



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 946** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 231/44, 487/04, A 61 K 31/415, C 07 D 231/38, 231/52, 403/10, 409/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

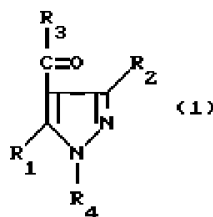
(21), (22) Заявка: 95113969/04, 03.11.1993
(24) Дата начала действия патента: 03.11.1993
(30) Приоритет: 17.12.1992 US 07/992 225
(46) Дата публикации: 20.12.1999
(56) Ссылки: US 5063245 A, 05.11.91. EP 201852 A1, 20.11.86. DE 3025578 A, 15.01.81. FR 2472564 A, 03.07.81. US 3778443 A, 11.12.73. J.Pract. Chem., 1978, v.320, N 4, p.585 - 599, (Chem Abstr, vol.89, N 25, 1978, abstr. 2152954) J.Chem. Soc. Perkin Trans I, 1974, N 4, p.1871 - 1879.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 16.06.95
(86) Заявка РСТ: US 93/10359 (03.11.93)
(87) Публикация РСТ: WO 94/13643 (23.06.94)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3 ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)
(72) Изобретатель: Уильям Стивен Фараси (US),
Уиллард МакКован Уэлч (младший) (US)
(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ**

(57) Реферат:
Описываются новые производные в п.1 формулы, обладающие антагонистической активностью к релизинг-фактору кортикотропина (CRF). Они являются эффективными для лечения широкого ряда болезней, включая болезни, индуцированные стрессом. Описывается также фармацевтическая композиция на основе вышеуказанных соединений. 2 с. и 5 з.п.ф-лы,

4 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 946** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 231/44, 487/04, A 61 K 31/415, C 07 D 231/38, 231/52, 403/10, 409/10**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

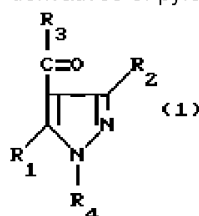
(21), (22) Application: 95113969/04, 03.11.1993
(24) Effective date for property rights: 03.11.1993
(30) Priority: 17.12.1992 US 07/992 225
(46) Date of publication: 20.12.1999
(85) Commencement of national phase: 16.06.95
(86) PCT application:
US 93/10359 (03.11.93)
(87) PCT publication:
WO 94/13643 (23.06.94)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja 25, str.3 OOO
"Gorodisskij i Partnery", Lebedevoy N.G.

(71) Applicant:
Pfajzer Ink. (US)
(72) Inventor: Uil'jam Stiven Farasi (US),
Uillard MakKovan Uehlich (mladshij) (US)
(73) Proprietor:
Pfajzer Ink. (US)

(54) DERIVATIVES OF PYRAZOLE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes new derivatives of pyrazole of the general formula (I) given in p. 1 of the



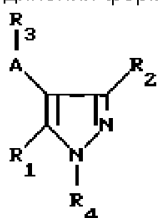
invention claim. Compounds show an antagonistic activity with respect to corticotropin releasing-factor. They are effective for treatment of patients with broad pattern of diseases including diseases induced by stress. Invention describes also a pharmaceutical composition based on the above indicated compounds. EFFECT: enhanced effectiveness of derivatives and compositions. 7 cl, 2 tbl, 18 ex

Изобретение касается пиразолов, фармацевтических композиций, содержащих их, и способов введения их пациентам, нуждающимся в их антагонистической активности к релизинг-фактору кортикотропина (CRF).

CRF антагонисты упоминаются в патентах США NN 4605642 и 5063245 и являются пептидами и пиразолинонами соответственно. Важность антагонистов CRF отмечается в литературе, например в патенте США N 5063245, который включен ссылкой в описание для сведения. Описание различной активности, проявляемой CRF антагонистами, обнаружено недавно в публикации M.I.Owens et al., Pharm. Rev., vol.43, p.425-473 (1991), также включенной для сведения. Согласно исследованиям, описанным в этих двух и других ссылках, антагонисты CRF рассматриваются как эффективное средство для лечения широкого ряда заболеваний, включая индуцированные стрессом болезни, такие как индуцированные стрессом депрессия, чувство страха и головные боли; абдоминальный синдром кишечника; воспалительные процессы, подавление иммунитета; инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); старческий склероз мозга (болезнь Альцгеймера), желудочно-кишечные болезни; потерю аппетита на нервной почве; геморрагический стресс; симптомы невосприимчивости или отторжения лекарств и алкоголя, наркоманию и проблемы оплодотворения.

Соединение формулы I, приведенной ниже, в которой А является C=O, R₁ означает метилтио, R₃ представляет собой 2-хлорфенил и R₄ - 2,4,6-трихлорфенил, является коммерческим соединением неизвестной практической пригодности.

Настоящее изобретение касается соединения формулы



и его солей с кислотами,

где А является C=O или SO₂ или А и R₁ вместе с углеродами, к которым они прикреплены, образуют пиримидинил или 5-пиридил, которые могут быть замещены R₅, который представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, фтор, хлор, бром, гидрокси, amino O-(C₁-C₆)алкил, NH-(C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₆)алкил (C₁-C₆)алкил, SH, S(O)_n (C₁-C₆)алкил, где n равняется 0, 1 или 2, причем вышеназванный C₁-C₆алкил может быть замещен 1-3 заместителями R₆, которые представляют собой гидрокси, amino, C₁-C₃алкокси, диметиламино, диэтиламино, метиламино, этиламино, NH-(C=O)CH₃, фтор, хлор, бром или C₁-C₃тиоалкил;

R₁ означает водород, C₁-C₆алкил, amino, O-(C₁-C₆)алкил, NH-(C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₆)алкил (C₁-C₆)алкил, причем вышеназванный C₁-C₆алкил может быть замещен 1-3 заместителями R₆,

определенными выше;

R₂ описывает водород, C₁-C₆алкил, гидрокси, amino, O-(C₁-C₆)алкил, NH-(C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₆)алкил (C₁-C₆)алкил, SH, S(O)_n (C₁-C₆)алкил, где n равно 0, 1 или 2, циано, гидрокси, карбокси или амидо, причем вышеназванные алкилы могут быть замещенными 1-3 заместителями, такими как гидрокси, amino, карбокси, амидо, NH(C=O) (C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₆)алкил (C₁-C₆)алкил, (C=O)-O-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, бром, хлор, иод, циано или нитро;

R₃ представляет собой фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинолил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, тиазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, триазолил, пиразолил, пирролил, индолил, азаиндолил, бензоксазолил, оксазолил, пирролидинил, тиазолидинил, морфолинил, пиридинил, тетразолил или 9- - 12-членный бициклоалкил, необязательно содержащий один-три O, S или N-Z, где Z является водородом, C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алканоилом, фенилом или фенилметилом, где каждая одна из вышеуказанных групп может быть замещена независимо друг от друга одним-тремя заместителями, такими как фтор, хлор, бром, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси или трифторметил, или одним заместителем, таким как циано, нитро, amino, NH-(C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₄)алкил (C₁-C₂)алкил, COO-(C₁-C₄)алкил, CO-(C₁-C₄)алкил, SO₂NH(C₁-C₄)алкил, SO₂N(C₁-C₄)алкил (C₁-C₂)алкил, SO₂NH₂, NHSO₂(C₁-C₄)алкил),

S(C₁-C₆)алкил, SO₂(C₁-C₆)алкил, причем вышеназванные C₁-C₄алкил и C₁-C₆алкил могут быть замещены одним-двумя заместителями, такими как фтор, хлор, гидрокси, amino, метиламино, диметиламино или ацетил;

