(19) **RU** (11) **2 076 100** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 231/08, 401/04, 401/06, 401/12, 403/06, 413/04, 417/04//A 61 K 31/415**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5001032/04, 16.07.1991

(30) Приоритет: 17.07.1990 US 07/553489

(46) Дата публикации: 27.03.1997

(56) Ссылки: **Заявка на Европейский патент N 373512, кл. C 07 D 401/06, 1990.**

(71) Заявитель:
Эли Лилли энд Компани (US)

(72) Изобретатель: **Реймонд Френк Браун[US], Джеймс Джеффри Хоуберт[US], Карен Линн Лобб[US], Дэвид Эндрю Нил[US], Джон Кевин Рил[US]**

(73) Патентообладатель:
Эли Лилли энд Компани (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

(57) Реферат:

Использование: в химико-фармацевтической промышленности. Сущность: производные пиразола ф-лы 1, где группа C=0, или COR^4, необязательная связь, P= 0-1, R и R независимо друг от друга H, (C_2-C_6)алкил, замещенный или незамещенный фенил, бензил, нафтил, пиридил, R^2-H,(C_1-C_6алкил, -CH_2COOH, (C_1-C_4) алкокси $COCH_2$, C(O)$(A)_t$-Y, t=1, A-NH,Y - фенил замещенный CF_3 и/или Hal, R^4 (C_1-C_6)алкил, -CH_2COOH, (C_1-C_4)алкокси $COCH_2$-, R^3-H, или группа ф-л 2 или 3, где B-0, или S, X-Hal, m=0-2, n=0-1, Q-NH(C_1-C_6)алкил, S, R_5 группа $[CH(R^6)]_q(CH_2)_r$-R, где R^6, C_1-C_6 алкил, q=0-1, r-0-2, R^7-H,(C_1-C_8)алкил, пентафторфенил, пиридил, тетрагидронафтил, индолил, хинолинил, замещенный или незамещенный фенил или нафтил, или группа $(Q)_n$-R_5-2-тетрагидроизохинолинил, или их фармацевтически приемлемые соли. 8 з. п. ф-лы. Структура соединения ф-лы 1, 2, 3: 2 с. и 6 з.п. ф-лы, 16 табл.

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

(19) **RU** (11) **2 076 100** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 231/08, 401/04, 401/06, 401/12, 403/06, 413/04, 417/04//A 61 K 31/415**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5001032/04, 16.07.1991

(30) Priority: 17.07.1990 US 07/553489

(46) Date of publication: 27.03.1997

(71) Applicant:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

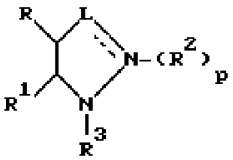
(72) Inventor: Rejmond Frenk Braun[US], Dzhejms Dzheffri Khoubert[US], Karen Linn Lobb[US], Dehvid Ehndrju Nil[US], Dzhon Kevin Ril[US]

(73) Proprietor:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

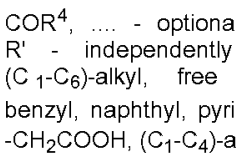
(54) PYRAZOLE DERIVATIVES AND THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract:

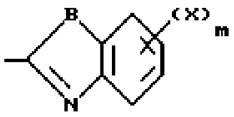
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: product: pyrazole derivatives of the formula (I)



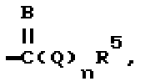
where: L - group C=O or



COR^4, ... - optional bond; P - 0-1; R and R' - independently each of other - H, (C_1-C_6)-alkyl, free or substituted phenyl, benzyl, naphthyl, pyridyl; R^2 - H, (C_1-C_6)-alkyl, $-CH_2COOH$, (C_1-C_4)-alkoxy-$COCH_2$, $C(O)(A)_t$-Y; t = 1; A - NH; Y - phenyl substituted with CF_3 and/or Hal; R^4 - (C_1-C_6)-alkyl, $-CH_2COOH$, (C_1-C_4)-alkoxy-$COCH_2$; R^3 - H or group of formulas (II)



or (III)



where: B - O or S; X - Hal; m = 0-2; n = 0-1; Q - NH, $-N(C_1$-$C_6)$-alkyl, S; R^5 - group $[CH(R^6)]_q(CH_2)_r$-R where R^6 - (C_1-C_6)-alkyl; q = 0-1; r = 0-2; R^7 - H, (C_1-C_8)-alkyl, pentafluorophenyl, pyridyl, tetrahydronaphthyl, indolyl, quinolinyl, free or substituted phenyl or naphthyl, or group $(Q)_n$-R_5-2-tetrahydroisoquinolinyl, or their pharmaceutically acceptable salts. Synthesized compounds were used in chemical-pharmaceutical industry. EFFECT: improved method of synthesis. 8 cl

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Изобретение относится к биологически активным пиразолидинонам. Более конкретно, изобретение касается некоторых замещенных пиразолидинонов, которые связываются с рецепторами холецистокинина (ХЦК), например, рецепторами мозга и поджелудочной железы, а также с рецепторами гастрина, например, рецепторами желудка. Соединения являются антагонистами ХЦК и гастрина и находят применение в лечении и предотвращении ХЦК -гастрин опосредованных расстройств желудочно-кишечной, центральной нервной и аппетит-регуляторной систем теплокровных позвоночных, особенно, людей.

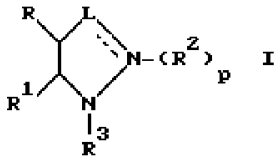
Холецистокинин (ХЦК) представляет собой невропептид, обнаруживаемый как в желудочно-кишечной ткани, так и в тканях центральной нервной системы. Полагают, что ХЦК играет важную роль в регуляции аппетита. Среди воздействий холецистокинина можно отметить стимуляцию перистальтики толстой кишки, стимуляцию сокращения желчного пузыря, стимуляцию секреции панкреотических ферментов и ингибирование желудочного опорожнения. ХЦК осуществляет с допамином в некоторых нейронах среднего мозга и поэтому может также играть роль в функционировании допаминергических системах в мозге. Гастрин представляет собой невропептид, обнаруживаемый в основном в желудочно-кишечном тракте. Он является одним из главных стимуляторов секреции желудочной кислоты. Он также оказывает воздействие стимуляции роста на целый ряд желудочно-кишечных тканей.

Антагонисты ХЦК и гастрина пригодны при лечении и предупреждении ХЦК - гастрин-опосредованных расстройств желудочно-кишечной и центральной нервной систем, а также в модуляции аппетит-регуляторных систем теплокровных позвоночных. Полагают, что ХЦК (гастриновое рецепторное семейство содержит три субтипа рецепторов, для которых расположение рецептора-прототипа приведено в скобках: ХЦК-А (поджелудочная железа), ХЦК-В (мозг) и гастрин (дно желудка).

В литературе описаны несколько классов антагонистов ХЦК рецепторов. Один класс включает производные циклических нуклеотидов, например, дибутирил-циклический ГМФ (гуанозин 5' монофосфат). Другой признанный класс антагонистов ХЦК включает С концевые фрагменты и аналоги ХЦК. Другим классом рецепторных антагонистов ХЦК являются аминокислотные производные, включающие проглумид, производное глютарамовой кислоты, и N-ацилтриптофаны,такие как п-хлорбензоил-L-триптофан. Более свежие замещенные аминофениловые соединения описаны в качестве антагонистов ХЦК в опубликованной заявке на Европатент N 0166355. Ввиду широкого круга потенциальных клинических применений ХЦК - связующих соединений интенсивные научно-исследовательские работы осуществляются для определения других соединений, проявляющих свойства связывания с рецепторами ХЦК.

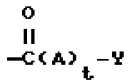
Изобретение направлено на разработку новых соединений пиразолидинона формулы 1, которые проявляют активность антагонистов ХЦК и гастрина. Эти соединения пригодны в лечении и предотвращении ХЦК опосредованных расстройств желудочно-кишечного и центральной нервной систем, а также в качестве модуляторов аппетит-регуляторных систем теплокровных позвоночных, особенно человека. В качестве антагонистов гастрина они особенно полезны в лечении и предотвращении желудочно-кишечных язв и новообразований желудочно-кишечного происхождения.

Изобретение касается соединений формулы:

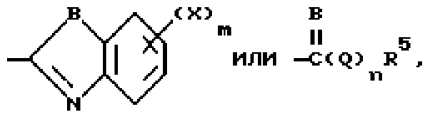


I

где L означает С 0 или COR^4 группу, --- означает необязательную связь, p целое число, равное 0 или 1, R и R^1 самостоятельно обозначают водород, C_1-C_6 алкил, фенил, бензил, нафтил, пиридил или замещенный фенил, имеющий 1, или 2 заместителя, выбранные из группы, состоящей из C_1-C_6 алкокси, гало, трифторметила, циано, карбамила, нитро, амино, -NH (C_1-C_4 алкила или бензила) и N(C_1-C_4 алкила)$_2$; R^2 обозначает водород, C_1-C_6 -- алкил, карбоксиметил, C_1-C_4 - алкоксикарбонилметил или группу формулы:



где t равно 1 или 0, A обозначает -CH_2-, -0-, NH- или N(C_1-C_6-алкил)- и Y обозначает фенил или замещенный фенил, как определено выше, R_4 обозначает C_1-C_6-алкил, карбоксиметил или C_1-C_4 алкоксикарбонилметил, R_3 обозначает водород или группу формулы:

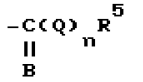


где B обозначает 0 или S; X обозначает галоид; m равно 0, 1 или 2; n равно 0 или 1; Q обозначает -NH-, N(C_1-C_6-алкил) -, -S- или -0-, и R^5 обозначает группу формулы -/CH(R^6)/q -(CH_2)$_r$ R^7, где R^6 обозначает водород или C_1-C_6 алкил, q равно 0 или 2; r равно 0,1 или 2 и R^7 обозначает водород, C_1-C_8 алкил, пентафторфенил, пиридил, тетрагидронафтил, индолил, хинолинил, фенил, нафтил или фенил, или нафтил, замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, галоида, трифторметила, фенила, фенокси, фенил (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_6) алканоила, нитро, (C_1-C_6) алкокси, карбонила, метилендиокси, (C_3-C_6 алкилена, амино, ди(C_1-C_4 алкамино, или группа Q_nR^5 означает 2-тетра-гидроизохинолинил, а также их фармацевтически приемлемые соли, при условии, что, по крайней мере, одна из групп R или R^1 обозначает иное, нежели водород или C_1-C_6- алкил, и при другом

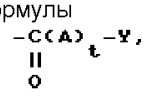
RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

условии, что по крайней мере, одна из групп R^2 и R^3 обозначает иное, нежели водород, а когда R^3 обозначает группу формулы -

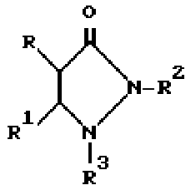


тогда R^2 обозначает иное, нежели группу формулы

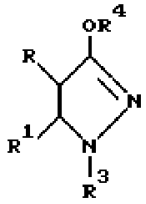


а также при условии, что когда L означает группу С 0, тогда р равно 1 и когда L означает группу COR^4, тогда р равно 0 и. обозначает связь.

Таким образом, специалисту легко понять, что когда L представляет С 0, соединение формулы I будет иметь следующую структуру



и когда L представляет группу COR^4, соединение формулы I будет иметь следующую структуру:



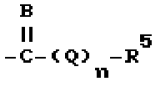
В соединениях формулы I группы R и R^1 могут находиться в любой цис- или транс-конфигурации относительно плоскости кольца пиразолидинона. Транс-конфигурация, предпочтительная в соответствии с изобретением, показана как термодинамически предпочтительная форма.

Используемый в описании термин гало относится к фтору, хлору или брому. Термин C_1-C_6 алкил включает как прямоцепочечный, так и разветвленный алкил и циклоалкил, и включает в себя метил, этил, пропил, циклопропил, изопропил, бутил, метилциклопропил, циклобутил, изобутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, неопентил, гексил, циклогексил, 2-метил-пентил и так далее. В заместителях С $_1$-C_6 алкокси алкильная часть представляет собой описанный выше C_1-C_6 алкил.

Термин фармацевтически приемлемые соли охватывает те соли, которые образуют стандартными кислотно-основными реакциями с основными группами (такими, как аминогруппы) и кислотными группами, в частности, группами, в частности, группами карбоновых кислот, в отношении соединений формулы I. Так, фармацевтически приемлемые соли изобретения могут быть получены традиционными химическими способами из соединений формулы I, которые содержат основную или кислотную часть. Как правило, соли получают путем взаимодействия свободного основания или кислоты со стехиометрическим количеством или с избытком желаемой солеобразующей кислоты или основания в пригодном растворителе или в комбинации растворителей. Пригодные солеобразующие кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и так далее, органические кислоты, такие как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, лимонная, яблочная, винная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, оксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфокислота, метансульфокислота, этандисульфокислота, щавелевая, бензол-сульфокислота, пикриновая, коричная и аналогичные кислоты. Основаниями, которые находят применение для получения солей соединений формулы I, имеющих кислотную часть, являются гидроксиды щелочных или щелочно-земельных металлов, такие, как гидроксиды натрия, калия, лития, кальция или магния, аммиак или органические основания, такие, как бензиамин, дибензиламин, дибензилэтилендиамин, триэтиламин, триметиламин, пиперидин, пирролидин, 2-гидроксиэтиламин, бис (2-гидроксиэтил) амин, фенилэтилбензиламин и аналогичные органические амины.

Соединения изобретения связываются с рецепторами ХЦК и гастрина в мозговых и/или периферических сайтах, такие как поджелудочная железа, желчный пузырь, желудок и подвздошная кишка. Их способность антагонизировать ХЦК и гастрин делает эти соединения пригодными в качестве фармацевтических средств для лечения и предотвращения болезненных состояний, в которые могут быть вовлечены ХЦК и гастрин, например, желудочно-кишечных расстройств, таких как слизистый колит, язвы, избыточная панкреатическая или желудочная секреция, острый панкреатит, нарушения сократительной способности, новообразования желудочно-кишечного происхождения; нарушений центральной нервной системы, включающих взаимодействие ХЦК с допамином, таких как нейролептические расстройства, поздняя дискинезия, болезнь Паркинсона, психоз или синдром Жилль де ла Туретта, других нарушений центральной нервной системы, в которых причинным фактором является, как полагают ХЦК, таких как панические приступы и другие формы беспокойства, а также в модулировании аппетит-регуляторных систем.

Предпочтительными соединениями, связанными с рецепторами ХЦК и гастрина, в соответствии с изобретением являются пиразолидиноны формулы I, в которых L группа С 0 и р равно 1 и особенно те, в которых R и R^1 находятся в трансконфигурации относительно плоскости кольца пиразолидинона. Предпочтительно, R и R^1 обозначают фенил и замещенный фенил. Предпочтительными группами указанных соединений являются те, в которых Z обозначает водород и R^3 обозначает группу формулы:



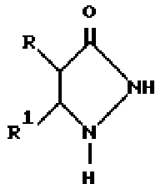
RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Одним рядом таких предпочтительных соединений изобретения являются те соединения, в которых B обозначает серу, n равно 1, Q обозначает -NH и R^5 обозначает фенил или замещенный фенил.

Другой предпочтительной группой соединений, проявляющих значительное связывание с рецепторами ХЦК и гастрина, являются соединения формулы I, в которых L-группа CO, p 1, Z обозначает водород и R^3 обозначает часть, определенную группой -CONH / CH $(R^6)_q$ - $(CH_2)_r$ R^7. Особенно предпочтительными соединениями этой группы являются те, в которых q и r равны 0 и R^7 обозначает фенил, замещенный фонил, 2-нафтил или 3-хинолинил, R и R^1 обозначает фенил, нафтил или замещенный фенил в транс-конфигурации относительно плоскости кольца пиразолидинона. Когда R^7 означает замещенный фенил, предпочтительными заместителями являются гало, более конкретно, хлоро, бромо или иодо, трифторметил, C_1-C_4 алкил, C_3-C_4-алкилен, бензилокси и метилтио.

Соединения изобретения можно легко получить из соответствующих соединений формулы (III)



Промежуточные 3-пиразолидиноны легко получаются путем взаимодействия гидразина с соответствующими α,β-ненасыщенными сложными эфирами формулы R^1-CH C (R)-COOR', где R и R^1 имеют вышеприведенные значения и R^1 обозначает сложный эфирообразующую группу, обычно C_1-C_6-алкил. Соединения изобретения как правило получают ацилированием или алкилированием 3- пиразолидинонов формулы III при нейтральных или основных условиях с использованием ацилирующих или алкилирующих агентов, выбранных с целью получения искомых соединений изобретения.

