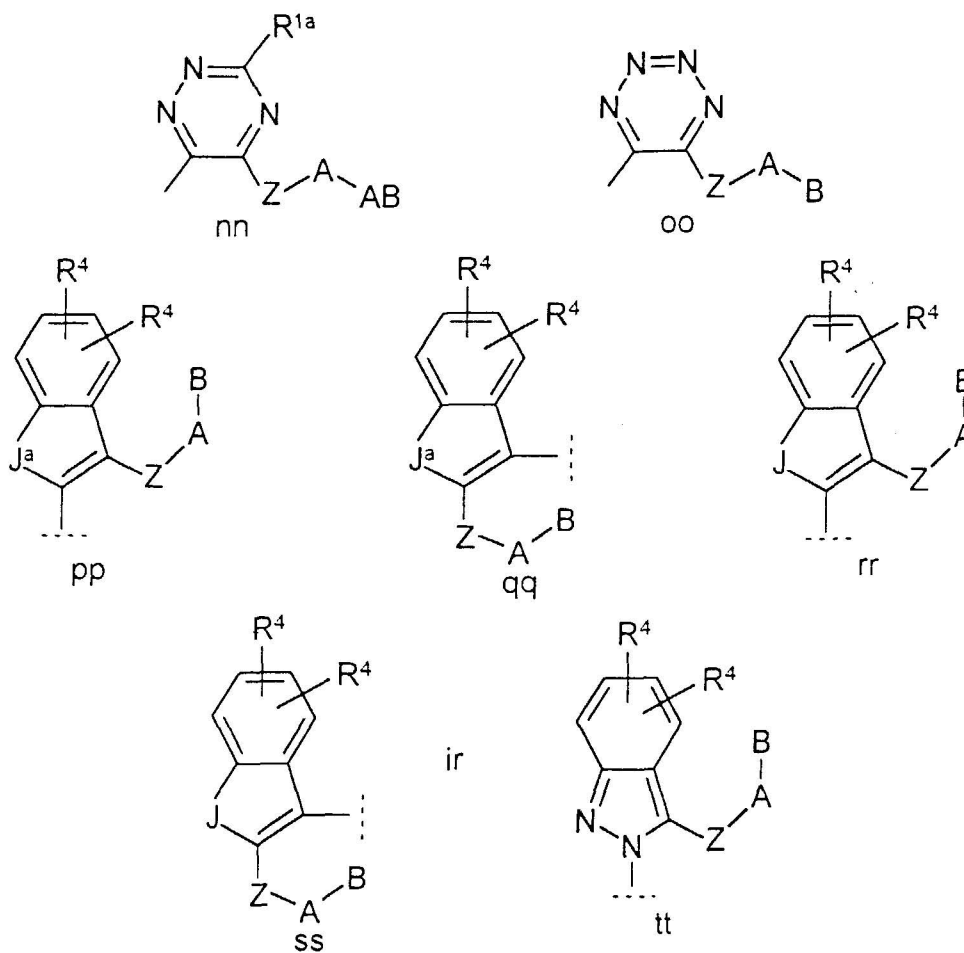
E žiede yra 0-2 N atomai ir 0-1 pakaitas R;

R yra pasirinktas iš Cl, F, Br, I, OH, C_{1-3} -alkoksigrupės, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})$ ir $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkilas})_2$;

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-R¹, -CH=CH-R¹, NCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, N(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;

R¹ yra pasirinktas iš H, C₁₋₃-alkilo, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rOR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_rCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_rOR², CH(=NR^{2c})NR²R^{2a}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2a}R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, C(O)NR²(CH₂)_rOR², SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, C₃₋₆-karbociklinės liekanos su 0-2 pakaitais R⁴ ir 5-10-narės heterociklinės sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir turinčios 0-2 pakaitus R⁴;

R^{1''} yra pasirinktas iš H, CH(CH₂OR²)₂, C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a}, S(O)R^{2b}, S(O)₂R^{2b} ir SO₂NR²R^{2a};

R² bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, CF₃, C₁₋₆-alkilo, benzilo, C₃₋₆-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, CF₃, C₁₋₆-alkilo, benzilo, fenetilo, C₃₋₆-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 CF₃, C₁₋₄-alkoksigrupės, C₁₋₆-alkilo, benzilo, C₃₋₆-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 CF₃, OH, C₁₋₄-alkoksigrupės, C₁₋₆-alkilo, benzilo, C₃₋₆-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, R² 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:

$(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, 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, $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^5$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^1$ 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)NR²R^{2a};

R^{4a} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, (CH₂)_rOR², (CH₂)_r-F, (CH₂)_r-Br, (CH₂)_r-Cl, I, C₁₋₄-alkilo, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rNR²R^{2b}, (CH₂)_rC(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, C(O)NH(CH₂)₂NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NR²)NR²R^{2a}, NHC(=NR²)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-C₁₋₄-alkilas, C(O)NH₂SO₂-C₁₋₄-alkilas, NR²SO₂R⁵, S(O)_pR⁵ ir (CF₂)_rCF₃;

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 R⁵;

R^{4b} bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, =O, (CH₂)_rOR³, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alkilo, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR³R^{3a}, (CH₂)_rC(O)R³, (CH₂)_rC(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, NR³C(O)NR³R^{3a}, CH(=NR³)NR³R^{3a}, NR³C(=NR³)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄-alkilas, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-fenilas, S(O)_pCF₃, S(O)_pC₁₋₄-alkilas, S(O)_p-fenilas ir (CF₂)_rCF₃;

R^5 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš CF₃, C₁₋₆-alkilo, fenilo su 0-2 pakaitais R⁶ ir benzilo su 0-2 pakaitais R⁶;

R^6 bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, OH, (CH₂)_rOR², F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alkilo, CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a} ir NR²SO₂-C₁₋₄-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;

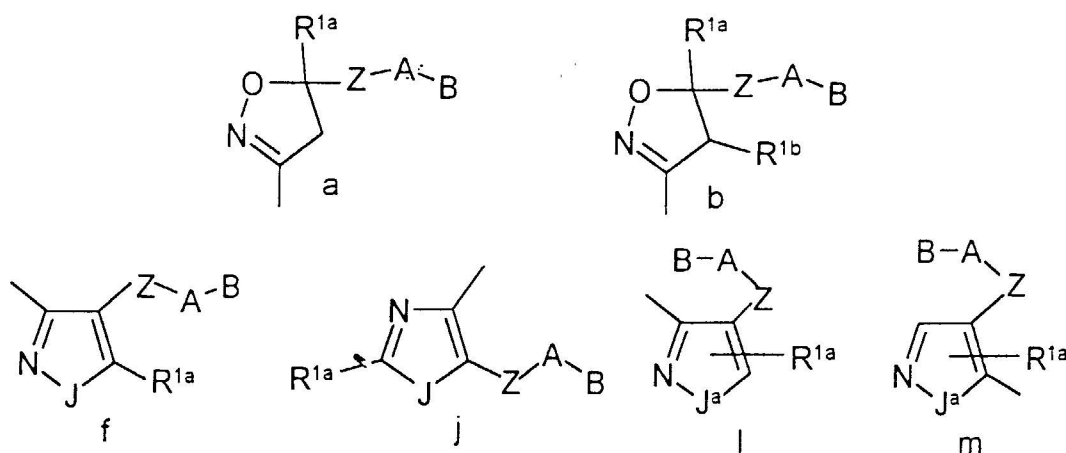
jų stereoizomerai arba jų farmaciškai tinkamos druskos.