R₄ означает фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинолил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, тиазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, триазолил, пиразолил, пирролил, индолил, азаиндолил, бензоксазолил, оксазолил, пирролидинил, тиазолидинил, морфолинил, пиридинил, тетразолил или 3- - 8-членный циклоалкил, или 9- - 12-членный бициклоалкил, необязательно содержащий один-три O, S или N-Z, где Z является водородом, C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алканоилом, фенилом или фенилметилом, причем каждая из выше приведенных групп может быть замещена независимо друг от друга одним-тремя заместителями, такими как фтор, хлор, бром, трифторметил, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, или одним заместителем, таким как циано, нитро, amino, NH(C₁-C₆)алкил, N(C₁-C₄)алкил (C₁-C₂)алкил, COO(C₁-C₄)алкил, CO(C₁-C₄)алкил, SO₂NH(C₁-C₄)алкил, SO₂N(C₁-C₄)алкил)(C₁-C₂)алкил, SO₂NH₂, NH₂SO₂(C₁-C₂)алкил),

$S(C_1-C_6\text{алкил})$, $SO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, причем вышеназванные $C_1-C_4\text{алкил}$ и $C_1-C_6\text{алкил}$ могут быть замещены одним или двумя заместителями, такими как фтор, хлор, гидроксид, амино, метиламино, диметиламино или ацетил, при условии, что:

(1) R_4 не является незамещенным фенилом, т.е. является отличным от незамещенного фенила;

(2) когда R_1 представляет амино, R_2 - метиламино, R_4 - 2,4,6-трихлорфенил и A представляет $C=O$, тогда R_3 не является 2-хлорфенилом; и

(3) R_1 и R_2 не являются оба водородоами.

Более конкретно соединения формулы I включают соединения, где R_3 означает фенил, замещенный независимо одним или двумя заместителями, такими как фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, нитро, $C_1-C_6\text{алкокси}$, SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6\text{алкил})$, $SO_2N(C_1-C_6\text{алкил})_2$, или R_3 является первичным, вторичным или третичным алкилом с 4-9 атомами углерода, причем вышеназванный $C_4-C_9\text{алкил}$ может содержать одну или две двойные или тройные связи и может быть замещен 1-3 заместителями R_6 , который представляет собой гидроксид, амино, $C_1-C_3\text{алкокси}$, диметиламино, диэтиламино, метиламино, этиламино, $NH(C=O)CH_3$, фтор, хлор, бром или $C_1-C_3\text{тиоалкил}$.

Более конкретными соединениями формулы I являются соединения, в которых A представляет $C=O$, соединения, в которых R_1 представляет амино, метиламино или диметиламино; соединения, в которых R_2 представляет собой этил или метилтио, и соединения, в которых R_4 означает 2,4,6-трихлорфенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-дихлор-4-трифторметилфенил или 4-бром-2,6-диметилфенил.

Более конкретные соединения формулы I, кроме того, включают соединения, в которых R_3 является фенилом, который может быть замещен в 2- или 5-положении одним или двумя заместителями, такими как метил, C_2-C_6 прямой или разветвленный алкил, трифторметил, фтор, хлор, бром или нитро, соединения, в которых A и R_1 вместе образуют пиримидиновое кольцо так, что бициклическая структура представляет собой пиазоло[3,4-d]пиримидин, и R_5 замещен в 6-положении, и соединения, в которых R_3 означает фенил, замещенный независимо одним или двумя заместителями, такими как фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, нитро, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{алкокси}$, SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6\text{алкил})$ или $SO_2N(C_1-C_6\text{алкил})_2$.

R_4 представляет 2,4,6-трихлорфенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-дихлор-4-трифторметилфенил или 4-бром-2,6-диметилфенил и R_2 представляет метилтио, метил или этил.

Более конкретные соединения формулы I также включают соединения, в которых R_3 означает фенил, замещенный независимо одним или двумя заместителями, такими как фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, нитро, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_1-C_6\text{алкокси}$, SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6\text{алкил})$, $SO_2N(C_1-C_6\text{алкил})_2$ или R_3 представляет собой первичный, вторичный или третичный алкил с 4-9 атомами углерода,

причем вышеназванный $C_4-C_9\text{алкил}$ может содержать одну или две двойные или тройные связи и может быть замещен 1-3 заместителями R_6 , который описывает гидроксид, амино, $C_1-C_3\text{алкокси}$, диметиламино, диэтиламино, этиламино, метиламино, $NH(C=O)CH_3$, фтор, хлор, бром или $C_1-C_3\text{тиоалкил}$; R_4 означает 2,4,6-трихлорфенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-дихлор-4-трифторметилфенил или 4-бром-2,6-диметилфенил, R_1 представляет амино, метиламино или диметиламино и R_2 является метилтио или этилом.

Наиболее предпочтительными соединениями изобретения являются:

[5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилсульфанил-1Н-пиазол-4-ил]-(2,5-диметилфенил)метанон,

[5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилсульфанил-1Н-пиазол-4-ил]-(2,5-бис-трифторметилфенил)метанон,

[5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилсульфанил-1Н-пиазол-4-ил]-(5-изопропил-2-метилфенил)метанон,

[5-амино-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1Н-пиазол-4-ил]-(5-изопропил-2-метилфенил)метанон и

[5-амино-1-(4-бром-2,6-диметилфенил)-3-метилсульфанил-1Н-пиазол-4-ил]-(2,5-дибромфенил)метанон.

Изобретение касается также композиций для лечения заболеваний, индуцированных или усиленных рилизинг-фактором кортикотропина, которые включают соединение формулы I, определенной ранее, или известное соединение формулы I, в которой A означает $C=O$, R_1 - амино, R_2 - метилтио, R_3 является 2-хлорфенилом и R_4 - 2,4,6-трихлорфенилом, в количестве, эффективном для лечения вышеназванных заболеваний, и фармацевтически приемлемый носитель; изобретение также касается композиций для лечения воспалительных процессов, болезней, связанных со стрессом и чувством страха, включая индуцированные стрессом депрессии и головные боли, воспаления кишечника, подавления иммунитета, инфекции ВИЧ, старческого склероза мозга, болезней желудочно-кишечного тракта, потери аппетита на нервной почве, геморрагического стресса, симптомов отторжения лекарств и алкоголя, наркомании и проблем оплодотворения, которые включают соединение формулы I, так же как и известные соединения, которые определены выше, в количестве, эффективном для лечения вышеназванных заболеваний, и фармацевтически приемлемый носитель. Более конкретные и наиболее предпочтительные композиции для лечения таких заболеваний и нарушений включают более конкретные и наиболее предпочтительные соединения формулы I, определенной ранее.

Изобретение также включает метод лечения заболеваний, индуцированных или усиленных рилизинг-фактором кортикотропина, состоящий во введении пациенту при необходимости такого лечения соединения формулы I или известного соединения, определенных ранее, и метод лечения болезней, связанных со стрессом и

чувством страха, включая индуцированные стрессом депрессии и головные боли, абдоминальных воспалений кишечника, воспалительных процессов, подавления иммунитета, инфекций ВИЧ, старческого склероза мозга, болезней желудочно-кишечного тракта, потери аппетита на нервной почве, геморрагического стресса, симптомы отторжения лекарств и алкоголя, наркомании и проблем оплодотворения, особенно депрессий, с помощью введения пациентам, требующим такого лечения, соединения формулы I, так же как и известного соединения, которые описаны ранее. Более конкретные и наиболее предпочтительные методы лечения таких болезней включают введение более конкретных и наиболее предпочтительных соединений формулы I, описанных ранее.

Когда здесь упоминается C₁-C₆алкил, то это означает прямую или разветвленную цепочку алкила из одного-шести атомов углерода, такую как метил, этил, изопропил или гексил.