В другом варианте изобретения раскрываются фармацевтические составы, содержащие в качестве активного компонента эффективное количество соединения формулы I, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Такие составы могут быть получены для перорального или парентерального введения при лечении и предотвращения расстройств желудочно-кишечной, центральной нервной и аппетитной систем теплокровных беспозвоночных, особенно человека.

Для перорального введения антагониста ХЦК или гастрина выбранное соединение можно использовать, например, в форме таблеток или капсул, а также водного раствора или суспензии. В случае применения таблеток обычные наполнители включают связующие агенты, например, сироп, аравийскую камедь, желатину, сорбит, трагакант, поливинилпирролидин (Повидон), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, сахарозу и крахмал, наполнители и носители, например, кукурузный крахмал, желатину, лактозу, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновую кислоту, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, дезинтегранты, такие как кроскармелоза, микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, альгиновая кислота, а также пригодные увлажняющие средства, такие как лаурилсульфат. Для перорального введения в капсульной форме пригодные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального введения желательны водные суспензии, активный компонент можно объединять с эмульгирующими и суспендирующими средствами, например, сорбитом, метилцеллюлозой, глюкоза сахарным сиропом, желатиной, гидроксиэтилцеллюзой, карбоксиметилцеллюлозой, гелем алюминиевого стеарата или гидрогенизированными съедобными маслами, например, миндальным маслом, фракционированным кокосовым маслом, сложными маслянистыми эфирами, пропиленгликолем или этиловым спиртом, ароматизаторами, такими как мята перечная, масло грушанки, вишневый корригент и так далее, и консервантами, такими как метил или пропил п-гидроксибензоаты или аскорбиновая кислота.

Фармацевтические составы в соответствии с изобретением также могут составляться для парентерального введения. Такие составы обычно принимают форму стерильных изотонических растворов активного компонента в соответствии со стандартной технологией приготовления лекарственных средств.

Подходящая доза соединения изобретения для использования в качестве антагониста ХЦК или гастрина у людей будет варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и реакции отдельного пациента, а также от сложности симптомов пациента и природы заболевания, подлежащего лечению. Так, предпочтительная суточная доза обычно определяется лечащим врачом. Однако в большинстве случаев эффективные суточные дозы соединений изобретения составляют от 0,05 дозы соединений изобретения составляют от 0,05 до 50 мг/кг, приблизительно, и предпочтительно около 0,5-20 мг/кг, в однократных или общих дозах.

Следующие примеры предназначены для дополнительного описания соединений изобретения и способов их получения. Тетрагидрофуран (ТГФ) сушат перегонкой из натрия/бензофенона. Реакции и стадии обработки осуществляют при комнатной температуре, если не указано что-либо иное. Растворители удаляют с использованием роторного испарителя при пониженном давлении. Хроматографию осуществляют на обычно-фазовых колонках кремнезема. Титрования осуществляют с использованием 2:1 ДМФ H_2O в качестве растворителя.

Пример 1.

1-(4-Хлоро-3-трифторметилфенил) аминокарбонил/-4,5-дифенил-3-пиразолидинон (Способ А).

4,5 Дифенил-3-пиралидинон (3,00 г, 12,6 ммоль) растворяют в 40 мл ТГФ под азотом,

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

после чего в течение 2 мин прибавляют раствор 4-хлоро-3-трифторметилфенилизоцианата (2,87 г, 13,0 моль, 1,03 экв) в 10 мл ТГФ. Через 2,3 ч растворитель удаляют в вакууме и остаток порошкуют с использованием 25 мл толуола. Полученное твердое тело измельчают, дважды промываюттолуолом и сушат в вакууме при 65°С с получением 4,94 г. (85%) твердого тела белого цвета.

^{1}H ЯМР (d_6 ДМСО) d 3,81 (шир.с, 1H), 5,56 (шир. с, 1H), 7,26 7,50 (м, 1OH), 7,62 (д, J 9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J 3,9 Гц, 1H) 8,13 (шир. с, 1H), 9,64 (шир.с, 1H), 10,90 (шир.с, 1H); масс-спектры (МС) 460 ($M+1^+$).

Анализ для $C_{23}H_{17}ClF_3N_3O_2$:

Вычислено, С 60,07; Н 3,73; N 9,14.

Найдено, С 59,99; Н 36,60; N 8,89.

Пример 2.

1-/(4-N, N-Диметиламинофенил) аминокарбонил / 4,5 дифенил 3 - пиразолидинон (Способ В).

4-N, N- Диметиламиноанилин (2,00 г, 14,68 ммоль) и триэтиламин (3,63 г, 35,87 ммоль, 244 экв.) растворяют в 50 мл толуола под азотом, после чего прибавляют трифосген (1,45 г, 4,89 ммоль, 0,333 экв), в виде чистого твердого тела. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч, охлаждают, затем быстро фильтруют, собранные твердые тела промывают дважды толуолом и объединенные фильтраты упаривают в вакууме с получением неочищенного 4 -N, N диметиламинофенил -изоцианата в виде 2,57 г коричневого масла, которое повторно растворяют в 50 мл ТГФ с последующим прибавлением раствора 4,5 - дифенил -3-пиразолидинона (3,50 г, 14,69 ммоль, 1,00 экв.) в 50 мл ТГФ в течение 3 мин. Через 20,7 ч растворитель упаривают в вакууме и продукт выделяют хроматографией (препаративная ВЭЖХ, 0-50% градиента Et OAc толуол) в виде 1,73 г желтого масла, которое медленно кристаллизуется. Перекристаллизация из толуола приводит к получению 744 мг (13%) белого кристаллического твердого тела.

^{1}Н-ЯМР (d_6 ДМСО) 2,84 (с, 6H), 3,71 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 6,67 (д, J 8 Гц, 2H), 7,12 7,52 (м, 12H), 8,86 (шир. с. 1H), 10,70, (шир. с. 1H) МС 400 (M^+; pK_a титрования 4,0, 7,9.

Анализ для $C_{24}H_{24}N_4O_2$:

Вычислено, С 71,98; Н 6,04; N 13,99;

Найдено, С 72,08; Н 6,06; N 14,06.

Пример 3.

1-/(4-Бензилоксифенил) аминокарбонил/- 4,5 дифенил-3-пиразолидинон (Способ С).

4-Бензилоксибензойную кислоту (2,0 г, 8,8 ммоль) суспендируют в 50 мл толуола с оксалилхлоридом (5 мл) и нагревают до температуры перегонки в течение 15 мин. Растворитель удаляют в вакууме, остаток повторно растворяют в 30 мл ацетона и водный раствор Na N_3 (1,16 г, 17,6 ммоль, 2,0 экв.) в 10 мл H_2O прибавляют по каплям с наружным охлаждением с помощью водяной бани. Смесь перемешивают в течение 1 ч, разбавляют водой, дважды экстрагируют толуолом, после чего объединенные экстракты промывают водой и сушат в присутствии сульфата натрия. Этот раствор ацилазида обрабатывают 4,5-дифенил-3-пиразолидиноном (1,6 г, 6,8 ммоль, 0,76 экв.), нагревают в течение 30 мин. После ночного перемешивания при комнатной температуре растворитель удаляют в вакууме и продукт выделяют хроматографией (0 30% градиент EtOA гексан) в виде 1,6 г (52%) белого твердого тела, температура плавления 127 - 130°С.

^{1}Н ЯМР($CDCl_3$) d 3,95 (д, J 6 Гц, 1H), 5,0 (с, 2H), 5,55(д, J 6 Гц, 1H), 6,8 (д, J 10 Гц, 2H), 6,86 7,46 (м, 10H), 7,05 (д, J 10 Гц, 2H) 8,95 (с, 1H); МС 463 (M^+); pK_a титрования 7,7.

Анализ для $C_{29}H_{25}N_3O_3$:

Вычислено, С 75,14; Н 5,44; N 9,07;

Найдено, С 75,15; Н 5,49; N 9,14.

Пример 4.

1-/(2-/1,2,3,4 Тетрагидронафтил) /аминокарбонил/ 4,5 дифенил 3 - пиразолидинон (Способ D).

1,2,3,4- Тетрагидро-2-нафтойную кислоту (639 мг, 3,63 ммоль) растворяют в 80 мл бензола под азотом, азеотропно сушат путем перегонки небольшой части растворителя, затем прибавляют дифенилфосфорилазид (1,12 г, 4,08 ммоль, 1,1 экв.) и Et_3N (0,41 г, 4,02 ммоль, 1,1 экв.) и полученную смесь нагревают при обратном охлаждении в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в сухом ТГД под азотом, после чего прибавляют 4,5-дифенил-3-пиразолидинон (784 мг, 3,29 ммоль, 0,91 экв.) и смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и продукт выделяют хроматографией (25 50% градиент EtOAc: гексан) в виде 0,92 г. (68%) белой пены. Перекристаллизация пробы 120 мг из i- Pr_2: i-PrOH позволяет получить 94 кг белого твердого тела, содержащего смесь 1:1 двух диастереомеров при ЯМР, температура плавления 82-95°.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) 1,46 1,66 (м, 1H), 1,79 1,97 (м, 1H), 2,30 2,84 (м, 2H), 2,95 (кажущийся триплет дуплета, J 6,16 Гц, 1H), 3,87 (кажущийся д, J 6 Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 5,34 (кажущийся дуплет дуплета, J 6,14 Гц, 1H), 6,86 7,40 (м, 14H), 9,0 (оч.шир. с. 1H); МС 411 (M^+).

Анализ для $C_{26}H_{25}N_3O_2$:

Вычислено, С 75,89; Н 6,12; N 10,21;

Найдено, С 75,75; Н 6,32; N 9,72.

Пример 5.

1-/(3-Трифторметилбензоил/ 4,5 дифенил-3-пиразолидинон (Способ Е).

Раствор 4,5-дифенил-3-пиразолидинона (2,0 г, 8,4 ммоль) в 50 мл CH_2Cl_2 и 5 мл пиридина обрабатывают по каплям раствором 3-трифторметилбензоилхлорида (1,4 г, 8,4 ммоль) в 25 мл CH_2Cl_2 и перемешивают в течение ночи. Смесь нагревают 1 н. раствором HCl, сушат в присутствии сульфата натрия, упаривают и продукт выделяют хроматографией (препаративная ВЭЖХ) в виде 840 мг 24) пены фиолетового цвета.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$)d 3,83 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 7,2 7,64 (м, 15H); МС 410 (M^+; pK_a титрования 7,15.

Анализ для $C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$:

Вычислено, С 67,31; Н 4,18; N 6,83;

Найдено, С 67,52; Н 4,16; N 6,66.

Пример 6.

1-(4-Хлорфенил) оксикарбонил/- 4,5

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

дифенил-3-пиразолидинон (Способ F).

Раствор 4,5 дифенил-3-пиразолидинона 1,25 г, 5,26 ммоль) в 50 мл $CHCl_3$ обрабатывают раствором 4-хлорфенилхлорформиата (1,0 г, 5,26 ммоль) в 10 мл CHC_3 и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из EtOAc: гексана с получением 1,6 г (58%) твердого тела белого цвета, температура плавления 175 177°C.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$)d 3,93 (д, j 6 Гц, 1H), 5,62 (д, J 6 Гц, 1H), 6,8 7,5 (м, 15H); МС 392 (M^+; pK_a титрования 7,8.

Анализ для $C_{22}H_{17}ClN_2O_3$:

Вычислено, C 67,26; H 4,36; N 7,13;

Найдено, C 67,49; H 4,54; N 7,17.

Пример 7.

1-/(3,4-Дихлорбензил) аминокарбонил/-4,5-дифенил-3-пиразолидино н (Способ M).

Раствор 1-/(4-нитрофенил) оксакарбонил/-4,5-дифенил-3-пиразолидинон а (1,00 г, 2,48 ммоль) и 3,4 -дихлорбензиламина (5 мл) в 50 мл абсолютного EtOH нагревают до температуры перегонки в течение 8 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток берут в CH_2Cl_2, промывают дважды 1 н. раствором HCl и один раз буферным раствором, pH 7,0 и сушат в присутствии сульфата натрия. После удаления растворителя в вакууме продукт очищают хроматографией (0-35% градиент EtOAc: гексан) с получением 250 мг (23%) твердого тела.

^{1}H-ЯМР (CD Cl_3) d 3,93 (д, j 6 Гц, 1H), 4,28 (дAB кв, J 7,15 (JAB) Гц, ^{D}v= 48 Гц, 2H), 5,50 (д, J 6 Гц, 1H), 6,56 (шир. т. J 7 Гц, 1H), 6,92 7,44 (м, 13H), 8,73 (шир.с. 1H); МС 439 (M^+); pK_a титрования 8,4.

Анализ для $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_2$:

Вычислено, C 62,74; H 4,35; N 9,54;

Найдено, C 62,49; H 4,53; N 9,25.

Пример 8.

2-/(4-Хлоро-3-трифторметилфенил) аминокарбонил/ 4,5 - дифенил-3-пиразолидинон (Способ N)

1-/(4-Хлоро-3-трифторметилфенил) аминокарбонил/ 4,5 - дифенил-3-пиразолидинон (2,00 г, 4,35 ммоль) в 100 мл толуола, нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. После удаления растворителя в вакууме продукт выделяют хроматографией (CH_2Cl_2), затем перекристаллизовывают из i-Pr_2O: гексан с получением 300 мг (15) твердого тела белого цвета, температура плавления 72 74°C.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,22 (д, j 12 Гц, 1H), 4,82 (дд, j 9,12 Гц, 1H), 5,44 (д, j 9 Гц, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,32 7,42 (м, 8H), 7,46 (д, j 9 Гц, 1H), 7,72 (дд, j 3,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J 3 Гц, 1H), 10,56 (шир. с. 1H); МС 459 (M^+.

Анализ для $C_{23}H_{17}Cl\ F_3N_3O_2$:

Вычислено, C 60,07; H 3,73; N 9,14;

Найдено, C 59,95; H 3,92; N 8,88.

Пример 9.

1-/6-Хлоро-2-бензотиазолил/-4,5-дифенил-3 пиразолидинон (Способ 0).

Реакцию осуществляют в атмосфере сухого азота. Суспензию 4,5-дифенил-3-пиразолидинона (1,19 г, 5,00 ммоль) в 35 мл толуола обрабатывают 0,40 г NaH (60% в минеральном масле; содержание гидрида 0,24 г, 10,0 ммоль, 2,00 экв.) и смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч. Прибавляют 2,6 - дихлорбензотиазол (1,02 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв) и перемешивание продолжают при 80°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь вливают в 30 мл охлажденного на льду 5 н. раствора HCl, экстрагируют EtOAc и выделенную органическую фазу дважды промывают солевым раствором, сушат в присутствии сульфата натрия и растворитель упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из Et_2O: гексан с получением 1,46 г (72%) кристаллов желтовато-коричневого цвета, температура плавления 170,5 - 172,5 °C.

^{1}H-ЯМР (CD Cl_3) d 4,07 (шир. д. J 6 Гц, 1H), 5,24 (шир. д. J 6 Гц, 1H), 7,16 7,58 (м, 14H); МС 405 (M^+; pK_a титрования 6,6.

Анализ для $C_{22}H_{16}ClN_3OS$:

Вычислено, C 65,10; H 3,97; N 10,35;

Найдено, C 64,85; H 4,13; N 10,12.

Пример 10.

1-/(4-Аминофенил) аминокарбонил/-4,5-дифенил-2-пиразолидино н

1-/(4-Нитрофенил) аминокарбонил/-4,5-дифенил-3-пиразолидино н (500 мг, 1,24 ммоль) растворяют в 50 мл EtOH и гидрогенизируют 5 палладированным углем (500 мг) под давлением водорода 60 фунтов/ кв.дюйм (4,219 кг/см^2) в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтруют для удаления катализатора, растворитель удаляют в вакууме и продукт выделяют хроматографией (0-50% градиент EtOAc: гексана) в виде 125 кг (27%) твердого тела.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) d 3,97 (д, J 6 Гц, 1H), 5,50 (д, J 6 Гц, 1H), 6,58 (д, J 10 Гц, 2H), 6,58 (д, J 10 Гц, 2H), 6,96 (д, J 10 Гц, 2H), 7,2 7,5 (м, 10H); МС 372 (M^+); pK_a титрования 4,5, 8,1.