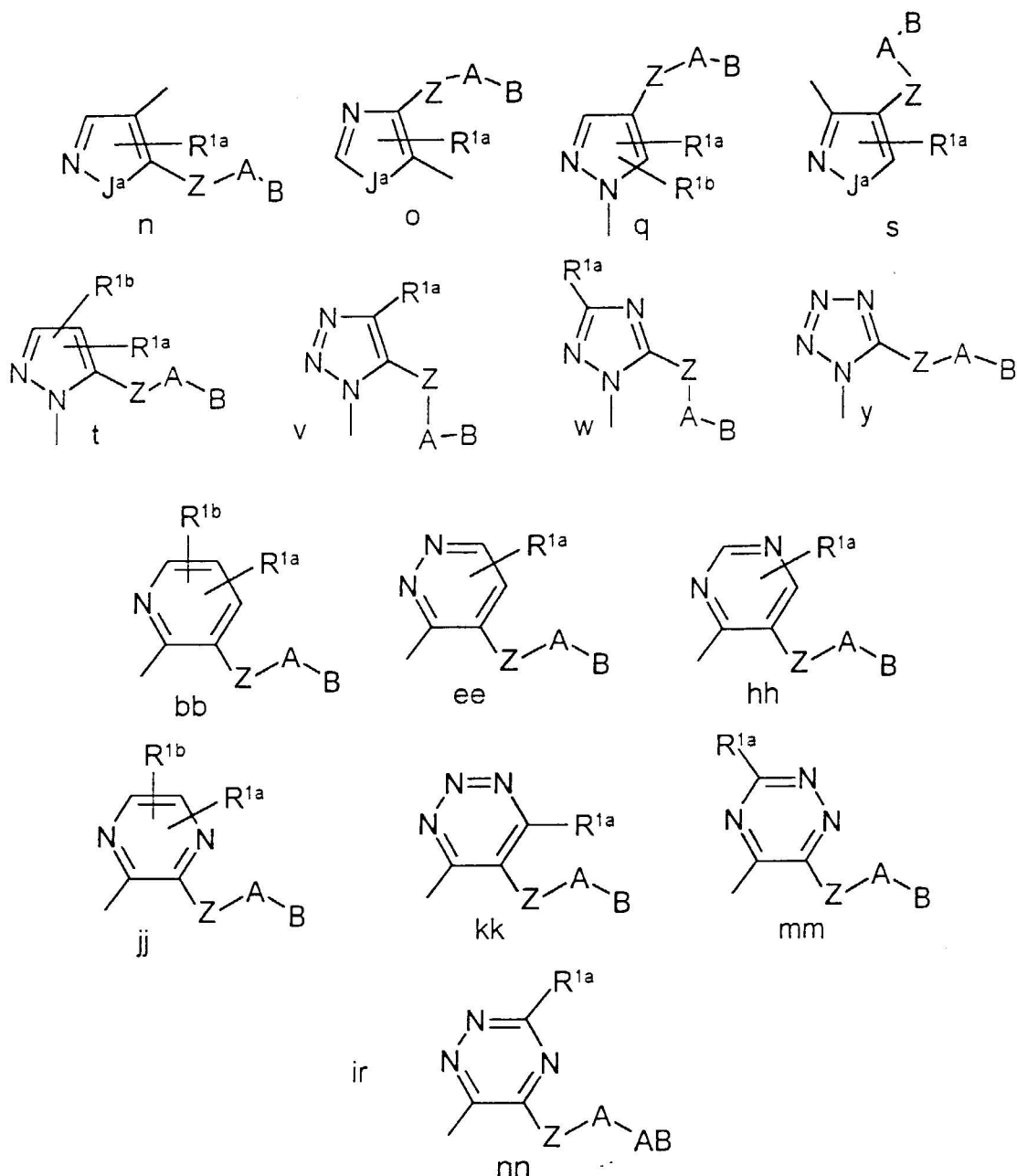
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

D-E yra pasirinktas iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-amino-3-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-4-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-5-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-6-hidroksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-3-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-4-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-5-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-amino-6-metoksiizochinolin-7-ilas; 1-hidroksi-izochinolin-7-ilas; 4-aminochinazol-6-ilas; 2,4-diaminochinazol-6-ilas; 4,7-diaminochinazol-6-ilas; 4,8-diaminochinazol-6-ilas; 1-aminoftalaz-7-ilas; 1,4-diaminoftalaz-7-ilas; 1,5-diaminoftalaz-7-ilas; 1,6-diaminoftalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 2,4-diaminopterid-6-ilas; 4,6-diaminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 6,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 5,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 4,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 3,8-diamino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 5,7-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 5,8-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 1,5-diamino-2,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5,7-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 5,8-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 2,5-diamino-1,6-naftirid-3-ilas; 3-aminoindazol-5-ilas; 3-hidroksiindazol-5-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 3-hidroksibenzizoksazol-5-ilas; 3-aminobenzizotiazol-5-ilas; 3-hidroksibenzizotiazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