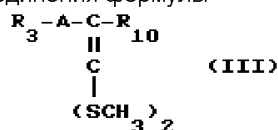
Когда здесь упоминается C₁-C₆алкил при определении R₅ и R₁, то это включает ненасыщенный C₂-C₆алкил, такой как C₂-C₆алкил, имеющий одну двойную или тройную связь, C₃-C₆алкил, содержащий две двойные связи, и C₄-C₆алкил, имеющий две тройные связи.

Когда здесь упоминается соединение формулы I, то оно включает известное соединение формулы I, описанное выше.

Когда R₃ является гетероциклической группой, то присоединение к A, определенное выше, имеет место через один из углеродов гетероциклической группы. Аналогично, когда R₄ является гетероциклической группой, то присоединение к азоту в пиразольном кольце происходит через один из атомов углерода гетероциклической группы.

Когда здесь говорят о 3- - 8-членном циклоалкиле или 9- - 12-членном бициклоалкиле, содержащем один-три O, S или N-Z, то подразумевается, что атомы кислорода и серы в кольце не являются смежными друг с другом.

Соединения формулы I, в которой R₁ является амино или C₁-C₆алкилом и R₂ - метилтио, могут быть получены из соединения формулы



где R₁₀ означает циано или C(O)(C₁-C₆алкил) и A и R₃ имеют значения, определенные ранее для формулы I, по реакции с соединением формулы

R₄-NHNH₂, (IV)

где R₄ имеет значения, определенные ранее для формулы I.

Реакция обычно проводится в полярном растворителе, таком как C₁-C₆спирты. Температура реакции обычно изменяется примерно от 20°C до 160°C и чаще всего удобно выполняется при температуре кипения реакционной смеси.

Соединения формулы III могут быть получены путем обработки соединения формулы

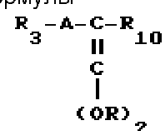
R₃-A-CH₂R₁₀ (V)

основанием, таким как гидрид натрия, в присутствии сероуглерода с последующей реакцией образующегося промежуточного продукта с йодистым метилом в растворителе, таком как диметилсульфоксид.

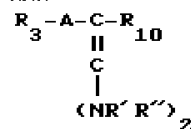
Соединения формулы IV легко доступны или могут быть получены известными методами.

Соединения формулы V могут быть получены известными методами.

Соединения формулы I, в которой R₂ означает алкокси, amino или моно- или дизамещенный amino, могут быть получены с использованием вышеуказанной методики с R₄NHNH₂ из соответствующих соединений формулы

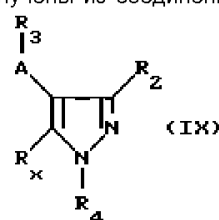


или



где A и R₃ имеют значения, определенные ранее для формулы I, R₁₀ имеет значения, определенные ранее для формулы III, и R, R' и R'' каждый означает водород или C₁-C₆алкил согласно определению R₂ выше.

Соединения формулы I, в которой R₁ является C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкилтио и R₂ означает C₁-C₆алкил, могут быть получены из соединения формулы



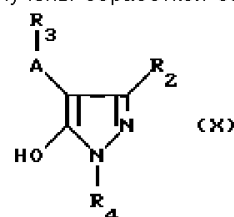
где R_x означает хлор или бром,

R₂ представляет C₁-C₆алкил и

R₃, R₄ и A имеют значения, определенные ранее для формулы I,

взаимодействием с C₁-C₆спиртом или C₁-C₆меркаптаном в присутствии основания. Реакция обычно проводится в полярном растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, при температурах примерно от 20°C до 160°C и чаще всего при комнатной температуре.

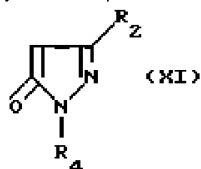
Соединения формулы IX могут быть получены обработкой соединения формулы



галоидирующим агентом, таким как тионилхлорид или тионилбромид, хлорокись или пентахлорид фосфора, или бромокись или пентабромид фосфора. Реакцию можно проводить без растворителя или в апротонном растворителе, таком как

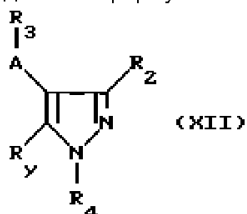
хлористый метилен или дихлорэтан, при температуре примерно от 0°C до 100°C.

Соединения формулы X могут быть получены обработкой соединений формулы



активированным производным карбоновой или сульфокислоты формулы R_3AOH , таким как хлорангидрид кислоты формулы R_3ACl , где R_3 и A имеют значения, определенные ранее для формулы I, в присутствии гидроксида кальция в апротонном растворителе, таком как диоксан, как описано в Jensen, Acta Chem. Scand, 13, 1668-1670 (1959), при температурах примерно от 20°C до 100°C. Соединения формулы XI известны в технике.

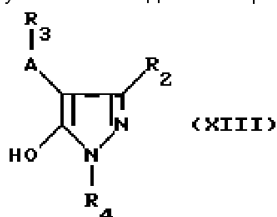
Соединения формулы I, где R_1 имеет значение C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкилтио и $R_2 - C_1-C_6$ алкилтио, могут быть получены из соединения формулы



где R_y является хлором или бромом и

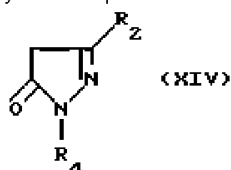
R_3 , R_4 и A имеют значения, приведенные выше для формулы I, при взаимодействии с C_1-C_6 спиртом или C_1-C_6 меркаптаном в присутствии основания. Реакция обычно проводится в полярном органическом растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, при температурах от примерно 20°C до примерно 160°C, чаще всего при комнатной температуре.

Соединения формулы XII могут быть получены из соединения формулы



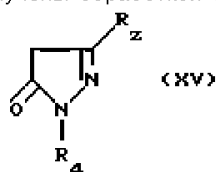
реакцией с галогенирующим агентом, таким как тионилхлорид или тионилбромид, хлорокись или пентахлорид фосфора, или бромокись или пентабромид фосфора. Реакция может осуществляться без растворителя или в апротонном растворителе, таком как хлористый метилен или дихлорэтан, при температуре примерно от 0°C до 100°C.

Соединения формулы XIII могут быть получены обработкой соединения формулы



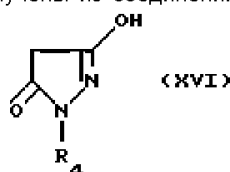
активированным производным бензойной или сульфокислоты, чаще всего используют хлорангидрид кислоты, в присутствии гидроксида кальция в апротонном растворителе, таком как диоксан, как описано в приведенной выше ссылке.

Соединения формулы XIV могут быть получены обработкой соединения формулы



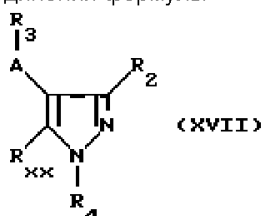
где R_z является хлором или бромом, C_1-C_6 меркаптаном в присутствии основания. Реакцию обычно проводят в полярном органическом растворителе, таком как трет-бутанол, при температурах примерно от 20°C до 160°C, чаще всего при температуре кипения реакционной смеси.

Соединения формулы XV могут быть получены из соединений формулы



взаимодействием с галоидирующим агентом, таким как тионилхлорид или тионилбромид, или хлорокись или пентахлорид фосфора, или бромокись или пентабромид фосфора. Реакцию можно проводить без растворителя или в апротонном растворителе, таком как хлористый метилен или дихлорметан, при температурах примерно от 0°C до 100°C.