Анализ для $C_{22}H_{20}N_4O_2$:

Вычислено, CH 70,95; H 5,41; N 15,04;

Найдено, C 70,65; H 5,42; N 14,75.

Пример 11.

1-/(4-Бромфенил)аминокарбоил/2-(0-трет-б утилкарбоксиметил)-4,5-дифенил-3-пиразолид инон и

1-/(4-бромфенил)-аминокарбонил/3-(0-трет-бу тилкарбоксиметилокси)-4,5-дифенил-2-пиразо лин.

К суспензии 1-/(4-бромфенил) аминокарбонил/- 4,5-дифенил-3-пиразолидинона (2,0 г, 4,6 ммоль) в 30 мл абсолютного EtOH прибавляют раствор KOH (1,1 экв.) в абсолютном EtOH и трет-бутилбромацетата (5 мл). После перемешивания в течение 3 дн. появляется осадок KBr. Смесь разбавляют водой, экстрагируют Et_2O, затем слой Et_2O промывают водой и солевым раствором, сушат в присутствии сульфата натрия и упаривают в вакууме. Неразделяемую смесь двух продуктов выделяют хроматографией (0-25% градиент EtOAc: гексан) в виде 1,3 г (52%) пены, содержащей отношение 3:2 N-алкилированных к 0-алкилированным продуктам (первый и второй указанный в заголовке продукт, соответственно).

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$)N-алкилированный: d 1,53 (с. 96), 3,96 (д, J 19 Гц, 1H), 4,06 (с. 1H), 4,65 (д. J 10 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 7,23 - 7,46 (м, 14H), 9.70 (с, 1H), 0 алкилированный: d 1,53 (с, 9H), 4,18 (д. J 7 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 5,40 (д, J 7 Гц, 1H), 7,23 7,46 (м, 14H), 7,74 (с, 1H); МС 549, 551 (M^+ для Br изотопов).

Анализ для $C_{28}H_{28}BrN_3O_4$:

Вычислено, C 61,10; H 5,13; N 7,63;

Найдено, C 60,94; H 4,93; N 7,85.

Пример 12.

1-/(4-Бромфенил) аминокарбонил /2-карбоксиметил/-4,5 -дифенил-3-пиразолидинони 1-/4-бромофенил) аминокарбонил/-3-карбоксиметил - 4,5 дифенил-2-пиразолин

Региоизомерную смесь сложных трет-бутиловых эфиров из примера 11 /смесь 3: 2 N- к 0-алкилированным/ (500 мг, 0,91 ммоль) растворяют в 30 мл CH_2Cl_2 и 5 мл трифторуксусной кислоты. Через 4 ч проведения тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2) происходит исчезновение исходных веществ. Растворитель удаляют в вакууме и смесь двух продуктов выделяют хроматографией (0-100% градиент Et OAc: гексан) в виде 180 мг (40%) пены, содержащей отношение 4:3 N-алкилированных к 0-алкилированным соединениям /первое и второе соединения, соответственно, указанные в заголовке/ при проведении ЯМР.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) N-алкилированный: d 4,09 (д, J 2 Гц, 1H), 4,10 (д, J 19 Гц, 1H), 4,68 (д, J 19 Гц, 1H), 5,83 (д, J 2 Гц, 1H), 7,20 7,50 (м, 14H), 9,08 (с, 1H); 0 алкилированный: d 4,19 (д, J 5 Гц, 1H), 4,83 (АВ кв, J 16 Гц, ^{D}v 30 Гц, 2H), 5,46 (д, J 5 Гц, 1H), 7,20-7,50 (м, 14H) 7,75 (с, 1H), МС 493, 495 (M^+) для Br изотопов); pK_a титрования 4,8.

Анализ для $C_{24}H_{20}BrN_3O_4$:

Вычислено, C 58,3; H 4,08; N 8,50; Найдено, C 58,59; H 4,03; N 8,24.

N- и 0 алкилированные продукты разделяют хроматографией на общефазовой колонке Уотерс C_{18} с использованием смеси 30 40% CH_3CN: H_2O, забуференной с применением 0,3 0,5% NH_4O A.c. Ведущие фракции из первого погона упаривают, лиофилизуют, затем берут в CH_2Cl_2, промывают дважды 1 н. раствором HCl, после чего растворитель удаляют в вакууме с после чего растворитель удаляют в вакууме с получением 28 мг. 0-алкилированного продукта:

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,19 (д, J 7 Гц, 1H), 4,84 (АВкв, J 17 Гц, ^{D}v 25 Гц, 2H), 5,45 (д, J 7 Гц, 1H), 6,39 (шир. с, 1H), 7,20 - 7,40 (м, 14H), 7,70 (с. 1H).

Последние фракции дважды перехроматографируют, затем перерабатывают аналогичным образом с получением 8 мг алкилированного продукта:

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): δ $CDCl_3$ 4,05 (с, 1H), 4,08 (шир. д, J 18 Гц, 1H), 4,70 (шир. д, J 18 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 7,21 7,50 (м, 14H), 9,0 (шир. С, 1H).

Пример 13.

1-/(4-Трифторметилфенил) аминокарбонил/-3-метокси- 4,5 - дифенил-2-пиразолин

Раствор 1/(4-трифторметилфенил) аминокарбонил/ -4,5 -дифенил-3-пиразолидинона (740 мг, 1,74 ммоль) и КОН (122 мг, 88% чистота, 1,1 экв.) в 30 мл абсолютного EtOH обрабатывают йодометаном (5 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют водой, дважды экстрагируют CH_2Cl_2 и объединенные экстракты промывают водой, сушат в присутствии сульфата натрия и упаривают в вакууме. Продукт выделяют хроматографией (0 15% градиент EtOAc: гексан) в виде 61 мг (8%) твердого тела.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): d 4,0 (с, 3H), 4,11 (д, J 6 Гц, 1H), 5,48 (д, J 6 Гц, 1H), 7,2-7,74 м. (м, 14H), 8,09 (с, 1H) МС 439 (M^+.

Также выделяют 1-/(4-трифторметилфенил) аминокарбонил/-2 метил-4,5-дифенил-3-пиразолидинон соответственно продукту, полученному способом примера 1, из 2-метил-4,5-дифенил-3-пиразолидинона и 4-трифторметилфенилизоцианата.

Пример 14.

1-(Индол-2-карбонил)-4,5-дифенил-3-пираз олидинон

Индол-2-карбоновую кислоту (1,35 г, 8,38 ммоль) оксалил-хлорид (4 мл) и ДМФ (3 капли) прибавляют в данном порядке к 50 мл толуола и перемешивают до выделения газа и получения гомогенного раствора (20 мин). Растворитель удаляют в вакууме, остаток берут в CH_2Cl_2 и прибавляют к раствору 4,5 - дифенил-3-пиразолидинона (2,0 г, 8,40 ммоль, 1,00 экв.) в 50 мл CH_2Cl_2 и 5 мл пиридина. После перемешивания в течение ночи раствор промывают в 1 н. раствором HCl, сушат в присутствии сульфата натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаточное твердое тело перемешивают с CH_2Cl_2, фильтруют и перекристаллизовывают из ДМФ: H_2O с получением 1,42 г (44%) твердого тела белого цвета, температура плавления 248-250°C.

^{1}H-ЯМР (d_6 ДМСО): d 3,82 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 6,95 - 7,6 (м, 10H), 11,84 (шир. с. 1H), МС 381 (M^+); pK_a титрования 6,75.

Анализ для $C_{24}H_{19}N_3O_2$:

Вычислено, C 75,57; H 5,02; N 11,02; Найдено, C 75,38; H 5,21; N 10,99.

Примеры 15 135 суммированы ниже в табл. 1. Соединение каждого примера идентифицируют со ссылкой на структурную формулу, предвосхищающую каждую группу примеров. Способ получения каждого соединения указан с отсылкой на способы A 0, которые приведены в вышеописанных примерах 1 9. Фенильные группы на кольце пиразолидонона соединений примеров 1 67 и 74 109 находятся в транс-положении.

Примечание к таблицам:

a) включает другие способы очистки такие как хроматография (chrom), порошкование и преципитация, как указано. Если даны растворители, соединение очищали перекристаллизацией из этих растворителей. Для других способов очистки используемые растворители указаны в круглых скобках;

b) после перекристаллизации из EtOAc: гексана;

c) очищено экстракцией в 1н. раствор

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

NaOH с последующим подкислением 1н. раствором CHl и экстракцией в органический растворитель (Et_2O или EtOAc). Упаривание растворителя позволяет получить материал, гомогенный при ТСХ и имеющий удовлетворительную чистоту;

d) получено с использованием S-(-)-а-метилбензилиизоцианата;

е) все приведенные картины расщепления т.е. которые очевидны после визуального рассмотрения графика, и отражают комбинацию истинных протонпротонных магнитных связей, а также мультиплетность, благодаря наличию смеси двух диастереомеров;

f) получено с использованием R-(+)-а-метилбензилизоцианата;

g) получено с использованием (±-4-бромо-а-метилбензилизоцианата;

h) получено с использованием (R)-(-)-1-(1-нафтил)-этилизоцианата.

Пример 138.

1-[2(2-нафтил) аминотиокарбонил]-4,5-дифенил-3-пиразолид инон(Способ G).

2-Аминонафталин (2,95 г, 20,6 ммоль) растворяют в 230 мл $CHCl_3$ в атмосфере азота. Добавляют триэтиламин 11,5 мл, 8,35 г, 82,5 ммоль, 4,00 экв.) и смесь охлаждают на ледяной бане. Добавляют тиофосген (3,30 мл, 43,3 ммоль, 2 экв.), растворенный в 90 мл $CHCl_3$, медленно в течение ч. Перемешивание продолжают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем смесь разделяют на водную (H_2O) и органическую ($CHCl_3$) фазы. Органическую фазу отделяют, промывают водой и два раза 1 н, HCl, затем пропускают по каплям через Na_2SO_4 для удаления воды и выпаривают в вакууме с получением 4,29 г.

(> 100%) коричневого масла, которое затвердело. ЯМР показывает желаемый 2-нафтилизотиоцианат и примеси, ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 7,30 7,85 (м, 7H).

4,5 Дифенил-3-пиразолидинон (1,00 г, 4,20 ммоль) растворяют в 10 мл ТГФ в атмосфере азота и добавляют раствор сырого 2-нафтилизотиоцианата (полученного выше: 0,93 г, 5,0 ммоль, 1,2 экв.) в 10 мл, ТГФ. После перемешивания в течение ночи ТСХ показала непрореагировавший пиразолидинон, был добавлен еще 2-нафтилизотиоцианат (0,39 г, 0,50 экв.) в ТГФ. После перемешивания еще 1 ч, ТСХ все еще показывала некоторое количество пиразолидинона. После удаления растворителя в вакууме остаток был частично очищен на двух последовательных силикагелевых колонках (EtOAc: гексан с 0,5% HOAc). Полученный продукт растворяют в $CHCl_3$ и экстрагируют три раза буферным раствором pH 10. Объединенные водные экстракты подкисляют 1,0 н. HCl и затем экстрагируют три раза с использование Et_2O. Органические экстракты объединяют, пропускают по каплям через Na_2SO_4 для удаления воды и упаривают в вакууме с получением 0,60 г продукта, который согласно ТСХ все еще содержит примеси. Затем полностью процедуру экстракции повторяют (с использованием везде CH_2Cl_2) в качестве органической фазы) с получением 311 мг (17) бледно-желтого пенистого продукта:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) d 4,11 (д. J 5Hz, 1H, 5,73 (д, J 5Hz, 1H), 7,26 7,56 (м, 13), 7,67 7,82 (м, 4H), MS 423 (M^+) титрование pK_a 5,8.

Анализ для $C_{26}H_{21}N_3OS$: Вычислено, C 73,73; H 5,00; N 9,92; Найдено, C 73,75; H 5,13; N 9,97.

Препаративный пример 1

(R)-а-Метилбензилфенилкарбонат.

(R)-а-Метилбензиловый спирт (4,34 г, 35,5 ммоль) растворяют в 120 мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота и добавляют пиридин (4,31 мл, 1,5 экв.). Смесь охлаждают на ледяной бане и медленно добавляют раствор фенил-хлорформиата в 30 мл CH_2Cl_2. После этого удаляют ледяную баню и перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь распределяют между CH_2Cl_2 и 1,0 н. HCl, затем органический слой отделяют, пропускают по каплям через Na_2SO_4 для удаления воды и растворитель удаляют в вакууме с получением 8,34 г масла, которое используют без дальнейшей очистки (97% выход сырого продукта), ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) d 1,69 (д. J 7 Hz, 3H), 5,83 (кв. J 7 Hz, 1H), 7,14 7,46 (м, 10H), MS 242 (M^+), $[\alpha]_D$=+119,6°, $[\alpha]_{385}$ +428,8° (с 1,02, MeOH).

Анализ для $C_{15}H_{14}O_3$:

Вычислено, C 74,36; H 5,82;

Найдено, C 74,06; H 5,98.

Пример 139A/139B.

Диастереомеры A и B 1-[((R)- α-Метилбензил) оксикарбонил]-транс-4,5-дифенил-3-пиразоли динона.

(±)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидинон (8,13 г, 34,2 ммол.) растворяют в 150 мл ТГФ в атмосфере азота, охлаждают на ледяной бане и добавляют 1,43 г NaH (60% в минеральном масле, содержание гидрида 0,86 г, 35,7 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивают в течение 15 мин при температуре ледяной бани и 30 мин при комнатной температуре. Раствор (R)-а-метилбензилфенилкарбоната (из препаративного примера 1) (8,25 г, 34,4 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ затем добавляют в течение 10 мин и смесь перемешивают еще 40 мин. После разделения между Et_2O и 1,0 н. HCl органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют второй раз с помощью Et_2O. Органические экстракты собирают, пропускают прикапыванием через Na_2SO_4 для удаления воды и выпаривают с получением 17,45 г сырой смеси продукта, приведенного в заглавии примера. Предварительную очистку (без разделения диастереомеров) ведут на двух последовательных силикагелевых колонках (EtOAc: гексан). Окончательную очистку и разделение диастереомеров A и B завершают посредством ВЭЖХ (Waters RCM 1,2,3 система 3, упакованных металлической стружкой колонки, Nova C 18, каждая 40x100 мм, 6 μм частицы, скорость пропускания 45 мл/мин (1100 p.s.i.)), УФ обнаружение при ф 245 нм/1,0, элюент 64 MeOH: H_2O с 2,5% HOAc, загрузка 50 60 мг/инжекцию). Собирают три фракции: первая с высоким содержанием диастереомера A, вторая представляет смесь A и B (которую рециклизуют),и третья с высоким содержанием диастереомера B.

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Первые фракции нескольких опытов объединяют, выпаривают и остаток лиофилизуют с получением диастереомера А. Обрабатывая третьи фракции различных опытов подобным образом, получают диастереомер В. Чистота диастереомеров А и В определялись на аналитической ВЭЖХ (колонка Nova C 18, элюент 70% $MeOH \cdot H_2O$ с 10 HOAc при 1500 psi, УФ обнаружение при 254 нм и обычно находилась в пределах 95 100% Диастереомер А:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,48 (д, J 8 Hz, 3H), 3,88 (д, J 6 Hz, 1H), 5,34 (д, J 6 Hz, 1H), 5,81 (кв, J 8 Hz, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,15 - 7,42 (м, 14H) 8,08 (ш. с. 1H), MS 386 (M+), титрование pK_a 8,7 $[\alpha]_D$ -23,1° δ_{385} -71,0° (с 0,99, MeOH).

Анализ для $C_{24}H_{22}N_2O_3$:

Вычислено, С 74,59; Н 5,74; N 7,25;

Найдено, С 74,52; Н 5,97; N 7,24.

Диастереомер В:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$)$[\alpha]_D$: 1,42 (д, J 7 Hz, 3H); 3,88 (д, J 5Hz, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,80 (кв, J 7 Hz, 1H), 7,14 7,43 (м, 15H), 8,30 (ш. с. 1H), MS (M^+), титрование pK_a 8,6, $[\alpha]_{385}$ -18,7° α -122,2° (с 1,01 MeOH).

Анализ для $C_{24}H_{22}N_2O_3$:

Вычислено, С 74,59; Н 5,74; N 7,25;

Найдено, С 74,79; Н 5,84; N 7,22.

Препаративный пример 2.