M yra pasirinktas iš grupės:





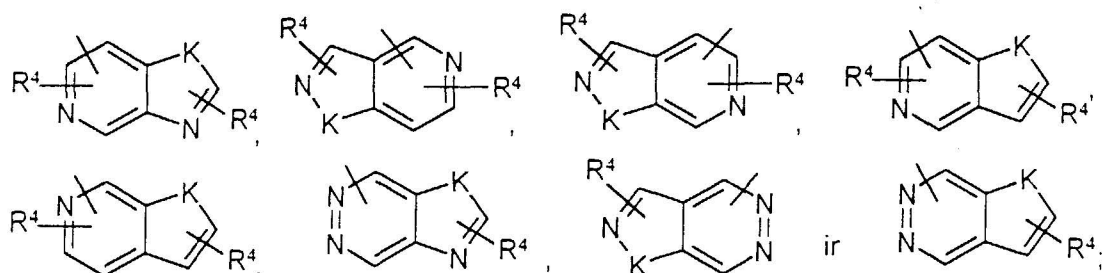
Z yra pasirinktas iš $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CH}_2)_r$ ir $(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$ 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, benzotiofuranas, indolas, benzimidazolas, benzoksazolas, benztiазolas, indazolas, benzizoksazolas, benzizotiazolas ir izoindazolas;

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



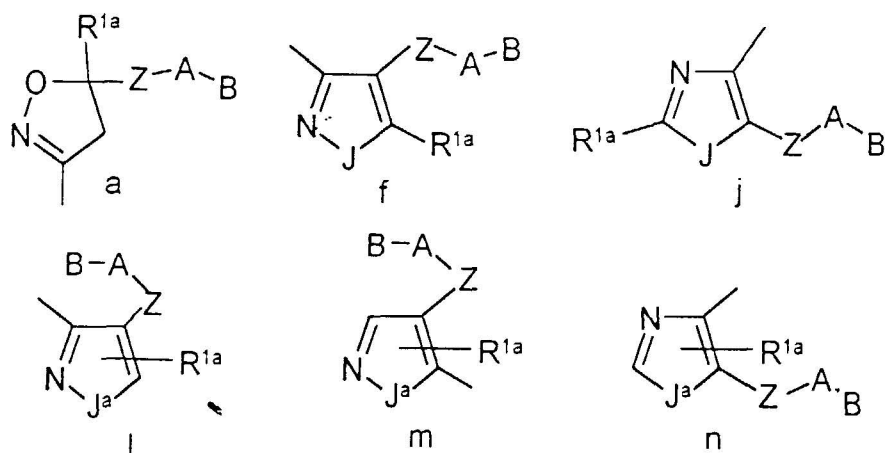
K yra pasirinktas iš O, S, NH ir N.