Соединения формулы I, где R_1 является C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкилтио и $R_2 - C_1-C_6$ алкокси, могут быть получены из соединения формулы



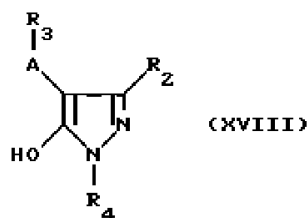
где R_{xx} является хлором или бромом,

$R_2 - C_1-C_6$ алкокси и

R_3 , R_4 и A имеют значения, приведенные ранее для формулы I,

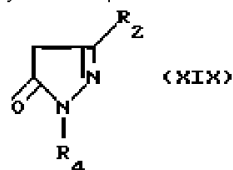
с помощью взаимодействия с C_1-C_6 спиртом или C_1-C_6 меркаптаном в присутствии основания. Реакцию обычно проводят в полярном органическом растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, при температурах примерно от 20°C до 160°C, чаще всего при температуре кипения реакционной смеси.

Соединения формулы XVII могут быть получены из соединения формулы



по реакции с галоидирующим агентом, таким как тионилхлорид или тионилбромид, или хлорокись или пентахлорид фосфора, или бромокись или пентабромид фосфора. Реакция может выполняться без растворителя или в апротонном растворителе, таком как хлористый метилен или дихлорэтан, при температурах примерно от 0°C до 100°C.

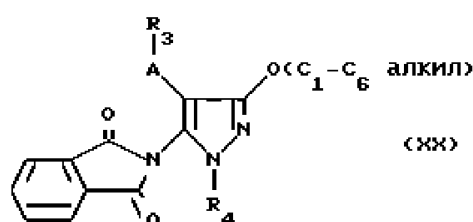
Соединения формулы XVIII могут быть получены обработкой соединения формулы



активированным производным карбоновой или сульфокислоты формулы R₃AOH, чаще всего хлорангидридом кислоты формулы R₃ACl, где R₃ и A имеют значения, определенные ранее для формулы I, в присутствии гидроксида кальция в апротонном растворителе, таком как диоксан, как описано в приведенной выше ссылке Jensen.

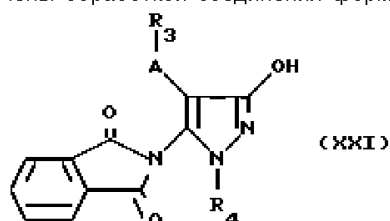
Соединения формулы XIX могут быть получены обработкой соединения вышеуказанной формулы XV спиртом в присутствии основания. Реакция обычно проводится в полярном органическом растворителе, таком как этанол, при температурах от примерно 20°C до примерно 160°C, чаще всего при температуре кипения реакционной смеси.

Соединения формулы I, где R₁ является amino и R₂ - O(C₁-C₆алкил), могут быть получены по реакции соединения формулы



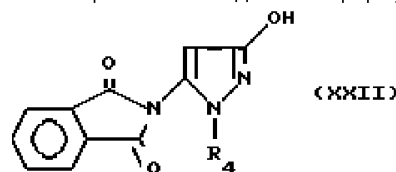
где R₃, R₄ и A имеют значения, определенные ранее для формулы I, с гидразином в растворителе, таком как C₁-C₆спирт, чаще всего при температуре кипения растворителя.

Соединения формулы XX могут быть получены обработкой соединения формулы



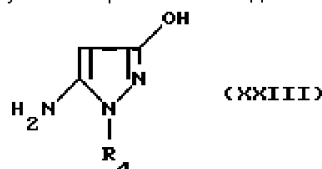
где R₃, R₄ и A имеют значения, определенные ранее для формулы I, алкилирующим агентом, таким как ди(C₁-C₆алкил) сульфат, и основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид.

Соединения формулы XXI могут быть получены обработкой соединения формулы



активированным производным карбоновой или сульфокислоты формулы R₃AOH, таким как хлорангидрид кислоты формулы R₃ACl, где R₃ и A имеют значения, определенные ранее для формулы I, в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлористый алюминий, в апротонном растворителе, таком как хлористый метилен, дихлорэтан или тетрагидроэтан, при температурах от примерно 0°C до примерно 150°C.

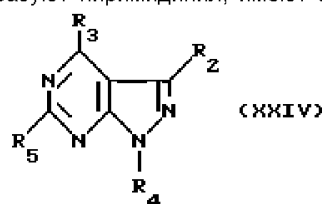
Соединения формулы XXII могут быть получены обработкой соединения формулы



фталевым ангидридом в уксусной кислоте при температуре кипения растворителя.

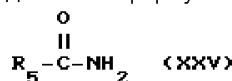
Соединения формулы XXIII могут быть получены взаимодействием цианоацетилхлорида с RNHNH₂ в присутствии основания с последующим нагреванием получающегося гидразида при дефлегмации спиртового раствора в присутствии основания.

Соединения формулы I, где A и R₁ вместе образуют пиримидинил, имеют формулу



где R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют значения, определенные ранее для формулы I.

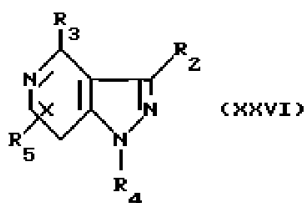
Эти соединения могут быть получены циклизацией соединения формулы I, где A является C=O и R₁ означает amino, с соединением формулы



где R₅ имеет значения, определенные ранее для формулы I.

Эта реакция обычно выполняется при 100-250°C, чаще всего при температуре кипения (дефлегмации) соединения XXV.

Соединения формулы I, где A и R₁ образуют вместе 5- пиридил, имеют формулу



где R₂, R₃, R₄ и R₅ имеют значения, определенные ранее для формулы I.

Эти соединения могут быть получены по приведенной в конце описания схеме реакций.

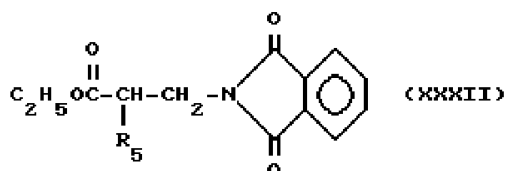
Соединения формулы XXIX получают реакцией кетона формулы XXVII с соединением формулы XXVIII в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основания, такого как гидрид натрия. Реакция обычно выполняется при температуре кипения реакционной смеси.

Соединение XXIX подвергается реакции с соединением формулы R₂C(OCH₃)₃ с образованием соединения XXX. Реакция проводится в подходящем растворителе, таком как этилацетат, чаще всего при температуре кипения реакционной смеси. Волнообразная линия ~~~~~ в формуле XXX показывает, что соединение включает любой изомер этого соединения в соответствии с общепринятым условным обозначением для представления стерео-изомеров.

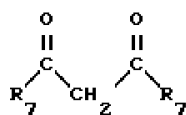
Соединение XXXI получают с помощью реакции соединения XXX с гидразином формулы H₂N-NHR₄, где R₄ имеет значения, определенные ранее для формулы I. Реакция проводится в подходящем растворителе, таком как этанол, обычно при температуре кипения реакционной смеси.

Соединения формулы XXVI, где R₅ связан с положением 6, образуются сначала с помощью реакций соединения XXXI с гидразин-гидратом в подходящем растворителе, таком как этанол, чаще всего при температуре кипения реакционной смеси. Соединения XXXII отделяют от выпавшего в осадок фталгидразида и помещают в органический растворитель, такой как толуол. Соединение XXVI образуется дегидрированием соединения XXXII с использованием палладия-на-угле.