(+)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидинон. В тонкостенную стеклянную трубку для гидрирования загружают диастереомер В 1-[(R)-mr-метилбензил) оксикарбонил] -транс-4,5-дифенил-3-пиразолидинона (из примера 139А/139В) (2,26 мг, 0,587 ммоль), 15,0 мл ТГФ и 5% катализатора Pd/C (112 мг) и встряхивают в аппарате Парра при давлении водорода 50 psi в течение 15,5 ч. Катализатор отфильтровывают, используя Целит, и промывают ТГФ. Фильтрат выпаривают в вакууме и получают 134 мг (96%) белого пенистого продукта:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,99 (д, J 11Hz, 1H), 4,66 (ш.с. 1H), 4,74 (д, J 11Hz, 1H), 7,20 7,39 (м, 10H), 8,63 (ш. с. 1H).

Препаративный пример 3.

(-)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидинон. Диастереомер А 1 -[((R)а-метилбензил) оксикарбонил] -транс-4,5-дифенил-3-пиразолидинона (из примера 139А/139В) (2,61 мг, 0,0677 ммоль) подвергают гидрогенолизу (17 мл ТГФ, 128 мг 5% P oVC) и обрабатывают аналогично препаративному примеру 2 и получают 154 мг (96) белого пенистого продукта:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) d: 4,01 (д, J 11 Hz, 1H), 4,38 (шир. с. 1H), 5,81 (шир. с. 1H), 7,1841 (м, 10H), $[\alpha]_D$= -76°, $[\alpha]_{385}$ 278° (с 1,08 $CHCl_3$).

Пример 140.

(-)-транс-1-[(14-Бромфенил) аминокарбонил]-4,5-дифенил-3-пиразолидинон.

(-)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидион (из препаративного примера 2) 7,07 мг, 0,297 ммол) растворяют в 1,0 мл ТГФ в атмосфере азота обрабатывают раствором 4-бромфенилизоцианата (67,9 мг, 0,343 ммоль, 1,15 экв.) в 1,0 мд ТГФ. Смесь перемешивают в течение 45 мин. затем растворитель удаляют в вакууме. Продукт первоначально очищают хроматографированием (EtOAc: толуол) и получают 90,4 мг продукта, в котором еще, по данным ЯМР, присутствуют примеси. Продукт растворяют в толуоле и добавляют гексан до тех пор, пока не появится осадок. Растворители были тщательно удалены пипеткой и оставшийся твердый продукт высушен на вакуум-насосе с получением 77,3 мг (60%) белого твердого продукта:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), δ 4,01 (д, J 7Hz, 1H), 5,52 (д, J 7Hz, 1H), 6,90 7,50 (м, 15H), 8,60 (шир. с. 1H), MS 436 437 (M+) для Br изотопов) $[\alpha]_D$= -38°, $[\alpha]_{365}$-293° (с 1,26, $CHCl_3$).

Анализ для $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$:

Вычислено, С 60,56; Н 4,16; N 9,63;

Найдено, С 61,43; Н 4,29; N 9,58.

Содержание энантиомера (95,1), по данным анализа ВЭЖХ диастереомерной чистоты диастереомера В из предыдущего примера 139А/139В.

Пример 141.

(+)-транс-1-1-[(4-Бромфенил) аминокарбонил]-4,4-дифенил-3-пиразолидинон.

(+)-транс 4,5-Дифенил-3-пиразолидинон (из препаративного примера 3) (82,9 мг, 0,348 ммол) растворяют в 1,0 мл ТГФ в атмосфере аргона и обрабатывают раствором 4-бромфенилизоцианата (76,8 мг, 0,388 ммоль, 1,11 экв.) в 1 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем растворитель удаляют в вакууме. Продукт сначала очищают хроматографированием (33 66% EtOAc: толуол градиент) и получают 51,6 мг продукта в котором, по данным ЯМР, все еще присутствуют примеси. Продукт растирают с гексаном, затем образующуюся твердую массу перекристаллизовываютиз смеси CH_2Cl_2: толуол гексан. Осторожно удаляют пипеткой растворители, высушивают на вакуум-насосе и получают 20,8 мг (14%) белого твердого продукта:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,02 (д, J 7 Hz, 1H)- 5,52 (д, J 7 Hz, 1H), 6,90 7,50 (м, 15H), 8,60 (шир. с. 1H) MS 435, 437 (M+ для Br изотопов), $[\alpha]_d$ +40°. $[\alpha]_{385}$ +299° (с 0,88, HCl_3).

Анализ для $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$:

Вычислено, С 60,56; Н 4,16; N 9,63.

Найдено, С 61,93, Н 4,43, N 9,37.

Содержание энантиомера (100%) по данным ВЭЖХ, анализа диастереомерной чистоты диастереомера А из предыдущего примера 139А/139В.

Пример 142.

(+)-транс-1-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)- аминотиокарбонил/ 4,5-дифенил-3-пиразолидинон.

(+)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидинон (из препаративного примера 2) (134 мг, 0,561 ммоль) растворяют в 8,0 мл ТГФ в атмосфере азота и добавляют раствор 4-хлор-3-трифторметилфенилизотиоцианата (137, мг, 0,58 ммоль, 1,03 экв.) в 2 мл ТГФ. Смесь перемешивают 12 ч и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток сначала очищают на 2-х последовательных силикагелевых колонках (EtOAc: гексан с 0,5% HOAc). Частично очищенный продукт (155 мг) растворяют в CH_2C и экстрагируют три раза буферным раствором pH 10. Водные экстракты объединяют, подкисляют 1,0 н. HCl

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

и экстрагируют три раза CH_2Cl_2. Органические экстракты объединяют, пропускают по каплям через Na_2SO_4 для удаления воды и выпаривают под вакуумом с получением 93,5 г (35%) бледно-желтой пены:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,10 (д, J 5Hz, 1H), 5,74 (д, J 5Hz 1H), 7,35 7,60 (м, 15H), MS 475 (M^+). $[\alpha]_D$= +32°, $[\alpha]_{385}$ -116° (с 1,06, $CHCl_3$.

Анализ для $C_{23}H_{17}CF_3N_3OS$:

Вычислено, С 58,05; Н 3,60; N 8,83;

Найдено,С: 5,86; Н 3,79; N 8,69.

Энантиомерный выход (98,6%), по данным анализа ВЭЖХ диастереомерной чистоты диастереомера В из предыдущего примера 139А/139В.

Пример 143.

(-)-транс-1[(4-Хлор-3-трифторметилфенил) аминотиокарбонил]

-4,5-дифенил-3-пиразолидинон

(-)-транс-4,5-Дифенил-3-пиразолидинон (из препаративного примера 3) (147 мг, 0,617 ммол) растворяют в 8,0 мл ТГФ в атмосфере азота и обрабатывают раствором 4-хлор-3-трифторметилфенилизотиоцианата (160 мг, 0,673 ммоль, 1,09 экв.) в 3 мл ТГФ. Смесь перемешивают 1,5 ч и растворитель затем удаляют в вакууме. Продукт очищают как в примере 142, за исключением того, что первоначальные стадии хроматографирования были исключены и полная процедура экстракции была выполнена дважды с получением 145 мг (49%) бледно-желтого пенистого продукта.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,14 (д, J 35 Hz, 1H) 5,74 (д, J 5Hz, 1H).

Методики испытаний на связывание с рецепторами ХЦК и гастрина ($ИК_{50}$)

Связывание с рецептора ХЦК мозга осуществляют с использованием мышиных мембран в соответствии с методом Чанга и Лотти (Proc. Natl. Acad. Sc: 83: 4923 4926, 1986). Мышей СЕ-1 мужского пола весом 23 25 г умерщвляют цервикальной дислокацией, головной мозг извлекают и помещают в охлажденный на льду 50 мМ Трис-буфер, рН 7,4. Ткань гомогенизируют в 100 объемах Трис-буфера с использованием Brinkman Polytron или Tekmar Tissumizer и затем центрифугируют при 40000 g в течение 10 мин. Осадки после центрифугирования ресуспендируют в Трис-буфере, центрифугируют, как описано выше, и затем ресуспендируют в 100 объемах испытательного буферного раствора, рН 6,5 (20 мМ 11 2-гидроксиэтил-пиперазин-N'-2-этансульфокислота (HEPES), 1 мМ этиленгликольбис (2-аминоэтиловый эфир -N,N,N',N'-тетрауксусная кислота) (ECTA), 5 мМ $MgCl_2$, 130 мМ NaCl и 0,25 мг/мл бацитрацина). Анализ на связывание состоит из 50 мкл соединения (или буфена для полного связывания) 50 мкл 125 1-ХЦК-8 сульфата (20 пМ) (Амершам 1М-159), 200 мкл испытательного буферного раствора и 200 мкл гомогената (80 120 мкг белка). Пробы инкубируют при комнатной температуре (25 °С) в течение 2 ч, после чего фильтруют через стекловолокнистые фильтры GF/B (пропитанные в промывочном буфере в течение 2 ч перед использованием) с применением харвестера клеток Брандель, имеющего 48 лунок, который предназначен для рецепторного связывания. Фильтраты промывают два раза 3 мл 50 мМ Трис-буфера, рН 7,4, содержащего 0,01% БСА, и затем осуществляют подсчет на радиоактивностьв пластмассовых трубках с применением автоматического счетчика гамма/квантов Микромедик 10/- 600.

Соединения растворяют в диметилсульфоксиде (ДМСО) при концентрации 10 мМ и затем разбавляют испытательным буферным раствором. Концентрация ДМСО при инкубации составляет 0,1 или менее, и не оказывает влияние на анализ при данном уровне. Значения $ИК_{50}$ кривых смещения определяют с использованием концентраций соединения и вычисляют с использованием компьютерной программы AL LF ГГ ДеЛина, Мунсона и Родбарда (Am. J Phsiol 235: E97 E102, 1978). Неспецифическое связывание определяют как замещение радиолиганда 100 нМ ХЦК 8 сульфатом.

Поджелудочная железа.

Связывание с периферическими рецепторами ХЦК типа в поджелудочных железах крыс осуществляют в соответствии с методом Чанга и др. (Mol. Pharmacol. 30: 212-217, 1986), используя ^{3}H-1 364, 718. Поджелудочные железы получают от крыс Sprague-Dawley мужского пола весом 150 200 после декапитации и освобождают от жира и соединительной ткани. Ткань гомогенизируют в 30 объемах 50 мМ Трис-буфера, рН 7,4 и центрифугируют при 40000 g в течение 10 мин. Тканевый осадок промывают ресуспендированием и центрифугированием, как описано выше. Конечный осадок суспендируют в 500 объемах испытательного буферного раствора (50 мМ Трис-буфер, рН 7, 4, 5 мМ $MgCl_2$, 0,14 мг бацитрацина и 5 мМ дитиотрейтола) с получением концентрации белков, равной 30 60 мкг)- 200 мкл. Объема реагентов для анализа аналогичны тем, которые используют для ХЦК связывания с мозговыми мембранами. Третий меченый L - 364, 718 (Dupont NeN, NET 971) используют как лиганд при концентрации 0,4 - 0,6 мМ. Пробы инкубируют в течение одного часа при комнатной температуре и затем фильтруют, как описано выше для ХЦК мозгового рецептора. Сцинтилляционный коктейль прибавляют в фильтраты, которые подсчитывают на радиоактивность с использованием автоматического жидкостного сцинтилляционного счетчика Микромедик Таурус.

Пробы соединения получают и значения $ИК_{50}$ определяют, как описано выше для экспериментов с ХЦК мозга. Неспецифическое связывание составляет то количество, которое остается привязанным к фильтрам после прибавления 100 нм L-364,718.

Слизистая оболочка желудка.

Способ, используемый для гастрин-связывания со слизистыми оболочками желудка морской свинки, аналогичен тому, который описан Такеучи, Спеиром и Джонсоном (Am. J. Phsiol. 237 (3), E 284-E294, 199). Дно желудка морской свинки получают от морских свинок Hartley мужского поля весом 300-350 г, и слизистую оболочку соскабливают предметным стеклом. Слизистую оболочку гомогенизируют в 50 мМ

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Трис-буфера, pH 7,4, содержащего 1 мМ фенилметансульфонилфторид, с использованием стеклянного гомогенизатора Dounce, и суспензию центрифугируют при 40000 g в течение 10 мин. Полученный осадок затем ресуспендируют и центрифугируют еще раз, после чего конечный осадок суспендируют в 100 мл испытательного буферного раствора на желудок одной морской свинки с получением концентрации белков 200 300 мкг/200 мкл. Испытательный буферный раствор содержит 50 мМ Трис-буфера, pH 7, 4, 5 мМ $MgCl_2$, 0,14 мг/мл бацитрицина и 1 мкг/мл каждого из лейпептина, химостатина, апротинина и пепстатина. Объемы реагентов для анализа соответствуют тем, которые используют для связывания ХЦК с мозговыми мембранами. Радиоактивным лигандом является 20 nM ^{125}1 гастрин 1 из Du Pont NeN (NEX 176). Пробы инкубируют в течение 3 ч при комнатной температуре и фильтруют и подсчитывают, как описано для ХЦК связывания с мозговыми мембранами. Пробы соединений получают и значения $ИК_{50}$, как описано для рецепторного связывания относительно ХЦК мозга. Неспецифическое связывание определяют с использованием 100 нМ гастрина 1 (человеческого синтетического, полученного из Сигма Кемикал Ко).

В табл. 15 ниже представлены характерные результаты тестов на ХЦК и гастрин связывание для соединений в соответствии с изобретением.

7,35 7,60 (м, 15 Н), MS (M^+), $[\alpha]_D$ -28°, $[\alpha]_{365}$ +128 (с 1,15 $CHCl_3$).

Анализ для $C_{23}H_{17}ClF_3N_3O$:

Вычислено, С 58,05; Н 36,60; N 8,83;

Найдено, С 57,77; Н 3,67; N 8,64.

Энантиомерный выход 97,2 по данным анализа ВЭЖЗ диастереомерной чистоты диастереомера А из предшествующего примера 139А/139В.

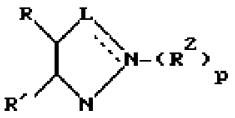
Сравнительные данные биологических испытаний, приведенные в следующей табл. 16.

Из сравнения данных видно, что предложенные соединения являются более активными.

Соединения показывают низкую токсичность.

Формула изобретения:

1. Производные пиразола общей формулы I



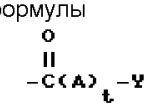
где L группа C=O или COR^4;

--- необязательная связь;

p 0 или 1;

R и R^1 независимо друг от друга водород, C_1 - C_6-алкил, фенил, бензил, нафтил, пиридил или замещенный фенил, имеющий 1 или 2 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6-алкокси, галоида, трифторметила, циано, карбамила, фенила, нитро, амино, C_1 C_4-моноалкиламина, бензиламина, ди-C_1 - C_4-алкиламина;

R_2 водород, C_1 C_6-алкил, карбоксиметил, C_1 C_4-алкоксикарбонилметил или группа формулы



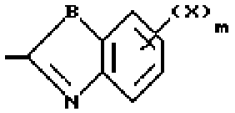
где t 1;

A -NH;

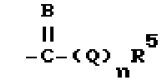
Y фенил, замещенный трифторметилом и/или галоидом;

R^4 C_1 C_6-алкил, карбоксиметил или C_1 - C_4-алкоксикарбонилметил;

R^3 водород или группа формулы



или



где B O или S;

X галоид;

m 0, 1 или 2;

n 0 или 1;

Q -NH-, -N(C_1 C_6-алкил)-, -S- или -O-;

R^5 группа формулы

-[CH(R^6)]q (CH_2)$_r$ R^7,

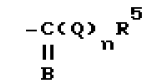
где R^6 водород или C_1 C_6-алкил;

q 0 или 1;

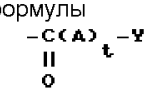
r 0, 1 или 2;

R^7 водород, C_1 C_8-алкил, пентафторфенил, пиридил, тетрагидронафтил, индолил, хинолинил, фенил, нафтил, или фенил или нафтил, замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 C_6-алкила, C_1 C_6-алкокси, C_1 - C_6-алкилтио, галоида, трифторметила, фенила, фенокси, фенил-C_1 C_4-алкокси, C_1 C_6-алканоила, нитро, C_1 - C_6-алкокси, карбонила, метилендиокси, C_3 C_6-алкилена, амино, ди-C_1 C_4-алкаламино, или группа -(Q)$_n$- с R^5 означает 2-тетрагидроизохиолинил,

или их фармацевтические приемлемые соли, при условии, что по крайней мере одна из групп R или R^1 имеет значение, отличное от водорода или C_1 C_6-алкила, и R или R^1 водород в случае, когда одна из групп R или R^1 фенил, замещенный на фенильную группу, и при условии, что по крайней мере одна из групп R^2 и R^3 имеет значение, отличное от водорода, причем, когда R^3 группа формулы



R^2 имеет значение, отличное от группы формулы



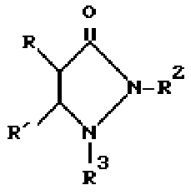
и когда L C 0, то p 1, и когда L COR^4, то p 0, а ---- означает связь.