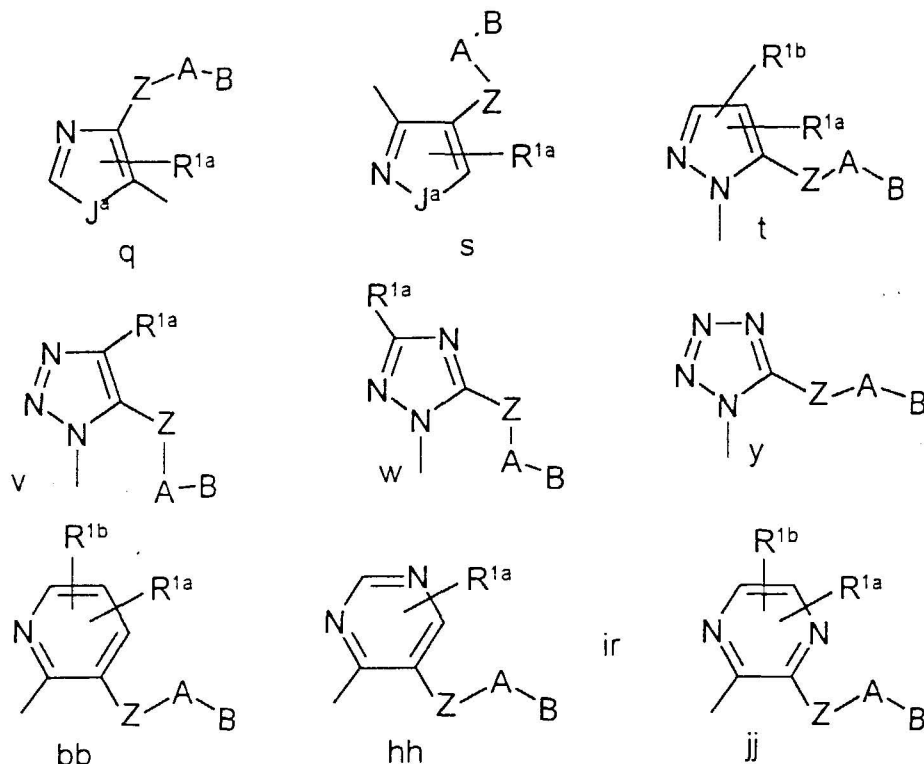
3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-hidroksiizochinolin-7-ilas; 4-aminochinazol-6-ilas; 2,4-diaminochinazol-6-ilas; 4,7-diaminochinazol-6-ilas; 4,8-diaminochinazol-6-ilas; 1-aminofthalaz-7-ilas; 1,4-diaminofthalaz-7-ilas; 1,5-diaminofthalaz-7-ilas; 1,6-diaminofthalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 3-aminobenzizotiazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

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^{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.

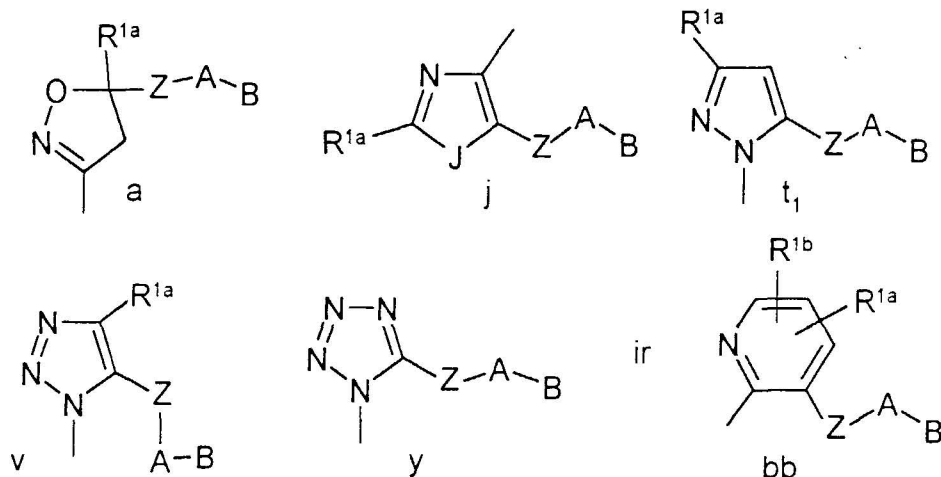
4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-7-ilas; 1-aminoftalaz-7-ilas; 1,4-diaminoftalaz-7-ilas; 1,5-diaminoftalaz-7-ilas; 1,6-diaminoftalaz-7-ilas; 4-aminopterid-6-ilas; 8-amino-1,7-

naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidroizochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas;

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 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} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ -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 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

D-E yra pasirinkta iš grupės:

1-aminoizochinolin-7-ilas; 1,3-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,4-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,5-diaminoizochinolin-7-ilas; 1,6-diaminoizochinolin-