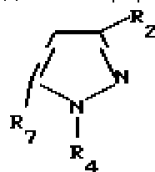
Схема реакций 1 показывает получение соединения XXVI, в котором R₅ находится в 6-положении. Подобная последовательность реакций может служить для получения соединений XXVI, где R₅ находится в 7-положении, при замене соединения XXVIII соединением формулы



Соединения формулы I, где A представляет C=O и R₁ и R₂ являются одной и той же группой R₇, могут быть получены реакцией β-кетона формулы

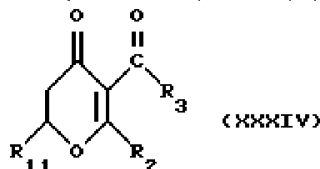


с гидразином формулы IV, определенной ранее, с образованием пиразольного соединения формулы



Реакцию проводят при дефлегмации в соответствующем растворителе, таком как этанол. После бромирования пиразольного соединения, например, бромом в уксусной кислоте до образования соответствующего 4-бром-производного и обычного металлирования, например, третбутиллитием при -78°C в тетрагидрофуране добавляют активированную R₃-карбоновую кислоту, такую как хлорангидрид R₃C(O)Cl, и получают требуемое соединение I.

Соединения формулы I, где A - C=O и R₁ и R₂ являются различными и где R₁ или R₂ присоединяем через C₂H₄фрагмент, могут быть получены из пиранона формулы

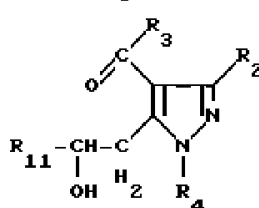
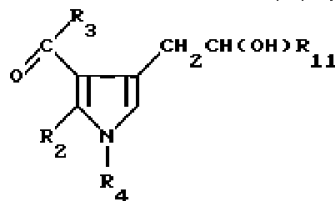


где R₃ имеет значения, определенные ранее, и

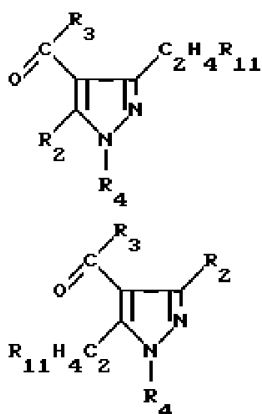
R₂ имеет значения, определенные ранее, когда R₁₁ означает C₃-C₆алкил, который может быть замещен 1-3 группами R₆, или

R₂ представляет R₁ когда R₁₁ означает C₃-C₆алкил, который может быть замещен одним-тремя заместителями, такими как гидроксид, амино, карбокси, амидо, NH(C=O) (C₁-C₆алкил), N(C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил), (C=O)O(C₁-C₆), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, бром, хлор, иод, циано или нитро.

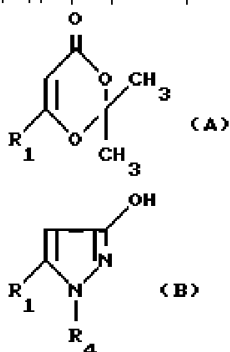
Соединение XXXIV подвергается реакции с гидразином формулы H₂NNHR₄, где R₄ имеет определенные ранее значения, с образованием соединений формул



которые после дегидратации и гидрирования дают в результате соединения формул



Соединения формулы I, где A - C=O и R₂ означает O(C₁-C₆алкил), могут быть получены по реакции гидразина формулы R₄NHNH₂ с соединением формулы (A) в подходящем растворителе,



таким как ТГФ или хлористый метилен, и циклизацией полученного

в результате гидразид при нагревании с образованием промежуточного продукта (B). Это соединение может вводиться в реакцию с активированным производным карбоновой кислоты, таким как хлорангидрид кислоты R₃(CO)Cl в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлористый алюминий, в подходящем растворителе, таком как этиленхлорид, при температурах примерно от -10°C до 80°C. Полученное соединение формулы I, где R₂ - гидроксид, может взаимодействовать с (C₁-C₆алкил)L, где L является удаляемой группой, такой как хлор, бром или тозилат, и C₁-C₆алкил может быть замещен такими заместителями, как в определении R₂.

Такие соединения формулы I, где R₁ - C₁-C₆алкиламино или ди(C₁-C₆алкил)амино, могут быть получены из соответствующих соединений формулы I, где R₁ - амино. Если R₁ представляет метиламино или диметиламино, то реакция проводится с метилирующим агентом, таким как йодистый метил. Если R₁ - (C₂-C₆алкил)амино или ди(C₂-C₆алкил)амино, то реакцию проводят с алкилирующим агентом, таким как C₂-C₆алкил-L, где L представляет собой удаляемую группу, такую как хлор, бром, тозилат или мезилат. Как метилирование, так и C₂-C₆-алкилирование проходит в присутствии основания, такого как гидрид натрия, и растворителя, такого как тетрагидрофуран, диметилформамид или диметилсульфоксид.

Соли с кислотами получают обычным способом при обработке раствора или

суспензии свободного основания формулы I одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Для выделения солей используются обычные методики концентрирования или кристаллизации. Примерами подходящих кислот являются уксусная, молочная, янтарная, малеиновая, винная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, бензойная, коричная, фумаровая, серная, фосфорная, хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, сульфаминовая, сульфокислоты, такие как метансульфо-, бензолсульфо-, п-толуолсульфокислота, и другие родственные кислоты.

Соединение изобретения может вводиться одно или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями в виде одной или многократных доз. Пригодными фармацевтическими носителями являются инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и разнообразные органические растворители. Фармацевтические композиции образуются при комбинировании новых соединений формулы I и фармацевтически приемлемых носителей, которые затем удобно вводить в виде разнообразных дозированных форм, таких как таблетки, порошки, лепешки, сиропы, растворы для инъекций и другие подобные. Эти фармацевтические композиции могут, если необходимо, содержать дополнительные ингредиенты, такие как отдушки, связующие вещества, эксципиенты и другие подобные. Таким образом, для орального введения могут использоваться таблетки, содержащие разнообразные эксципиенты, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, наряду с разнообразными разрыхляющими добавками, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, вместе со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Дополнительно в процессе таблетирования часто используют смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции этого типа также могут использоваться как наполнители при получении мягких и твердых желатиновых капсул. Предпочтительными материалами для этого являются лактоза или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом. Если для орального введения требуются водные суспензии или эликсиры, то необходимый активный ингредиент в них может комбинироваться с различными подслащивающими или вкусовыми добавками, окрашивающими добавками или красителями и, если требуется, с эмульгирующими или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их комбинации.

Для парентерального введения могут использоваться растворы нового соединения формулы I в кунжутном или арахисовом масле, водном пропиленгликоле или в стерильном водном растворе. Такие водные растворы будут, если необходимо, содержать буфер; жидкий разбавитель сперва делают изотоническим с помощью подходящей соли или глюкозы. Эти отдельные водные растворы особенно пригодны для

внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутривентриального введения. Используемые стерильные водные среды все легко доступны с помощью стандартных методик, известных специалистам в данной области техники. Кроме того, возможно местное применение соединений настоящего изобретения при лечении воспалительных процессов кожи и тогда это могут быть кремы, желе, гели, пасты и мази в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Эффективная доза соединения формулы I зависит от пути введения и других факторов, таких как возраст и вес пациента, которые обычно известны врачу. Доза также зависит от заболевания, которое лечат, хотя обычно суточная доза меняется примерно от 0,1 до 50 мг/кг веса тела пациента. Более конкретно суточная доза для лечения индуцированных стрессом заболеваний обычно составляет примерно от 0,1 до 50 мг/кг веса тела пациента, при лечении воспалительных процессов требуется примерно от 0,1 до 100 мг/кг, для старческого склероза мозга - примерно от 0,1 до 50 мг/кг, так же как и для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, потери аппетита на нервной почве, геморрагического стресса и симптомов отторжения лекарств и алкоголя.