2. Соединения по п. 1, отличающиеся тем, что R и R^1 находятся в транс-стереоконфигурации.

3. Соединения по пп.1 и 2, имеющие формулу

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

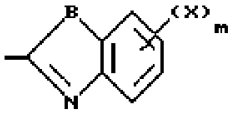


где R, R^1, R^2 и R^3 имеют значения, определенные в п. 1.

4. Соединения по пп. 1 3, отличающиеся тем, что R и R^1 фенил или замещенный фенил, определенный в п. 1.

5. Соединения по пп. 1 4, отличающиеся тем, что R^2 водород.

6. Соединения по пп. 1 6, отличающиеся тем, что B в группе формулы



означает кислород, а X и m имеют указанные значения.

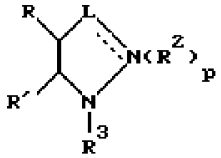
7. Соединения по пп. 1 6, отличающиеся тем, что в группе формулы

$[CH(R^6)]_q(CH_2)\ R^7$

q и r 0;

R^7 фенил или фенил, имеющий заместители, определенные в п. 1.

8. Производные пиразола по п. 1 общей формулы I



где L, R, R^1, R^2, R^3 и p имеют значения, определенные в п. 1, обладающие активностью антагонистов холецистоцинина или гастрина у теплокровных позвоночных.

RU 2076100 C1

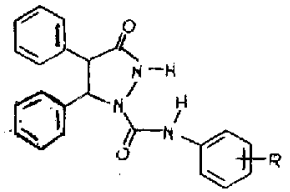
RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Таблица 1

Физико-химические данные по ССК / антагонистам гастрина



Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ, % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
15	H	A	этилацетат/гексан	2.20г 73%	168-70	357(M+)	ДМСО 3.75(с,1H),5.58(с,1H), 6.96-7.53(м,15H), 9.16(с,1H),10.8(с,1H)	$C_{22}H_{19}N_3O_2$	73.93 73.84	5.36 5.42	11.76 11.75
16	4-CF_3	A	тетрагидрофуран/толуол	2,32г 43,3%		426(M+1)	ДМСО 3.80(шир.с, 1H),5.58(шир.с, 1H), 7.30-7.80 (м,14H) ,9.54(шир.с, 1H),10.90 (шир.с, 1H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$	64.94 64.67	4.26 4.09	9.88 9.75

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
17	4-F	A	этилацетат/гексан	1.76г 65%	189-91	375(M+)	$CДCl_3$ 3.99(д,J=6Гц, 1H),5.53(д, J=6Гц, 1H), 6.85-7.5(м,14H), 8.95(шир.с.1H)	$C_{22}H_{18}FN_3O_2$	70.37 70.24	4.83 4.85	11.17 11.09
18	4-Cl	A	этилацетат/гексан	2.44г	173-5	391(M+)	ДМСО3.78(с,1H), 5.56(с,1H),7.24-7.6(м,14H), 9.32(с,1H), 10.81(с,1H)	$C_{22}H_{18}ClN_3O_2$	67.43 67.30	4.63 4.79	10.72 10.67
19	4-Cl (N-метил)	B	хроматография (препаративные пластинки)	60мг 40%		405(M+)	$CДCl_3$ 3.18(с,311), 3.53(д,J=3Гц, 1H), 4.86(д,J=3Гц, 1H),6.9-7.42(м,15H)	$C_{23}H_2OClN_3O_2$			
20	4-Br (ТГФ)	A	PhMe (с получением гемисольвата с толуолом)	2.64г 58%	174-6[b]	435,437 (M+)	ДМСО 3.77(шир. с,1H),5.57(шир.с, 1H), 7.12-7.55(м,14H), 9,31(шир.с,1H), 10.81(шир.с,1H)	$C_{22}H_{18}BrN_3O_2 \cdot 1/2(C_7H_8)$	63.49 63.15	4.60 4.60	8.71 8.81

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
21	4-1	C	этилацетат: гексан	90мг 2%	177-9	483(M+)	СДСl3 4.0 (д, I=6Гц, 1H), 5.54(д,I=6Гц, 1H), 6.9-7.5(м,14H)	$C_{22}H_{18}N_3O_2$	54.67 54.46	3.75 3.70	8.69 8.51
22	4-CO_2Et этил	A	хроматография	480 мг 11%		430(M+1)	СДСl3 1.38(т,I=8Гц, 3H), 4.02(д,I=6Гц, 1H),4.34(к,I=8Гц, 2H),5.56(д,I=6Гц, 1H), 7.18-7.95(м,14H)	$C_{25}H_{23}N_3O_4$			
23	4-CO метил	A	хроматография	31мг 1,2%		399(M+)	СДСl3 2.52(с,3H), 4.03(п,I=6Гц, 1H), 5.55(д,I=6Гц, 1H) 7.31(д,I=12Гц, 2H), 7.2-7.5(м, 11H),7.83(д, I=12H, 2H), 9.18(шир.с,1H)	$C_{24}H_{21}N_3O_3$			

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
24	4-NO_2	A	этилацетат/гексан	1,8г 71%	168-70	402(M+)	ДМСО 3.83(с,1H),5.58(с, 1H), 7.25-7.5(м, 10H), 7.82(д, I=14Гц, 2H),8.2(д, I=14Гц, 2H), 9.77(с,1H),11.03 (шир.с)	$C_{22}H_{18}N_4O_4$	65.67 65.43	4.51 4.56	13.92 13.70
25	4-метил	A	толуол	1,72г 44%		371(M+)	ДМСО 2.25(с,3H),3.75(с, 1H), 5.57(шир.с,1H) 7.08(д,I=8Гц, 2H),7.3-7.5(м,12H), 9.03 (шир.с, 1H), 10.74(шир.с,1H)	$C_{23}H_{21}N_3O_2$	74.37 74.52	.5.70 5.50	11.31 11.10
26	4-этил	A	растирают в толуоле	3.74г 92%		385(M+)	ДМСО 1.16(т,I=8Гц,3H), 2.55(к,I=8Гц,2H), 3.74(шир.с,1H),5.57 (шир.с,1H),(7.12 (д,I=9Гц,2H),7.14-7.54(м,12H), 9.06(шир.с,1H),10.76 (шир.с)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$	74.78 75.00	6.01 6.13	10.90 10.71

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ, % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
27	4-н-пропил	C	этилацетат	230мг 6%	169-71	400(M+1)	$CDCl_3$ 0.9(т,J=10Гц,3H),1.58(м,2H), 2.5(т,J=10Гц,2H),4.0 (д,J=6Гц,1H),5.54(д,J==6Гц,1H),6.82(с,1H), 7.03(д,J=12Гц, 2H), 7.1(д,J=12Гц,2H), 7.23-7.5(м,10H), 8.62(шир.с,1H)	$C_{25}H_{25}N_3O_2$	75.16 75.07	6.31 6.23	10.52 10.50
28	4-н-бутил	A	этилацетат/гексан	1,22г 47%	165-7	413(M+)	$CDCl_3$0.95(т,J==10Гц,3H),1.3(м,2H), 1,5(м,2H),2.56(т,J==10Гц,2H),3.96 (д,J=6Гц, 1H), 5.54(д,J=6Гц, 1H)6.93(с,1H),7.03(д, J=12Гц,2H),7.1(д,J==12Гц,2H),7.23-7.46 (м,10H), 9.04(с,1H)	$C_{26}H_{27}N_3O_2$	75.52 75.23	6.58 6.35	10.16 9.97
29	4-изо-пропил	A	тетрагидрофуран/этилацетат	1,0 г 40%	191-3	399(M+)	$CDCl_3$ 1.21(д,J==10Гц,6H),2.83(м,J==10Гц,1H),4.0(д,J==6Гц,1H),5.53(д, J=6Гц,1H),6.83(с, 1H),7.1-7.5(м,14H), 8.65(с,1H)	$C_{25}H_{25}N_3O_2$	75.16 75.37	6.31 6.42	10.52 10.46

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
30	4-т-бутил	C	этилацетат	790 мг 30%	204-7	413(M+)	$CДCl_3$ 1.26(с,9H),4.0(д, I=6Гц,1H), 5.50(д,I=6Гц,1H), 6.83(с,1H),7.12(д,I= =12Гц,2H),7.35(д,I= =12Гц,2H),7.2-7.44(м,10H),8.6(с,1H)	$C_{26}H_{27}N_3O_2$	75.52 75.74	6.58 6.78	10.16 10.18
31	4-с-гексил	B	хроматография, затем этилацетат, затем хроматография	104 мг 3%	200-3	439(M+)	ДМСО1.15-1,85(м,10H),2.22 (м,1H),3.74(с,1H) 5.58(с,1H),7.13(д,I= =12Гц,1H),7.46(д, I=12Гц,1H), 7.3-7.43(м,10H),9.08 (с,1H), 10.76(с,1H)	$C_{28}H_{29}N_3O_2$	76.51 76.29	.6.65 6.81	9.56 9.38
32	4-фенил	C	хроматография, затем этилацетат/гексан	312мг 17%	180-2	433(M+)	$CДCl_3$ 4.02(д,I=6Гц,1H), 5.60(д,I=6Гц,1H) 7.2-7.56(м,20H), 9.4(шир.с)	$C_{28}H_{23}N_3O_2$	76.94 76.86	5.50 5.39	9.97 9.96

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
33	4-о-метил	A	этилацетат/гексан	1,9г 79%	154-7	387(M+)	$CDCl_3$ 3.74(с,3H), 3.96(д,J=6Гц,1H),5.53 (д,J=6Гц,1H),6.74(д, J=12Гц,2H),7.15(д, J=12Гц,2H), 6.9-7.43(м,1H), 9.0(шир.с,1H)	$C_{23}H_{21}N_3O_3$	71.30 70.71	5.46 5.67	10.85 10.71
34	4-о-этил	A	растирают в толуоле	2.93г 87%		401(M+)	ДМСО 1.31(т,J= =7Гц,3H),3.73(с,1H), 3.97(кв,J=7Гц,2H) 5.55(шир.с,1H), 6.84(д,J=8Гц, 2H), 7.3-7.53(м,12H), 8.99(шир.с,1H),10.72 (шир.с)	$C_{24}H_{23}N_3O_3$	71.80 72.05	5.77 5.89	10.47 10.21
35	4-о-изопропил	B	растирают в эфире	1.34г 74%	178-80	415(M+)	$CDCl_3$ 1.27(д,J=8Гц, 6H),3.93(д,J=5Гц, 1H),4.42(ст. J=6Гц, 1H),5.54(д,J=5Гц, 1H),6.72(д,J=9Гц, 2H),6.95(с,1H), 7.05(д,J=9Гц, 2H), 7.13-7.39(м,11H)	$C_{25}H_{25}N_3O_3$	72.27 72.25	6.06 6.04	10.11 10.06

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
36	4-OCH_2CH_2-фенил	B	хроматография (этил/ацетат/гексан), затем растирают в толуоле	324мг 31%		477(M+)	ДМСО 3.01(т,J=7Гц,2H), 3.73(с,1H), 4.14(т,J=7Гц, 2H),5.55(шир.с,1H), 6.86(д,J=9Гц,2H), 7.18-7.52(м,17H), 9.01(шир.с,1H), 10.72(шир.с,1H)	$C_{30}H_{27}N_3O_3$	75.45 75.71	5.70 5.78	8.80 8.67
37	4-о-фенил	A	этилацетат/метанол	2,9г 68%	188-90	450(M+1)	ДМСО 3.75(с,1H), 5.59(с,1H),6.95-7.56(м,19H), 9.21(с,1H),10.8(с,1H)	$C_{28}H_{23}N_3O_3$	74.82 74.58	5.16 5.22	9.35 9.34
38	4 метил	A	этилацетат/гексан	1,6г 65%	160-2	403(M+)	$CДCl_3$ 2.42(с,3H),4.0 (д,J=6Гц,1H),5.54(д, J=6Гц,1H),6.95-7.44(м,15H),8.98 (шир.с,1H)	$C_{23}H_{21}N_3O_2S$	68.46 68.28	5.25 5.28	10.41 10.25
39	3-CF_3	A	этилацетат/гексан	3,0г 83%	165-7	425(M+)	ДМСО 3.8(с,1H),5.58(с,1H), 7.3-7.56(м, 12H),7.82(д,1H),7.98 (с,1H),9.54(с,1H), 10.88(с,1H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$	64.94 65.07	4.27 4.19	9.88 9.77

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ, % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
40	3-NO_2	A	этилацетат/гексан	2.11г 84%	164-6	(по M+)	$CDCl_3$ 4.03(д,J= =6Гц,1H),5.62(д,J= =6Гц,1H),7.2-8.1 (м,14H)	$C_{22}H_{18}N_4O_4$	65.57 65.53	4.51 4.25	13.92 13.67
41	3-метил	A	метанол	1,05г 46%	188-90	371(M+)	ДМСО 3.3(с,3H), 3.74(с,1H),5.57(с, 1H),6.8-7.54(м,12H), 9.04(с,1H),10.86(с,14)	$C_{23}H_{21}N_3O_3$	74.37 74.17	5.70 5.63	11.31 11.04
42	3-о-метил	A	этилацетат/гексан	2,1г 51%	163-5	387(M+)	$CDCl_3$ 3.7(с,3H),3.98(д,J= =6Гц,1H),5.54(д,J= =6Гц,1H),6.56-7.48(м,16H)	$C_{23}H_{21}N_3O_3$	71.30 71.29	5.46 5.72	10.85 10.59
43	3-о-изопропил	B	бензол/гексан	450мг 22%	80-85	415(M+)	$CDCl_3$ 1.26(д,J=6Гц,6H),3.96 (д,J=5Гц,1H),4.45 (ст,J=6Гц,1H),5.51 (д,J=5Гц,1H),6.54-6.62(м,2H),6.91-7.08(м,3H),7.21-7.50 (м,11H)	$C_{25}H_{25}N_3O_3$	72.27 71.99	6.06 6.18	10.11 9.94

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
44	3-OCH_2-фенил	B	растирают в эфире	1,64г 85%	143-44,5	463(M+)	$CDCl_3$ 3.99(д,I=5Гц, 1H),4.97(с,2H),5.54 (д, I=5Гц,1H),6,66-6.68(м,2H),7.06(с, 1H),7.09-7.12(м,2H), 7.23-7.44(м,16H)	$C_{29}H_{25}N_3O_3$	75.14 75.01	5.44 5.49	9.07 8.84
45	3-CF_3,4-Br	B	хроматография	120мг 12%		503,505 (M+S для Br изотопов)	$CDCl_3$ 4.03(д,I=6Гц,1H),5.58 (д,I=6Гц,1H),7.2-7.56(м,15H)	$C_{23}H_{17}BrF_3N_3O_2$	54.78 55.05	3.40 -3.51	8.33 8.07
46	3,4-дихлор	A	этилацетат/гексан	2,2г 49%	169-71	425(M+)	$CDCl_3$ 4.04(д,I=6Гц,1H),5.57 (д,I=6Гц,1H) 6.97-7.5(м,15H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$	61.99 62.22	4.02 4.11	9.86 9.75
47	3-Cl, 4-F	A	этилацетат, гексан	2.0г, 84%	174-6	409(M+)	$CDCl_3$ 4.0(д,I=6Гц, 1H),5.56(д,I=6Гц, 1H),6.95-7,5(м,15H)	$C_{22}H_{17}ClFN_3O_2$	64.47 64.03	4.18 4.76	10.25 9.53
48	3-NO_2,4-Cl	A	этилацетат/ гексан	910г, 41%	149-51	436(M+)	$CDCl_3$ 4.03(д,I=6Гц,1H),5.58 (д,I=6Гц,1H), 7.2-7.82(м,14H),9.3(с,1H)	$C_{22}H_{17}ClN_4O_4$	60.49 60.23	3.92 4.03	12.83 12.79