7-ilas; 8-amino-1,7-naftirid-2-ilas; 5-amino-1,6-naftirid-3-ilas; 5-amino-2,6-naftirid-3-ilas; 3-aminobenzizoksazol-5-ilas; 1-amino-3,4-dihidro-izochinolin-7-ilas ir 1-aminoizoindol-6-ilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš:

- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
- 1-(4'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
- 1-(izochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonil-amino]pirazolo;
- 3-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
- 3-(izochinol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
- 3-(izochinol-7'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilizoksazolino;
- 3-(2'-aminobenzimidazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
- 3-(3'-aminoindazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
- 3-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-5-metilizoksazolino;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 3-(1-aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;
- 3-(4-aminoizochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;
- 3-(izochinol-7-il)-4-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]-1,2,3-triazolo;
- 1-(chinol-2-ilmetil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(chinol-2-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3-aminoindazol-5-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-(fenil)pirid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[izochinol-7-il)aminokarbonil]pirazolo;

- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-izopropil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(2',4'-diaminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(4'-aminochinazol-6'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[4-(N-pirolidinilkarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoftalazin-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
- 3-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il]aminokarbonil]-5-(metilsulfonilaminometil)izoksazolino;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-metoksi-4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-izopropilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metoksimetil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-dimetilaminometil)imidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metil)benzimidazol-1'-il]fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-etilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-etilimidazol-1'-il)-2,5-difluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2-fluor-4-morfolinofenil)aminokarbonil]pirazolo;

- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-izopropilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-amino-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-nitro-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-dimetil-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-pirolidino-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[(2'-metilsulfonil)fenil]pirimid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[[5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirid-2-il]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[[(2'-metilsulfonil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2-(N-pirolidino)-4-(N-pirolidinokarbonil)fenil)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[[[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-5-[[[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil)fenil]pirimidin-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-metilimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-metilimidazol-1'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(1'-metilimidazol-2'-il)-2-fluorfenil]aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2'-aminoimidazol-1'-il)fenil]aminokarbonil]pirazolo;

- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksiamido;
 etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksilato;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-3-karboksirūgšties;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-(hidroksimetil)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-[dimetilaminometil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 etilo 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksilato;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazol-4-karboksirūgšties;
 1-(1',2',3',4'-tetrahidroizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]-5-metilpirazolo;
 1-(4'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)-fenil)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-chlor-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;
 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)karbonilamino]pirazolo;

- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-propil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-etil-5-[4-(N-pirolidinokarbonil-1-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(imidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[3-fluor-4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(1'-aminoizochinol-7'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(2-metilimidazol-1'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-metil-5-[4-(pirid-3'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[2-fluor-4-(N-pirolidinokarbonil)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-metil-5-[4-(pirid-3'-il)fenilaminokarbonil]pirazolo;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[4-(pirid-3'-il-3-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;

1-(3'-aminometilnaft-2'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-hidroksimetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-metilaminometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-brommetil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piridiniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-aminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-pirolidinilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-il-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-(4''-t-butoksikarbonil)-piperazin-1''-ilmetil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-(N,N-dimetilamino)-piridiniometil)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-ilmetil)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-N-metilmorfoliniometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-morfolinometil-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(3-fluor-2'-(N-metil-N-metoksiamino)-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]triazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]triazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-trifluormetil-5-[(2'-metilaminosulfonil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]tetrazolo;
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[(2'-dimetilaminometil-3-fluor-[1,1']-bifen-4-il)aminokarbonil]pirazolo; ir,
 1-(3'-aminobenzizoksazol-5'-il)-3-etil-5-[4'-(2''-dimetilaminometilimidazol-1''-il)-2'-fluorfenil)aminokarbonil]pirazolo;
 arba jų farmaciškai tinkamų druskų.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ją sudaro farmaciškai priimtinas nešiklis ir terapiškai efektyvus kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos.

8. Junginys pagal vieną iš 1-6 punktų arba jo farmaciškai priimtina druska, skirta panaudoti gydymui.
9. Junginio pagal vieną iš 1-6 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos panaudojimas medikamentų, skirtų tromboembolinių sutrikimų gydymu, gamybai.-