Методы испытания соединений формулы I на их антагонистическую активность к релизинг-фактору кортикотропина (CRF) описаны в методиках из Endocrinology, 116, 1653-1959 (1985) и Peptide, 10, 179-188 (1985), которые определяют связывающую активность испытываемого соединения с CRF рецептором. Связывающая активность соединений формулы I обычно изменяется примерно от 0,2 наномолей до 10 микромолей.

В примерах используются следующие обозначения:

Ph - фенил;

изо-Р - изопропил;

HPLC - масс-спектрометрия высокого разрешения.

Пример 1.

A. 2-Бром-2,5-диметилацетофенон

Смесь 10,60 г (0,10 моля) п-ксилола и 16,53 г (0,105 моля) α-бромацетилхлорида в 300 мл 1,2-дихлорэтана при охлаждении на бане со льдом в атмосфере сухого N₂ обрабатывают порциями 14,15 г (0,106 моля) хлористого алюминия, перемешивают 30 минут при 0-5°C, затем 2,5 часа при комнатной температуре. Смесь выливают на лед, водный слой подкисляют концентрированной HCl.

Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют дважды хлористым метиленом. Органические слои объединяют, сушат солевым раствором и сульфатом магния, растворитель упаривают и получают 23,87 г янтарного масла, которое используется в следующей реакции без дополнительной очистки.

B. 2-Циано-2,5-диметилацетофенон

Продукт предыдущей реакции (приблизительно 0,10 моля) растворяют в 300 мл этанола, обрабатывают раствором 16,25 г (0,25 моля) цианистого калия в 30 мл воды, кипятят 90 минут, охлаждают, этанол упаривают на ротационном испарителе, остаток подкисляют концентрированной соляной кислотой до слегка кислой реакции. Продукт

экстрагируют этилацетатом, соблюдая при этом осторожность, чтобы избежать контакта с цианистым водородом. Органические экстракты сушат солевым раствором и сульфатом магния, упаривают до смолообразной полутвердой массы, которую многократно растирают с горячим гексаном, после охлаждения отделяют выпавшие кристаллы в виде игл и получают требуемый продукт 8,50 г (48% для двух реакций), т.пл. 75-76°C.

C.

3,3-Бис-метилтио-2-(2,5-диметилбензоил)акриллонитрил

Раствор 4,96 г (28,6 ммоль) 2-циано-2,5-диметилацетофенона в 120 мл сухого диметилсульфоксида и 3,43 мл (57,3 ммоль) сероуглерода в трехгорлой круглодонной колбе в атмосфере сухого азота перемешивают при 15-18°C, 5 порциями вносят 1,41 г (58,7 ммоль) гидрида натрия, свободного от масла, получающийся раствор глубокого красного цвета перемешивают 1 час при 18°C, охлаждают до 15°C, после чего вносят по каплям 3,92 мл (8,95 г, 63,0 ммоль) йодистого метила, при добавлении температура повышается примерно до 22°C, перемешивают 2 часа при комнатной температуре и выливают реакционную смесь в холодную воду. Водный слой экстрагируют 3 раза этилацетатом. Экстракты объединяют, промывают 3 раза водой, сушат солевым раствором и сульфатом магния, упаривают и получают 8,96 г названного соединения в виде тяжелого оранжевого масла, которое кристаллизуется в холодильнике. Аналитический образец кристаллизуют из этанола, т.пл. 74,5-75,5°C.

D.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(2,5-диметилбензоил)-3-метилтиопиразол
Суспензию 7,94 г (28,6 ммоль) продукта стадии C и 7,01 г (28,6 ммоль) 2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина в 100 мл этанола кипятят 2 часа, образующийся при этом раствор нагревают, затем этанол большей частью удаляют на ротационном испарителе, остаток распределяют между разбавленным водным раствором хлористого водорода и этилацетатом. Органический слой промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом магния, обрабатывают обесцвечивающим углем. Отфильтрованный раствор упаривают, остаток кристаллизуют из 10:1 гексана/этилацетата и получают 12,00 г (88%) названного продукта в две порции, т.пл. 130-132°C.

Пример 2.

5-Метиламино-4-(2-хлорбензоил)-3-метилтио-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол и 5-диметиламино-4-(2-хлорбензоил)-3-метилтио-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Смесь 0,50 г (1,16 ммоль) 5-амино-4-(2-хлорбензоил)-3-метилтио-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразола в 5 мл тетрагидрофурана обрабатывают 50 мг (1,16 ммоль) гидрида натрия, перемешивают 30 минут при комнатной температуре, добавляют по каплям 0,75 мл (1,71 г, 12,0 ммоль) йодистого метила, перемешивают 60 минут при комнатной температуре, реакцию гасят водой, продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле смесью

гексана и этилацетата, получают менее полярное диметиламино-соединение (300 мг, 54%) в виде белого пенообразного вещества.

Элементарный анализ для $C_{19}H_{15}ON_3SCl_4$:

Вычислено: С 48.02, Н 3.18, N 8.88

Найдено: С 47.84, Н 3.09, N 9.01

Более полярное монометиламино-соединение выделяют с колонки аналогичным способом в виде белого пенообразного вещества (34 мг, 6%).

Элементарный анализ для $C_{18}H_{13}ON_3SCl_4$:

Вычислено: С 46.88, Н 2.84, N 9.11

Найдено: С 46.54, Н 2.89, N 9.07

Пример 3.

5-Амино-4-(2-метоксибензоил)-3-метилтио-1-(2,4, 6-трихлорфенил)пиразол

К раствору

2-метоксифенилмагнибромид, полученному из 18,7 г (0,10 моля) 2-броманизола и 2,43 г (0,10 моля) стружек магния в эфире в сухом азоте, добавляют 1,6 г (5,0 ммоль)

5-амино-4-циано-

3-метилтио-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразола, кипятят при перемешивании 16 часов, охлаждают, обрабатывают 50 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония. Органический слой экстрагируют водным хлористым водородом, кислотный экстракт обрабатывают 10 мл концентрированного хлористого водорода, нагревают 10 минут при 80-90°C, затем смесь охлаждают, подщелачивают, экстрагируют хлористым метилом, экстракт хроматографируют смесью гексана и этилацетата и получают 313 мг (14%) названного соединения, т.пл. 200-202°C.

Элементарный анализ для $C_{18}H_{14}O_2N_3SCl_3$:

Вычислено: С 48.82, Н 3.18, N 9.49

Найдено: С 48.54, Н 3.32, N 9.09

Пример 4.

А.

5-Амино-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

К раствору 0,51 г (22,0 ммоль) натрия в метаноле добавляют 1,66 г (20,0 ммоль) 5-метилизоксазола, кипятят 8 часов, перемешивают ночь при комнатной температуре, добавляют 4,23 г (20,0 ммоль) 2,4,6-трихлорфенилгидразина, реакционную смесь вновь кипятят 4 часа, добавляют вторую порцию натрия в метаноле, затем непрерывно кипятят 24 часа. Реакционную массу обрабатывают эфиром, разбавленным хлористым водородом. Органические экстракты промывают разбавленным хлористым водородом и рассолом, сушат над сульфатом магния, упаривают и получают кристаллы, т.пл. 132-134°C. Анализ для этого вещества, особенно две полосы CN в ИК-спектре при 2190 cm^{-1} и 2250 cm^{-1} , показывает, что это смесь цис- и транс-изомеров 1-цианоацетон-2,4,6-трихлорфенилгидразона. Этот материал суспендируют в метаноле, обрабатывают 10,0 ммольями метилата натрия в 5 мл метанола, выдерживают 5 минут при комнатной температуре, добавляют воду для кристаллизации продукта, затем его отфильтровывают, промывают хорошо водой, сушат на воздухе и получают 2,21 г (40%), т.пл. 134-135,5°C. Несмотря на сходство температур плавления, последнее вещество отчетливо отличается от первого, имеющего

R_f 0,67 против 0,78 для промежуточного продукта на силикагелевой пластинке ТСХ при элюировании 1:1 гексаном-этилацетатом, и отчетливо отличается по спектру 1H ЯМР 300 МГц.