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
49	3,4-$(CH_2)_3$	B	этилацетат/гексан, затем хроматография (этилацетат/гексан), затем этилацетат	380мг 12%	179-81	397(M+)	ДМСО 1.97(м,2H), 2,8(м,4H),3.7(с,1H), 5.58(с,1H),7.12-7.5(м,13H),9.0(с,1H), 10.75(с,1H)	$C_{25}H_{23}N_3O_2$	75.55 75.67	5.83 5.95	10.57 10.46
50	3,4-$(CH_2)_4$	D	хроматография (этилацетат/дихлорметан),затем эфир/дихлорметан	354мг 20%	177-8,5	411(M+)	СДCl3 1.74(т,J= =3Гц,4H),2.66(д,J= =7Гц,4H),3.97(д,J= =5Гц,1H),5.55(д,J= =5Гц,1H),6.83-6.92(м,3H),6.98(с, 1H),7.24-7.44 (м,10H),9.06 (шир.с,1H)	$C_{26}H_{25}N_3O_2$	75.89 76.08	6.12 6.33	10.21 10.05

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
51	3,4-диметокси	B	хроматография	640мг 11%		418(M+1)	СДСl3 3.74(с,3H), 3.82(с,3H),3.97(д,I==6Гц,1H),5.58(д,I==6Гц,1H),6.53-7.5(м,14H),8.7(с,1H)	$C_{24}H_{23}N_3O_4$	69.05 68.92	5.55 5.54	10.07 10.12
52	3,4-OCH_2O	B	этилацетат	390мг 7%	179-81	401(M+)	ДМСО 3.73(с,1H), 5.55(с,1H),5.97(с,2H),6.8-7.6(м,13H), 9.05(с,1H),10.75(с,1H)	$C_{23}H_{19}N_3O_4$	68.82 68.96	4.77 4.76	10.47 10.29
53	2-CF_3	A	этилацетат	3.46г 77%	143-5	425(M+)	ДМСО 3.8(с,1H), 5.6(с,1H),7.2-7.75(м,14H),8.68(с,1H),10.95(с,1H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$	64.94 65.15	4.26 4.19	9.88 9.60
54	2,3-дихлор	A	тетрагидрофуран/гексан	3.9г 70%	191-3	425(M+)	ДМСО 3.78(с,1H), 5.54(с,1H),7.3-7.6(м,13H),8.88-(с,1H),11.05(с,1H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$	61.93 62.00	4.02 3.96	9.86 9.94
55	2,4-дихлор	A	этилацетат/гексан	1.7г 63%	150-3	425(M+)	СДСl3 4.02(д,I=6Гц, 1H),5.38(д,I=6Гц, 1H),7,15-7.5(м,13H), 8.1(д,I=10Гц,1H), 8.95(с,1H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$	61.98 62.16	4.02 4.28	9.86 9.96

Продолжение табл. 1

Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Структура для приведенных ниже примеров 15-59							
				Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ. % теоретич./ найдено %		
									C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
56	2,4-дифтор	A	хроматография	800мг 32%		393(M+)	СДСl3 4.03(д,J= =6Гц,1H),5.43(д,J= =6Гц,1H),6.8(м,2H), 6.91(с,1H),7.2-7.5(м,9H),7.93(м,1H), 8.8(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}F_2N_3O_2$			
57	2-Cl,5-CF_3	A	этилацетат/гексан	1,38г 29%	130-2	459(M+)	СДСl3 4.05(д,J= =6Гц,1H),5.41(д,J= =6Гц,1H),7.2-7.5(м,14H),8.53(с,1H)	$C_{23}H_{17}ClF_3N_3O_2$	60.07 60.37	3.73 3.95	9.14 9.03
58	3,5-дитрифторметил	A	хроматография	3,6г 69%		493(M+)	СДСl3 4.03(д,J= =6Гц,1H),5.62(д,J= =6Гц,1H),7.2-7.58(м,13H),7.75(с,2H)	$C_{24}H_{17}F_6N_3O_2$	58.42 58.59	3.47 3.75	8.52 8.69
59	3,5-дихлор	A	этилацетат/гексан	800мг 30%	166-8	425(M+)	ДМСО 3.82(с,1H),5.54(с, 1H),7.2(с,1H),7.15-7.5(м,10H),7.71(с, 2H),9.5(с,1H), 10.95(с,1H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$	61.99 61.75	4.02 3.94	9.86 9.65

Таблица 2

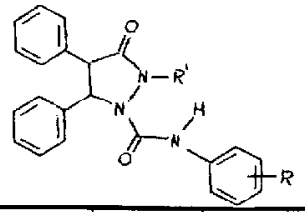
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
60	H тетра-гидро-фуран	A	Толуол:гексан, затем эфир/гексан (чтобы получить эфирный сольват)	117 мг 5%	69-79	373 (M+)	$CДCl_3$ 4.03(д,1H),5.77 (д,1H), 7.10-7.54(м,16H), 9.6(шир.с,1H) [плюс для эфира: 1.20(т,6H),3.48 (к, 4H)]	$C_{22}H_{19}N_3OS \cdot C_4H_{100}$	69.77 69.72	6.53 6.38	9.39 9.37
61	3-CF_3	A	хроматография	1.5 г 33%		442 (M+1)	$CДCl_3$ 4.07(д,J= =6 Гц, 1H), 5.82 (д, J=6 Гц, 1H), 7.12-7.63(м, 16H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3OS$	62.58 62.87	4.11 4.22	9,52 9,34
62	4-CF_3	A	толуол	800 мг 29%	87-90	441(M+) 442(M+1)	$CДCl_3$ 4.09(д,J= =6 Гц, 1H), 5.77 (д, J=6 Гц, 1H), 7.16(д,J=9 Гц,1H), 7.2-7.28(м,3H),7.3-7.44(м, 7H),7.44-7.64(м,5H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3OS$	62.51 62.51	4.11 4.15	9.52 9.46
63	3-CF_3, 4-Cl	A	хроматография: затем растирают в гексане	200 мг 10%	80-2	475(M+), 476(M+1)	$CДCl_3$ 4.09(д,J= =6 Гц, 1H),5.83 (д, J=6 Гц, 1H), 7.06-7.6(м, 15H)	$C_{23}H_{17}ClF_3NOS$	58.05 58.15	8.82 8.55	3.60 3.62

RU 2076100 C1

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
64	2,3-дихлор	A	этилацетат/гексан	2,5г 67%	154-6	441(M+), 442,444 (M+1's для Cl изото-пов	ДМСО 3.95(с,1H), 6 .16(с,1H), 7.2-7.6(м,13H), 9.5 (шир.с,1H),11.5 (шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3OS$	59.73 59.92	3.87 4.11	9.50 9.73
65	пента-фтор	A	хроматография	600 мг 21%		463(M+)	$CДCl_3$ 4.04 (д,I= =5 Гц,1H), 5.82 (с,1H), 6.94(с,1H), 7.2-7,55(м,11H)	$C_{22}H_{14}F_5N_3OS$			

Таблица 3



1	2	R'	3	4	5	6	7	8	9	10		
66	2,3 дихлор	метил	A	этилаце-тат/гек-сан	670 мг 76%	172-4	439(M+)	ДМСО 3.35(с,3H), 3.88(с,1H), 5.50 (с,1H), 7.16-7.56 (м, 13H), 9.26(с,1H)	$C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_2$	62.74 62.55	4,35 4.26	9.54 9.37
67	4-CF_3	метил	A	хрома-тогра-фия	210 мг 40%		439(M+)	$CДCl_3$ 3.36(с,3H), 3.93(д,I=3 Гц, 1H), 5.54(д, I= =3Гц,1H),6.92(с,1H), 7.15-7.6(м, 14H)	$C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$	65.60 65.35	4.59 4.51	9.56 9.30

Таблица 4

1	2	R'	3	4	5	6	7	8	9	10	
68	2,3-дихлор	фенил	A	этилацетат	170 мг 63%	172-3	425(M+)	ДМСО 2.5(м,1H), 3.53(м,1H), 5.72 (с,1H), 7.3-7.76 (м, 11H), 7.95(с,1H) 8.58(с,1H), 10.6(шир.с, 1H)	$C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$	61.96 62.20	4.02 4.04	9.86 9.94

RU 2076100 C1

Таблица 5

1	2	R'	3	4	5	6	7	8	9	10	
69	4-Br	н-бутил	А	хрома-тогра-фия	670 мг 56%		415,417 (M+'s для Br-изото-пов)	ДМСО 0.84 (т,J=12Гц, 3Н), 1.30(м,2Н),1.46(м, 2Н),1.65(м,2Н),3.29 (с,1Н),5.38(с,1Н), 7.2-7.6(м,9Н),9.17 (с,1Н),10.34(с,1Н)	$C_{20}H_{22}BrN_3O_2$		

RU 2076100 C1

Таблица 6

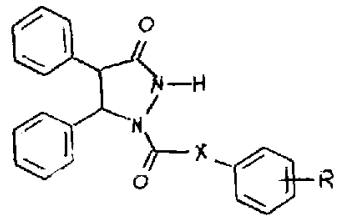
1	2	R'	3	4	5	6	7	8	9	10		
70	3-CF_3	н-бутил	A	хрома-тогра-фия	290 мг 21%		405(M+)	$CDCl_3$ 0.93(т,I=12Гц,3H), 1.42(м,2H),1.5(м,2H), 1.73(м,1H),1.83(м, 1H), 3.79(с,1H), 4.83(м,1H), 7.2-7.6(м,9H),7.74 (с,1H),7.83(с,1H)	$C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$	62.21 62.40	5.47 5.66	10.36 10.26
71	4-CF_3	н-бутил	A	хрома-тогра-фия	136мг 15%	152-5	405(M+)	$CDCl_3$ 0.95(т,I=8Гц,3H), 1.42(м,2H),1.51(м,2H), 1.72(м,1H),1.88(м,1H), 3.53(с,1H), 4.82(т,I= =8 Гц,1H), 7.18-7.35(м,5H), 7.44 (АВк, I=8Гц,$\Delta\nu$=18Гц,4H,),	$C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$	62.21 61.97	5.47 5.56	10.36 10.22
72	4-Br	CH_2-фенил	A	этилацетат /гексан	248 мг 51%		449,451 (M+'s для Br-изотопов)	7.65(с,1H), 8.55(шир.с, 1H) ДМСО 2.97-3.15(м,2H), 3.47(шир.с,1H),4.70(шир.с, 1H), 7.01(д, I=8 Гц, 2H), 7.15-7.42(м,12H),9.05(шир.с,1H),10.47(шир.с,1H)	$C_{23}H_{20}BrN_3O_2$	61.34 61.16	4.48 4.73	9.33 9.12

RU 2076100 C1

Продолжение табл.6

1	2	R'	3	4	5	6	7	8	9	10		
73	4-Br	изопропил	A	хроматография (этилацетат /гексан)	45 мг 42%		401,403 (M+'s для Br-изотопов)	СДCl3 1.12(д, I=6 Гц, 6H),2.05(м, I=7 Гц, 1H), 3.64(с,1H), 4.56(д,I=8 Гц, 1H),7.20-7.51 (м, 9H), 8.28 (шир.с, 1H)	$C_{19}H_{20}BrN_3O_2$			

Таблица 7



1	2	X	3	4	5	6	7	8	9	10		
74	4-CF_3	-	E триэтиламин	c	100 мг 6%	72-5	410(M+)	СДCl3 3.89(д, I=4 Гц, 1H) 5.16(шир.с, 1H),7.18-7.26(м,5H), 7.26-7.50(м.8H), 7.50-7.57 (м, 2H)	$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$	67.31 67.57	4.18 4.45	6.83 6.64
75	3,4-дихлор	-	E (без основания)	c	508 мг 29%	68-70	410,412 (M+'s для Cl изотопов)	СДCl3 3.89(д,I=4Гц,1H), 5.18(шир.с, 1H) 7.14-7.48(м,14H)	$C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_2$	64.25 64.21	3.92 3.99	6.81 6.60

Продолжение табл.7

1	2	X	3	4	5	6	7	8	9	10		
76	3-CF_3	CH_2	E	хромато-графия	600мг 17%		424(M+)	СДCl3 3.47(с,2H),3.94(с, 1H),5.30(с,1H),7,0-7.8(м,14H)	$C_{24}H_{19}F_3N_2O_2$	67.92 67.76	4.51 4.56	6.60 6.69
77	4-CF_3	CH_2	E (без основания)	с	101 мг 6%	66-68	424(M+)	СДCl3 3.48(шир.с,2H),3.91 (д,I=4Гц,1H), 5.28(шир.с,1H),7.04-7,5(м,15H)	$C_{24}H_{19}F_3N_2O_2$	67.92 67.78	4.51 4.56	6.60 6.45
78	3,4-дихлор	CH_2	E триэтиламин	эфир/гексан	1.0г 17%	70-72	426(M+)	СДCl3 3.36(шир.с,2H), 3.93(д,I=5Гц,1H),5.27 (шир.с,1H),6.84(шир.с,1H), 7.0(шир.с,1H),7.08-7.5(м,12H)	$C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_2$	64.95 64.93	4.27 4.67	6.58 6.60
79	H	O	F	этилацетат/гексан	980 мг 43%	164-6	358(M+)	СДCl3 3.97(д,I=6 Гц,1H), 5.54(д, I=6Гц,1H), 6.9-7.5(м,16H)	$C_{22}H_{18}N_2O_3$	73.73 73.94	5.06 5.29	7.82 7.88
80	4-NO_2	O	F	этилацетат	1,3г 32%	175-7	403(M+)	СДCl3 4.02(д, I=6Гц, 1H), 5.52(д, I=6гц, 1H),7.1-7.5(м,12H), 8.19(д, I=15Гц, 2H),9.25(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}N_3O_5$	65.51 65.49	4.25 4.31	10.42 10.34
81	4-Br	S	B	этилацетат/гексан	610мг 13%	156-7	452,454 (M+'s для Br-изотопов)	СДCl3 3.97(д, I=4Гц, 1H), 5.58(д, I=4Гц, 1H),7.25-7.55(м,14H), 9.15 (шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrN_2O_2S$	58.29 58.04	3.78 3.79	6.18 6.07

Таблица 8

1	2	X	3	4	5	6	7	8	9	10		
82	3-CF_3	NH	N	хромато-тография (CH_2Cl_2)	1,72г 48%		425(M+)	$CDCl_3$ 4.22(д,J=12Гц,1H), 4.82(дд, J=9Гц, 12Гц, 1H), 5.46(д,J=9Гц,1H), 7.18-7.75(м,13H), 7.84(с,1H), 10.35(с,1H)	$C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$			
83	4-CF_3	NH	N	хромат. (CH_2Cl_2) затем растирают в гексане	530мг 30%	74-6	425(M+)	$CDCl_3$ 4.23(д,J=12Гц,1H), 4.82(дд, J=9,12Гц, 1H), 5.44(д,J=9Гц,1H), 7.18-7.24(м,2H), 7.3-7.42(м,8H), 7.56-7.7(м,4H),10.4(шир.с,1H)	$C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$	64.94 65.11	4.27 4.41	9.88 9.65

RU 2076100 C1

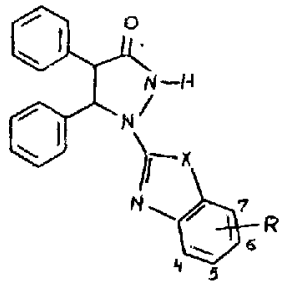
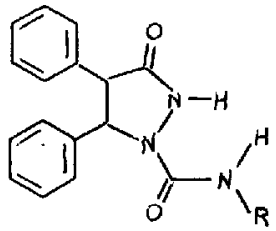


Таблица 9

1	2	X	3	4	5	6	7	8	9	10		
84	H	S	O (бензол)	эфир	233мг 42%	186-8	371(M+)	СДCl$_3$ 4.05(д,1H), 5.23(д, 1H), 7.15-7.68(м, 15H)	$C_{22}H_{17}N_3OS$	71.14 71.38	4.61 4.89	11.31 11.11
85	6-Br	S	O (толуол)	эфир/гексан	1,67г 57%	180-6	449,451 (M+'s для Br изотопов)	СДCl$_3$ 4.06(д,I=7Гц,1H), 5.24(д, I=7Гц, 1H) 7.16-7.52(м,13H),7.64 (д,I=1Гц, 1H)	$C_{22}H_{16}BrN_3OS$	58.67 58.87	3.58 3.83	9.33 9.08
86	4,5-дихлор	S	O (толуол)	эфир/гексан	1.10г 83%	200-4	440(M+1) для Cl изотопов)	СДCl$_3$ 4.13(д,I=8Гц,1H), 5.19(д, I=8Гц, 1H), 7.18-7.45(м,13H)	$C_{22}H_{15}Cl_2N_3OS$	60.01 60.30	3.43 3.70	9.54 9.62
87	H	O	O (толуол)	эфир	660мг 62%	174-5.5	355(M+)	СДCl$_3$ 4.04(д,I=4,5Гц,1H), 5.60(д, I=4.5Гц, 1H), 7.14-7.54(м,15H)	$C_{22}H_{17}N_3O_2$	74.35 74.56	4.82 4.98	11.82 11.67