В.

5-(2-Хлорбензамидо)-4-(2-хлорбензоил)-3-метил-1-(2,4,6- трихлорфенил)пиразол

Суспензию 2,34 г (17,50 ммоль)

треххлористого алюминия в 20 мл 1,1,2,2-тетрахлорэтана обрабатывают 2,02 мл (2,78 г, 15,9 ммоль) 2-хлорбензоилхлорида, перемешивают 20 минут при комнатной температуре, добавляют 2,00 г (7,23 ммоль) продукта стадии А, кипятят 16 часов, охлаждают, выливают на лед, нерастворившееся вещество отфильтровывают, промывают этилацетатом. Органический слой отделяют, водный слой дважды промывают этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 4:1 гексаном-этилацетатом и получают 2,05 г (51%) названного продукта в виде аморфного пенообразного вещества. Элементный анализ для $C_{24}H_{14}O_2N_3Cl_5$:

Вычислено: С 52.06, Н 2.55, N 7.59

Найдено: С 52.11, Н 2.57, N 7.27

С.

5-Амино-4-(2-хлорбензоил)-3-метил-1-(2,4,6-тр ихлорфенил)пиразол

Раствор 1,94 г (3,50 ммоль) продукта стадии В в 20 мл ледяной уксусной кислоты обрабатывают 20 мл 48% бромистого водорода, кипятят при перемешивании 8 часов, охлаждают, обрабатывают водой для кристаллизации продукта, который отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и получают названный продукт 1,45 г (100%), т.пл. - размягчается примерно при 210°C и расплавляется при 222°C.

Элементный анализ для $C_{17}H_{11}ON_3Cl_4$:

Вычислено: 412,9656; Найдено: 412,9722.

Пример 5.

5-Метиламино-4-(2-хлорбензоил)-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол и 5-диметиламино-4-(2-хлорбензоил)-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Раствор 0,208 г (0,5 ммоль) соединения примера 4С в 20 мл тетрагидрофурана (ТГФ) перемешивают на бане лед/вода, при этом добавляют 5,0 мл 1,0 М гексаметилдисилазида натрия в ТГФ с последующим внесением 0,5 мл (1,14 г, 8 ммоль) иодистого метила, перемешивают ночь при комнатной температуре, реакционную массу выливают в воду, продукты экстрагируют этилацетатом, сушат, упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 5:1 гексаном/этилацетатом и получают менее полярное диметиламино-соединение, 52 мг (23%), т.пл. 108- 109°C (эфир/пентан).

Более полярный продукт аналогично кристаллизуют из эфира/пентана и получают 39 мг (18%) монометиламино-соединения, т.пл. 174-175°C.

Пример 6.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(2,5-диметилбензоил)-3-(н-пропил)пиразол

Раствор 0,52 г (3,0 ммоль)

2,5-диметилбензоилацетонитрила, 0,45 г (3,0 ммоль) триметилортобутирата и 0,632 г (0,58

мл, 6,2 ммоль) уксусного ангидрида в 5,0 мл этилацетата кипятят в течение ночи, охлаждают, упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл этанола. Половину этого раствора, содержащего 1,5 ммоль 1-циано-1-(2,5-диметилбензоил)-3-метокси-1-пентена, смешивают с 0,7 мл (0,51 г, 5,0 ммоль) триэтиламина и 0,37 г (1,50 ммоль) 2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина, кипятят 2,5 часа, охлаждают, распределяют между разбавленным хлористым водородом и этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат солевым раствором и сульфатом магния, растворитель упаривают и получают масло, которое хроматографируют на силикагеле в тонком слое при элюировании 4:1 гексаном/этилацетатом и получают названное соединение в виде аморфного пенообразного вещества.

Анализ для $C_{22}H_{20}ON_3Cl_2F_3$: вычислено: 469,0935; найдено: 469,0889

Пример 7.

А.

5-Амино-3-гидрокси-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Цианоксусную кислоту (8,5 г, 0,10 моля) в 200 мл сухого эфира обрабатывают 20,8 г (0,10 моля) пентахлорида фосфора, недолго кипятят, оставляют охлаждаться до комнатной температуры, причем за это время весь пентахлорид фосфора растворяется, отфильтровывают небольшое количество нерастворившегося материала, эфир упаривают на ротаторном испарителе, вносят 100 мл толуола и упаривают для удаления хлорокиси фосфора. Оставшееся светло-желтое масло немедленно растворяют в 50 мл холодного хлористого метилена, добавляют к холодной суспензии 21,15 г (0,10 моля) 2,4,6-трихлорфенилгидразина в 14,0 мл триэтиламина и 100 мл хлористого метилена, поддерживая температуру ниже 20 °C за счет использования бани со льдом, оставляют до повышения температуры до комнатной, перемешивают 1 час, добавляют 500 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и небольшим количеством хлористого метилена и получают промежуточный продукт, 2-циано-N-(2,4,6-трихлорфенил)ацетгидразид, 14,92 г (54%), т. пл. 166-168 °C. Элементный анализ для $C_9H_6ON_3$:

Вычислено: C 38.81, H 2.17, N 15.09

Найдено: C 38.83, H 2.06, N 14.81

Этот материал (14,92 г, 53 ммоль) растворяют в растворе 2,80 г (0,12 моля) натрия в 200 мл метанола, кипятят 4 часа, перемешивают ночь при комнатной температуре, метанол большей частью упаривают, остаток выливают в воду. Водный слой экстрагируют эфиром, подкисляют концентрированной соляной кислотой. Продукт экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат солевым раствором и сульфатом магния, упаривают и получают пенообразное вещество, которое кристаллизуют из эфира, и получают 12,28 г (93%) названного соединения, т.пл. 221-223 °C. Элементный анализ для $C_9H_6ON_3$:

Вычислено: C 38.81, H 2.17, N 15.09

Найдено: C 38.81, H 2.16, N 14.84

В.

3-Гидрокси-5-фталимида-1-(2,4,6-трихлорфен

ил) пиразол

Смесь 4,50 г (18,0 ммоль) соединения стадии А и 2,81 г (19,0 ммоль) фталевого ангидрида в 40 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 4 часа, оставляют на ночь при комнатной температуре, добавляя по каплям примерно два объема воды, получающийся твердый осадок отфильтровывают, промывают водой. Сырой осадок обрабатывают небольшим количеством этанола, фильтруют, промывают небольшим количеством этанола и эфира, сушат на воздухе и получают названное соединение 5,11 г (69%), т.пл. 295-298 °C (с разложением).

Элементный анализ для $C_{17}H_9O_3N_3Cl_3$:

Вычислено: C 49.97, H 1.97, N 10.28

Найдено: C 49.28, H 1.95, N 10.06

С.

4-(2-Хлорбензоил)-3-Гидрокси-5-фталимида-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

К раствору 2-хлорбензоилхлорида в 60 мл 1,1,2,2-тетрахлорэтана добавляют треххлористый алюминий (2,34 г, 17,6 ммоль), перемешивают 30 минут при комнатной температуре, добавляя 2,87 г соединения стадии В неожиданно, реакционную массу кипятят ночь, охлаждают, выливают в воду. Водный слой экстрагируют три раза этилацетатом. Органические экстракты сушат с рассолом и сульфатом магния, упаривают и получают красное масло, которое обрабатывают метанолом, кристаллизуют и получают названное соединение 2,97 г (77%), т.пл. 245-246 °C.