Таблица 10



Структура для примеров 88-108 ниже

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
88	3-пиридил	C	осаждают из реакционной смеси	3,5г 73%	208-10	358(M+)	ДМСО 3.8(с,1H), 5.54(с,1H), 7.27-7.5(м,11H),7.94(м, 1H), 8.23(м,1H), 8.7(м,1H), 9.38 (шир.с,1H)	$C_{21}H_{18}N_4O_2$	70.38 70.34	5.06 5.16	15.63 15.35
89	4-пиридил	C	хроматография	183мг 28%		358(M+)	$CДCl_3$ 3.93(д,J= =6Гц,1H),5.46(д,J= =6Гц,1H),7.18-7.35 (м,10H),7.62(д,J= =10Гц,2H),7.95(д,J= =10Гц,2H)	$C_{21}H_{18}N_4O_2$			
90	1-нафтил	A	этилацетат:гексан	790мг 33%	145-7	407(M+)	$CДCl_3$ 4.03(д,J=6Гц, 1H), 5.51(д, J=6Гц, 1H), 6.8-7.8(м,18H), 9.0(шир.с,1H)	$C_{26}H_{21}N_3O_2$	76.64 76.41	5.19 5.33	10.31 10.12
91	2-нафтил	A	этилацетат/гексан	1.13г 44%	172-4	407(M+)	$CДCl_3$ 4.02(д,J= =6Гц,1H),5.60(д,J= =6Гц,1H),7.1-7.9(м, 18H),9.38(шир.с,1H)	$C_{26}H_{21}N_{21}N_3O_2$	76.64 76.83	5.19 5.27	10.31 10.26

Продолжение табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
92	3-хинолинил	D	тетрагидрофуран/толуол(выходит из реакционной смеси)	157г 12%	244-6.5	409(M+)	ДМСО 3.81(с,1H), 5.57(с,1H),7.29-7.62(м,12H),7.85(д,I=8Гц,1H),7.91(д,I==8Гц,1H),8.44(д, I=2Гц,1H),8.97(д,I==2Гц,1H),9.62(шир. с,1H),11.00(шир.с,1H)	$C_{25}H_{20}N_4O_2$	73.51 73.48	4.93 4.74	13.71 13.55
93	6-хинолинил	D	ацетонитрил/толуол	224мг 32%	222-5	408(M+)	ДМСО 3.79(с,1H), 5.58(с,1H),7.25-7.49(м,11H),7.85-7.93(м,2H),8.14(д, I=1,4Гц,1H),8.20(д, I=8Гц,1H),8.74(дд, I=1.4, 4,3Гц 1H),9.45(шир.с,1H), 10.95(шир.с,1H)	$C_{25}H_{20}N_4O_2$	73.51 73.68	4.94 5.09	13.72 13.57
94	н-бутил	A	хроматография	2,68г 76%		337(M+)	ДМСО 0.86(т, I=10Гц, 3H), 1.15(м,2H),1.38 (м,2H),3.08(м,2H), 3.62(с,1H),5.47(с, 1H),7,18(с,1H),7.3-7.46(м,10H),10.52)с, 1H)	$C_{20}H_{23}N_3O_2$	71.19 71.33	6.87 6.71	12.45 12.27

Продолжение табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
95	с-гексил	А	этилацетат/гексан	1,9г 83%	152-4	363(М+)	СДСl3 0.8-1.84(м,10Н,3.6(м,1Н), 3.89(д,I=6Гц,1Н), 4.98(д,I=12Гц,1Н),5.42 (д,I=6Гц,1Н),7.2-7.45(м,10Н),8.66(с, 1Н)	$C_{22}H_{25}N_3O_2$	72.70 72.59	6.93 7.03	11.56 11.30
96	CH_2фенил	А	хроматография	2,6г 67%		371(М+)	СДСl3 3.86(д,I= =6Гц,1Н),4.31(дАВк, I=8Гц,Iab=20Гц,ΔV= =36Гц,НГц,2Н,)5.50(м, 1Н),5.51(д,I=6Гц, 1Н), 7.07-7.43(м,16Н)	$C_{23}H_{21}N_3O_2$	74.37 74.11	5.70 5.77	11.31 11.12
97	CH_2 фенил (N-метил)	М	хроматография (этилацетат/гексан	380г 39%		385(М+)	СДСl3 2.65(с,3Н), 3.66(д,I=2Гц,1Н), 4.38(Акк,I=20 Гц, ΔV=72Гц,2Н),4.94(д, I=2Гц,1Н),6.9(м, 2Н),7.15-7.46(м,13Н),7.9 (шир.с,1Н)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$			
98	CH_2-фенил-2Cl	М	хроматография	149мг 15%		405(М+)	СДСl3 3.92(д,I= =Гц,1Н),4.4(м.2Н), 5.39(д,I=7Гц,1Н), 5.55(т,I=6Гц,1Н), 7.15-7.43(м,14Н), 8.48(шир.с,1Н)	$C_{23}H_{20}ClN_3O_2$	68.06 68.30	4.97 5.13	10.35 10.01

Продолжение табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
99	CH_2фенил-3-Cl	C	этилацетат/гексан	750мг 29%	133-6	405(M+)	СДCl3 3.88(д,I==6Гц,1H),4.26 (д,ABк,I=7Гц,Iab==17Гц,ΔV=48Гц,2H), 5.48(д,I=6Гц,1H),5.57 (т,I=7Гц,1H),6.94-7.43(м,14H),8.9 (шир.с,1H)	$C_{23}H_{20}ClN_3O_2$	68.08 67.78	4.97 5.07	10.35 10.46
100	CH_2фенил-4-Cl	A	этилацетат/гексан	182мг 30%	124-7	405(M+)	СДCl3 3.89(д,I==5Гц,1H),4.27(дABк, I=6Гц,Iab=12Гц, ΔV=42Гц,2H),5.48 (т,I=6Гц,1H),5.50 (д,I=5Гц,1H),6.98-7.44(м,14H), 8.52(шир.с)	$C_{23}H_{20}ClN_3O_2$	68.06 68.22	4.97 5.09	10.35 10.15
101	CH(Me)Ph (S)(1:1 смесь диастереомеров–каждый-оптически активен)[d]	A	хроматография	900мг 34%		385(M+)	СДCl3 1.32)к,I==9Гц,3H),3.90(дд, I=5Гц,9Гц,1H),4.90 (к,I=8Гц,1H),5.37 (дд,I=9Гц,36Гц,1H), 5.45(т,I=5Гц,1H) 7.07-7.44(м, 15H),8.53(шир.с,1H)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$	74.78 75.04	6.01 6.10	10.90 10.94

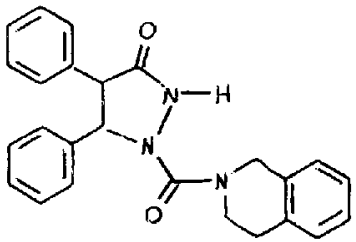
Продолжение табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
102	CH(Me)Ph (R) (1:1 смесь диастереомеров; каждый оптически активен)[f]	A	хроматография	172мг 7%		385(M+)	ДМСО1.20(т,I==6Гц,3H),3.60(с, 1/2H),3.66(с,1/2H), 4.83(м,1H),5.43(с, 1/2H),5.52(с,1/2H), 7.2-7.55(м,15H), 10.58(с,1H)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$			
103	(один диастереомер, полученный при кристаллизации)[g] CH(Me)Ph -4-Br	A	этилацетат/гексан	670мг 33%	145-7	463, 465 (M+'s для Br изотопов	ДМСО1.41(д,I==8Гц,3H)3.62(с,1H), 4.76(м,1H),5.42(с, 1H),7.2-7.62(м,15H), 10.56(с,1H)	$C_{24}H_{22}BrN_3O_2$	62.08 62.27	4.78 4.75	9.05 8.95
104	CH(Me)-1-Нафтил (R)(3:1 смесь диастереомеров– каждый оптически активен)[h]	A	хроматография	137мг 12%		435(M+)	СДСl3 (пики главных изомеров, видимых в спектре), 1.5(д,I=9Гц,3H),3.86 (д,I=6Гц,1H),5.48 (д,I=6Гц,1H),5.74 (м,1H),7.06-8.19 (м, 19H)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$			

Продолжение табл. 10

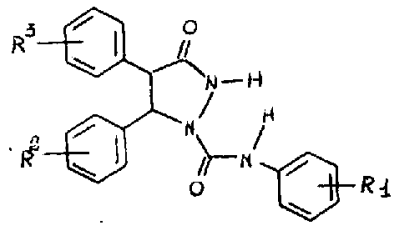
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
105	CH_2CH_2 фенил	A	хромато-графия	720мг 30%		385(M+)	$CДCl_3$ 2.68(м,2H) 3.42(м,2H), 3.86(д,J=6Гц,1H), 4.94(т,J=5Гц,1H), 5.27(д,J=6Гц,1H), 6.95-7.44(м,15H)	$C_{24}H_{23}N_3O_2$	74.78 74.49	6.01 6.15	10.90 10.74
106	CH_2CH_2 фенил-2-Cl	C	хромато-графия	2,2г 63%		419(M+)	$CДCl_3$ 2.82(м,2H), 3.45(м,2H),3.85(д,J==7Гц,1H),5.02(т,J==6Гц,1H),5.25(д,J==7Гц,1H),6,95-7.4(м,14H),8.58(шир.с,1H)	$C_{24}H_{22}ClN_3O_2$	68.65 68.86	5.28 5.36	10.01 10.01
107	CH_2CH_2 фенил-4-Cl	C	хромато-графия	1.5г 66%		419(M+)	$CДCl_3$ 2.63(м,2H), 3.40(м,2H),3.86(д,J==8Гц,1H),4.83(т,J==6Гц,1H),5.22(д,J==8Гц, 1H),6.88-7.42 (м,14H),8.45(шир.с,1H)	$C_{24}H_{22}ClN_3O_2$	68.65 68.84	5.28 5.36	10.01 9.76
108	$CH_2CH_2CH_2$ фенил	D	хромато-графия (этилаце-тат/гек-сан)	239мг 48%		399(M+)	$CДCl_3$ 1.70(пен-тет,J=7Гц,2H), 2.48(т,J=7Гц,2H), 3,18(м,2H),3.89(д,J==6Гц,1H),4.92(ширт.J==6Гц,1H),5.35(д,J==6Гц,1H),7.02-7.46(м,15H),8.25 (шир.с,1H)	$C_{25}H_{25}N_3O_2$	75.16 74.89	6.31 6.28	10.52 10.27

Таблица 11



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
109		B	хрома-тогра-фия	75мг 4%	160-6	397(M+)	СДCl3 2.58-2.82(м,2H),3.37-3.48(м,1H),3.54-3.62(м,1H), 3.64(д, I=2,1H), 4.37(д, I=3.5,2H), 4.95(д, I=2,1H),6.78(м,1H),7.02-7.46 (м,13H),8.18(шир.с,1H) (м, 13H), 8.18(шир.с, 1H)	$C_{25}H_{23}N_3O_2$			

Таблица 12



Структура для примеров 110-133 ниже

Пример				Способ получения	Растворитель кристаллизации	Выход, %	Т.пл., °С	Масс-спектр	Спектр ПМР	Формула	Анализ, % теоретич./найдено		
											C	H	N
1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
110	4-CF_3	2-Cl	H	A	этилацетат	185мг 19%		459(M+)	ДМСО 3.57(шир.с,1H),5.72 (шир.с,1H),7.14-7.82(м,13H), 9.72(шир.с,1H), 11.01(шир.с,1H)	$C_{23}H_{17}ClF_3N_3O_2$	60.07 59.85	3.73 3.80	9.14 8.82
111	4-CF_3	3-CN	H	A	растирают в толуоле	1.80г 88%		450(M+)	ДМСО 3.90(шир. с,1H),5.67(шир. с,1H),7.12-7.98(м, 13H),9.63 (шир.с,1H), 10.83(шир.с,1H)	$C_{24}H_{17}F_3N_4O_2$	64.00 64.09	3.80 3.98	12.44 12.26

Продолжение табл.12

1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
112	4-CF_3	3-оксиметил	H	A	хроматография (2х с этилацетатом/гексаном), затем растирают в толуоле: гексане	160мг 9%		455(M+)	СДСl3 3.82(с,3H), 4.03(д,J=7Гц,1H), 5.51(д,J=7Гц,1H), 6.92-7.00(м,3H), 7.14-7.50(м,10H), 8.8(шир.с,1H)	$C_{24}H_{20}F_3N_3O_3$	63.29 63.00	4.43 4.36	9.23 9.03
113	4-CF_3	4-$N(Me)_2$	H	A	этилацетат/гексан	95мг 32%		468(M+)	ДМСО 2.90(с,6H), 3.73(шир.с,1H) 5.46(шир.с,1H) 6.77(д,J=8Гц,2H), 7.23-7.40(м,7H),7.62(д, J=8Гц,2H),7.76(д, J=8Гц,.2H),9.42 (шир.с,1H) 10.81(шир.с,1H)	$C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$	64.10 64.26	4.95 5.18	11.96 11.71
114	4-Br	2-Cl	H	A	толуол, затем этилацетат/гексан	47мг 10%		469,471 (M+'s для Br изотопов)	ДМСО 3 .53 (шир.с,1H) 5.72(шир.с,1H) 7.12-7.60(м,13H), 9.49(шир.с,1H) 10.93(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrClN_3O_2$	56.13 56.24	3.64 3.62	8.94 8.82
115	4-Br	2-оксиметел	H	A	этилацетат/гексан	52мг 17%		465,467 (M+'s для Br изотопов)	СДСl3 3.72(шир.с,1H)3.78 (с,3H),5.50(шир.с, 1H) 6.87-7.04 (м,3H), 7.27-7.52(м,10H), 9.29(шир.с,1H)	$C_{23}H_{20}BrN_3O_3$	59.24 59.46	4.32 4.23	9.01 8.90

Продолжение табл.12

1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
116	4-Br (транс)	2,3-дихлор	H	A	растирают в эфире, затем CH_2Cl_2/гексан, (получая хлорметиленовый полусольват)	1.89г 69%		503,505 (M+) 506,508 (M+'s для Cl, Br изотопов)	ДМСО 3.58(с,1H), 5.65(с,1H),5.70 (с,2H)для1/2 CH_2Cl_2),7.28-7.46(м,12H), 9.43(шир.с,1H), 10.91(шир.с,1H)	$C_{22}H_{16}BrCl_2N_3O_2$ x x 1/2 CH_2Cl_2	49.35 49.60	3.13 3.25	7.67 7.78
117	4-Br (цис)	2,3-дихлор	H	A	CH_2Cl_2 (2X)	76мг 54%	198-205	503,505 507(M+'s) для Cl,Br изотопов)	ДМСО 5.04(д,I==10Гц,1H),6.30 (м,1H),6.72(д,I==7Гц,2H),7.00-7.12(м,3H), 7.30-7.60(м,7H), 9.31(шир.с,1H), 10.90(шир.с,1H),	$C_{22}H_{16}BrCl_2N_3O_2$	52.31 52.59	3.19 3.27	8.32 8.35
118	4-Br	3-$CONH_2$	H	A	CH_3CN	237мг 45%	210-3	479,481 (M+1's для Br изотопов)	ДМСО 3.78(с,1H), 5.55(с,1H),7.25-7.59(м,12H),7.80 (д,I=8Гц,1H),7.94 (д,I=24Гц,2H),9.28 (с,1H),10.78 (шир.с,1H)	$C_{23}H_{19}BrN_4O_3$	57.63 57.57	4.00 3.96	11.69 11.66
119	4-Br	4-NO_2	H	A	этилацетат/толуол	343мг 60%		480,482 (M+'s для Br изотопов)	ДМСО 3.88(шир.с,1H),5.69(шир.с,1H),7.30-7.53(м,9H), 7.76(шир.с, I=7Гц,2H),8.31 (д,I=8Гц,2H),9.39, (шир.с,1H), 10.93(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrN_4O_4$	54.90 55.15	3.56 3.64	11.64 11.55

Продолжение табл.12

1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
120	3-CF_3,4-Cl	2-Cl	H	A	этила-цетат/ гексан	604мг 44%		493,495 (M+'s для Br изото-пов)	ДМСО 3.58 (шир.с,1H),5.72 (шир.с,1H),7.30-7.50(м,7H),7.58-7.67(м,3H),7.93(д, I=9Гц,1H),8.15 (шир.с,1H)9.83 (шир.с,1H), 11.04(шир.с,1H)	$C_{23}H_{16}Cl_2F_3N_3O_2$	55.89 55.85	3.26 3.21	8.50 8.43
121	4-изо-пропил	2-Cl	H	A	этила-цетат/ гексан	514мг 43%		434(M+1)	ДМСО 1.18(д,I= =7Гц,6H),2.84(м, I=7Гц, 1H), 3.51(шир.с,1H) 5.74(шир.с,1H), 7.14-7.64(м, 13H),9.27(шир. 1H)10.88(шир.с,1H)	$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$	69.20 69.00	5.58 5.55	9.68 9.73
122	4-Br	H	2-Cl	A	этила-цетат	750мг 43%	182-2.5	470(M+1)	ДМСО 4 .16(шир.с, 1H),5.66(шир.с, 1H),7.48-7.88(м,13H), 9.56(шир.с,1H), 11.26(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrClN_3O_2$	56.13 56.35	3.64 3.62	8.93 8.92
123	4-Br	H	3-окси-метил	A	этила-цетат/ гексан	520мг 30%	154-5	467(M+)	СДСl3 3.72(с,3H), 4.94(д,I=6Гц,1H), 5.57(д,I=6Гц,1H), 6.74-6.88(м,3H), 7.04-7.32(м,7H), 7.42(шир.с,4H), 9.2(шир.с,1H)	$C_{23}H_{20}BrN_3O_3$	59.24 59.44	4.32 4.39	9.01 9.06

Продолжение табл.12

1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
124	4-Br	H	3-о-изо-пропил	A	эфир/гексан	2,24г 91%	148-51	493.495 (M+'s для Br изото-пов)	СДСl3 1.22(т,I==6Гц,6H),3.90(д,I-4.5Гц,1H), 4.43(септет,I=6Гц,1H), 5.58(д,I=4.5Гц, 1H),6.74-6.82(м, 3H),7.08(дд,I==2,9Гц,2H),7.19-7.29(м,5H),7.36-7.42(м,5H)	$C_{25}H_{24}BrN_3O_3$	60.74 60.53	4.89 4.94	8.50 8.70
125	4-Br	H	3-NO_2	A	CH_2Cl_2: гексан	1.32г 48%	150-1.5	480,482 (M+'s для Br изото-пов)	ДМСО 4.05(с,1H), 5.61(с,1H),7.27-7.52(м,9H),7.66(т,I=8Гц,1H),7.82(д,I=8Гц,1H),8.16(д,I=8,1H),8.22(с,1H),9.34(шир.с,1H),10.95(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrN_4O_4$	54.90 54.63	3.56 3.67	11.64 11.74
126	4-Br	H	3-Cl	A	этила-цетат/гексан	232мг 27%	142-3	470(M+1)	СДСl3 4.0(д,I==6Гц,1H),5.46(д,I=6Гц,1H,6.87(шир.с,1H),7.0-7.12(м,3H),7.22-7.54(м,10H), 8.78(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}BrClN_3O_2$	56.13 56.21	3.64 3.76	8.93 8.84

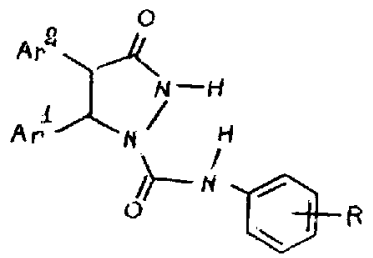
Продолжение табл.12

1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
127	4-Br	H	3-Br	A	хроматография, затем растирают в эфире/гексане	128мг 17%		515,517 (M+'s) 516(M+1 для изотопов Br)	$CДCl_3$ 3.94(шир.д, I=4Гц,1H), 5.46(шир.д,I==4Гц,1H),7.04-7.44(м,15H)	$C_{22}H_{17}BrN_3O_2$	51.29 51.66	3.33 3.60	8.16 7.88
128	4-Br	H	4-оксиметил	A	хроматография (этилацетат), затем растирают в гексане	296мг 34%		467(M+)	$CДCl_3$ 3.78(с,3H), 3.95(д,I=6Гц, 1H),5.49(д,I=6Гц,1H),6.85(д,I==12,Гц,2H),7.0-7.18(м,5H), 7.24-7.5(м,7H), 9.1(шир.с,1H)	$C_{23}H_{20}BrN_3O_3$	59.24 59.30	4.32 4.53	9.01 8.78
129	4-Br	H	4-Cl	A	растирают в эфире	1.92г 82%	172-4.5	469,471 473 (M+'s) 470(M+1 для Cl,Br изотопов)	ДМСО 3.78(с,1H), 5.49(с,1H),7.28-7.50(м,13H), 9.22(шир,с,1H), 10.84(шир.с,1H)	$C_{22}H_{17}ClBrN_3O_2$	56.13 56.03	3.64 3.57	8.93 9.02
130	4-CF_3	H	2-Cl	A	растирают в этилацетате/гексане	260мг 38%	178-9	459(M+)	$CДCl_3$ 4.4(д,I==6Гц,1H),5.58(д,I==6Гц,1H),7,2-7,54(м,13H), 7.64(шир.с,1H), 9.48(шир.с,1H)	$C_{23}H_{17}ClF_3N_3O_2$	60.07 60.07	3.73 3.77	9.14 9.18

Продолжение табл.12

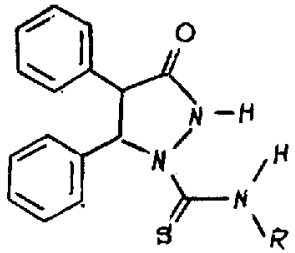
1	R_1	R_2	R_3	3	4	5	6	7	8	9	10		
131	3-CF_3, 4-Cl	H	2-Cl	A	растирают в этилацетате/гексане	250мг 34%	109-10	493(M+)	$CДCl_3$ 4.38(д,J==6Гц,1H), 5,6(д,J=6Гц,1H), 7.16-7.66(м,12H), 7.86(шир.с,1H), 9.58(шир.с,1H)	$C_{23}H_{16}Cl_2F_3N_3O_2$	55.89 55.60	3.25 3.24	8.50 8.45
132	4-изо-Pr	H	2-Cl	A	этилацетат/гексан	200мг 31%	226-7	433(M+)	ДМСО 1.16(д,J==7Гц,6H),2.82(м, 1H),3.92(шир.с, 1H),5.46(шир.с, 1H),7.12(д,J=12Гц, 2H),7.28-7.64(м, 11H),9.14(шир.с,1H), 10.98(шир.с,1H)	$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$	69.20 69.45	5.57 5.60	9.68 9.68
133	4Br	2-Cl	2-Cl	A	этилацетат/гексан	4,32г 88%		505(M+)	ДМСО 4.02(шир. с,1H),5.75(шир.с, 1H),7.28-7.58(м, 12H),9.41(шир.с, 1H),11.0(шир.с,1H)	$C_{22}H_{16}BrCl_2N_3O_2$	52.30 52.07	3.19 3.27	8.32 8.09
133A	4-Br (цис)	2-Cl	2-Cl	A (тетрагидрофуран)	этилацетат/гексан	113мг 48%		505(M+)	ДМСО 5.26(д,J==8Гц,1H),6.20 (шир.с,1H),6.36 (д,J=9Гц,1H),6.85 (т,J=9Гц,1H),7.0-7.70(м,10H).9.34 (шир.с,1H),10.74 (шир.с,1H)	$C_{22}H_{16}BrCl_2N_3O_2$	52.31 52.23	3.19 3.32	8.32 8.47

Таблица 13



Пример	R	Ar_1	Ar_2	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Выход, %	Т.пл.,°С	Масс-спектр MS	ПМР-спектр (1HNMR)	Формула	Анализ, % теоретич./найдено		
											C	H	N
134	4-Br	фенил	1-нафтил	A	эфир/гексан	1,48г 61%	187-9	486, 488 (M+1's для Br изотопов)	СДСl3 4.70(д,I==6Гц,1H),5.59(д,I=6Гц,1H),6.97(д,I=9Гц,2H),7.15-7.52(м,12H),7.70-7.88(м,3H),9.10(шир.с.1H)	$C_{26}H_{20}BrN_3O_2$	64.21 64.02	4.15 4.20	8.64 8.61
135	4-Br	3-пиридил	фенил	A	(2x) этилацетат, затем хроматография, затем этилацетат	848г 24%	184-87.5	437, 439 (M+1's для Br изотопов)	ДМСО 3.84(с,1H),5.56(с,1H),7.23-7.46(м,10H),7.83(д,I=8Гц,1H),8.53(дд,I==1,1,4.5Гц,1H),8.65(д,I=1.7Гц,1H).9.28(с,1H),10.86(шир.с,1H)	$C_{21}H_{17}BrN_4O_2$	57.68 57.74	3.92 3.99	12.81 13.07

Таблица 14



Пример	R	Способ получения	Растворитель кристаллизации[a]	Выход, % ,Т.пл.	Масс-спектр	ПМР-спектр	Формула	Анализ, % теоретич./найдено		
								C	H	N
136	3-хинолинил	G	Растирают в толуоле	1,23г 69%	424,425 (M+, M+1)	ДМСО 3.99(с,1Н),6.18 (шир.с,1Н),7.12-7.52(м,10Н), 7.51(тд,I= =15,2Гц,1Н),7.60(тд,I= =15,2Гц,1Н),7.98(т,I= =15Гц,2Н),8.44(с,1Н), 8.98(д,I=3Гц,1Н), 10.22(шир.с,1Н),11.96 (шир.с,1Н)	$C_{25}H_{20}N_4OS$	70.73 70.52	4.75 4.86	13.20 12.96
137	CH_2-фенил-3,4 G-дихлор	G	хроматография (этилацетат/гексан+ +уксусная кислота	1.38г 69%	456,458 (для Br изотопов M+'s)	СДСl3 4.00(д,I=5Гц, 1Н),4.48(дд,I=5.17Гц, 1Н),4.76(дд,I=7,17Гц, 1Н)5.65(д,I=5Гц,1Н), 6.05(шир.с,1Н)6.67 (дд,I=2.9Гц,1Н),7.07-7.46(м,12Н),9.45(шир. с,1Н)	$C_{23}H_{19}Cl_2N_3O$	60.53 60.30	4.20 4.33	9.21 8.95

Таблица 15

Данные относительно связывания с рецепторами ХЦК и гастрина

Соединение примера №	$ИК_{50}$,мкМ, или Процент ингибирования (при 1 или 10 мкМ)		
	Мозг .	Поджелудочная железа	Гастрин
1	0,022	0,19	0.15
2	0,29	14(10)	
3	0,054	34(10)	1.1
4	0,39	78(10)	
5	77(10)	18(10)	
6	4.4	15(10)	
7	1.1	81(10)	
8	34(10)	2(10)	
9	3.7	33(10)	
10	57(10)	4(10)	
11	67(10)		
12	0.34(o-)	64(10)	
	1.9(N-)	55(10)	
13	67(10)		
14	2.6	60(10)	
15	69(10)	10(10)	
16	0,044	62(10)	0.42
17	0,52	6(10)	
18	0,093	22(10)	
19	68(10)	36(10)	
20	0,031	11.6	0.49
21	0,057	77(10)	
22	42(1)	27(10)	
23	0,49	23(10)	
24	0.15	45(10)	
25	0.21	14(10)	
26	0,075	47(10)	
27	0,23	60(10)	
28	0,44	55(10)	
29	0,025	47(10)	0.26
30	0,031	49(10)	0.35
31	54(1)	71(10)	
32	42(1)	69(10)	
33	0,34	20(10)	
34	1.5	12(10)	

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Продолжение табл.15

Соединение примера №	$ИК_{50}$,мкМ, или Процент ингибирования (при 1 или 10 мкМ)		
	Мозг	Поджелудочная железа	Гастрин
35	0.39	48(10)	
36	0.45	33(10)	
37	82(1)	75(10)	
38	0.056	53(10)	0.24
39	0.33	52(10)	
40	0.75	38(10)	
41	57(10)	21(10)	
42	0.78	37(10)	
43	0.23	24(10)	
44	0.26	67(10)	
45	0.022	0.16	
46	0.042	1.2	0.21
47	0.39	51(10)	
48	0.080	98(10)	
49	0.043	40(10)	0.25
50	0.013	87(10)	0.081
51	18(1)	25(10)	
52	60(1)	21(10)	
53	1.2	17(10)	
54	1.15	53(10)	
55	0.60	47(10)	
56	25(1)	15(10)	
57	1.0	45(10)	
58	10(1)	85(10)	
59	44(1)	75(10)	
60	34(10)	37(10)	
61	56(10)	78(10)	
62	2.2	37(10)	
63	0.51	0.075	
64	5.3	34(1)	
65	50(10)	37(10)	
66	40(10)	23(10)	
67	46(10)		
68	4.3	70(10)	
69	0.5	12(10)	
70	13(1)	36(10)	
71	1.2	39(10)	

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Продолжение табл.15

Соединение примера №	$ИК_{50}$,мкМ, или Процент ингибирования (при 1 или 10 мкМ)		
	Мозг	Поджелудочная железа	Гастрин
72	88(10)	22(10)	
73	16(10)	20(10)	
74	23(10)	15(10)	
75	60(10)	40(10)	
76	55(10)	4(10)	
77	56(10)	20(10)	
78	1.8	49(10)	
79	43(10)	9(10)	
80	5.2	9(10)	
81	95(10)	59(10)	
82	23(10)		
83	37(1)	12(10)	
84	70(10)	26(10)	
85	78(10)	19(10)	
86	1.1	58(10)	
87	47(10)	23(10)	
88	40(10)	37(10)	
89	34(10)	21(10)	
90	45(1)	63(10)	
91	0.010	94(10)	0.062
92	0.064	88(10)	0.16
93	0.29	75(10)	0.66
94	50(10)		
95	55(10)	18(10)	
96	42(10)	13(10)	
97	42(10)		
98	74(10)	33(10)	
99	3.3	86(10)	
100	2.2	78(10)	
101	1.3	7(10)	
102	4.7	11(10)	
103	0.87	78(10)	
104	0.9	47(10)	
105	0.49	43(10)	
106	0.19	78(10)	0.87
107	86(10)	61(10)	
108	1.3	87(10)	
109	6.0	11(10)	

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Продолжение табл.15

Соединение примера №	$ИК_{50}$,мкМ, или Процент ингибирования (при 1 или 10 мкМ)		
	Мозг	Поджелудочная железа	Гастрин
110	0.007	47(10)	0.13
111	0.020	35(10)	0.61
112	0.072	42(10)	1.4
113	25(1)	21(10)	
114	0.020	38(10)	0.36
115	0.15	53(10)	0.32
116	0.031	80(10)	0.23
117	0.40	64(10)	1.0
118	0.36	41(10)	5.2
119	1.2	64(10)	
120	0.016	87(10)	0.12
121	0.014	26(10)	0.12
122	0.015	8.6	0.22
123	0.068	23(10)	0.69
124	0.15	36(10)	0.73
125	0.10	42(10)	0.59
126	0.011	59(10)	0.21
127	0.032	73(10)	0.21
128	0.49	39(10)	
129	0.16	69(10)	0.86
130	0.012	42(10)	0.10
131	0.012	61(10)	0.062
132	0.008	48(10)	0.070
133	0.006	7.9	0.025
134	0.033	75(10)	0.093
135	0.14	18(10)	1.7
136		0.032	
137		0.069	
138		0.16	
140	0.37		
141	0.016		
142		0.017	
143		0.81	

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1

Таблица 16

Соединение	Фирма	$ИК_{50}$, мкм или % ингибирования (при 10 мкм)		
		Мозг	Поджелудочная железа	Гастрин
Лорглюмид (CR – 1409)	Rotta	91(10)	0,15	6,4
Локсиглюмид (CR – 1505)	Rotta	35(10)	1,1	8,0
Девазепид (L – 364, 718) MK – 329)	Merck	0,050	0,0005	0,30
L – 365, 260	Merck	0,008	> 1	0,003

RU 2076100 C1

RU 2076100 C1