Д.

4-(2-Хлорбензоил)-3-этокси-5-фталимида-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Раствор 0,55 г (1,0 ммоль) соединения стадии С в 10 мл сухого диметилсульфоксида обрабатывают порциями 36 мг (1,5 ммоль) гидрида натрия, перемешивают 30 минут при комнатной температуре, вносят 0,21 мл (0,25 г, 1,61 ммоль) диэтилсульфата, перемешивают 1 час при комнатной температуре, выливают в воду и продукт экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают водой, сушат солевым раствором и сульфатом магния, упаривают до смолообразной массы. Продукт кристаллизуют из кипящего этанола и получают продукт (230 мг, 40%) в виде тонких кристаллов, т.пл. 215-216 °C.

Е.

5-Амино-4-(2-хлорбензоил)-3-этокси-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Суспензию 184 мг соединения стадии D в 10 мл этанола обрабатывают 0,5 мл 55% гидразингидрата, кипятят 1 час, охлаждают, твердый остаток отфильтровывают и отбрасывают. Фильтрат упаривают до смолообразной массы, растирают с эфиром, фильтруют. Фильтрат снова упаривают до пенообразного вещества, которое показывает 104 мг аналитически чистого названного соединения. Элементный анализ для $C_{18}H_{13}O_2N_3Cl_4$:

Вычислено: C 48.57, H 2.94, N 9.44

Найдено: C 48.41, H 2.52, N 9.43

Пример 8.

5-Диметиламино-4-(2-хлорбензоил)-3-метокси-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразол

Раствор 60 мг (0,14 ммоль)

5-амино-4-(2-хлорбензоил)-3-метокси-1-(2,4,6-трихлорфенил)пиразола, полученного по методике примера 7, в 5 мл

сухого диметилсульфоксида обрабатывают 22 мг (0,88 ммоль) свободного от масла гидрида натрия и получают желтый раствор, который выдерживают 1 час при комнатной температуре, добавляют 0,2 мл (0,46 г, 3,21 ммоль) йодистого метила, перемешивают 5 часов, выливают в воду и экстрагируют продукт этилацетатом. Экстракт сушат соевым раствором и сульфатом магния, растворитель упаривают и получают названный продукт в виде пенообразного вещества (одним пятном). ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.77 (6H, c), 3.63 (3H, c), 7.24-7.42 (4H, м), 7.48 (2H, c).

Пример 9.

А.

3,3-Бис-этокси-2-(3-трифторметилбензоил)акрилонитрил

Натрий (0,126 г, 5,5 ммоль) растворяют в 15 мл этанола и 20 мл диоксана, добавляют 1,59 г (5,0 ммоль) 3,3-бис-метилтио-2-(3-трифторметилбензоил)акрилонитрила, кипятят 4 часа, перемешивают ночь при комнатной температуре. Это соединение относительно нестабильно в водных условиях и как таковое не выделяется. Вместо этого кратное количество смеси отбирается и продукт идентифицируется по данным ^1H ЯМР 300 МГц: ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): 1.14 (6H, т, J=7), 3.45 (4H, кв, J=7), 7.44-8.16 (4H, м).

В.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-этокси-4-(3-трифторметилбензоил)пиразол

Кратное количество вышеполученного раствора стадии А, содержащее примерно два миллимоля

3,3-бис-2-(3-трифторметилбензоил)акрилонитрила, кипятят в течение ночи с 0,49 г (2,0 ммоль)

2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина в 10 мл этанола, охлаждают, выливают в разбавленный хлористый водород (HCl) и экстрагируют этилацетатом (EtOAc). Экстракт промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом магния (MgSO_4), хроматографируют на силикагеле при элюировании 4:1 гексаном/ EtOAc и получают названное соединение 320 мг (31%), т.пл. 77-78°C, из пентана.

Пример 10.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(2,5-диметилбензоил)-3-этоксипиразол

Раствор 0,26 г (1,5 ммоль) 2,5-диметилбензоилацетонитрила, 0,34 мл (0,31 г, 1,60 ммоль) тетраэтил-ортокарбоната и 0,30 мл (0,33 г, 3,20 ммоль) уксусного ангидрида в 10 мл EtOAc кипятят в течение ночи, растворитель упаривают, добавляют 10 мл абсолютного этанола и затем удаляют. Остаток растворяют в 10 мл этанола, прибавляют 368 мг (1,5 ммоль) 2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина и 0,7 мл (0,51 г, 5,0 ммоль) триэтиламина, кипятят 90 минут, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический экстракт промывают разбавленной HCl и соевым раствором (рассолом), сушат над сульфатом магния, упаривают и получают смолообразное вещество, которое хроматографируют на силикагеле при элюировании 4:1 гексаном/EtOAc, и получают названное соединение, которое кристаллизуют из

пентана, 15 мг (2%), т.пл. 99-101°C.

Пример 11.

1-(2,6-Дихлор-4-трифторметилфенил)-5-метил-4-(3-метилбензоил)-3-метилтиопиразол

Раствор 2,97 г (16,9 ммоль) 4-(3-метилфенил)бутан-2,4-диона и 4,04 мл (5,14 г, 67,6 ммоль) сероуглерода в сухом диметилсульфоксиде обрабатывают порциями 0,89 г (37,1 ммоль) свободного от масла гидрида натрия при 15-18 °C, перемешивают 30 минут, добавляют по каплям 2,31 мл (5,27 г, 37,1 ммоль) йодистого метила, оставляют до повышения температуры до комнатной, перемешивают 1 час при этой температуре, выливают реакционную массу в воду и экстрагируют продукт эфиром. Экстракт промывают водой, сушат над MgSO_4 и получают 4,30 г (91%) масла, которое кристаллизуется в холодильнике, т.пл. 44-46°C. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.16 (3H, c), 2.38 (6H, c), 2.72 (3H, c), 7.26-7.38 (2H, м), 7.58-7.74 (2H, м).

Смесь 1,95 г (6,96 ммоль) 3,3-бис-метилтио-2-(3-метилбензоил)-2-ацетилена, 1,71 г 2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина в 20 мл этанола кипятят 6 часов, перемешивают 48 часов при комнатной температуре, реакционную массу выливают в разбавленный HCl раствор и продукт экстрагируют EtOAc. Раствор сушат, упаривают и остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании 10:1 гексаном/EtOAc и получают названное соединение, которое кристаллизуют из пентана, 1,67 г (52%), т.пл. 103-104°C.

Пример 12.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-[3-гидроксипропил]-2-метилбензоил)-3-метилтиопиразол

К раствору 0,530 г (1,0 ммоль) 5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(5-[β-метоксикарбонилэтил]-2-метилбензоил)-3-метилтиопиразола в 10 мл ТГФ при охлаждении на бане со льдом добавляют 1,33 мл 1,5 М раствора DIBAL в ТГФ, температуру реакции поднимают до комнатной, гасят реакцию водой и продукт экстрагируют EtOAc, сушат, упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью гексан/EtOAc, выделяют названный продукт в виде аморфного пенообразного вещества, 174 мг (34%).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_3\text{SCl}_2\text{F}_3$:

Вычислено: C 50.97, H 3.88, N 8.10

Найдено: C 51.10, H 3.96, N 7.60

Пример 13.

[5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилсульфонил-1H-пиразол-4-ил]-(2,5-диметилфенил)-метанол

К раствору 200 мг (0,42 ммоль) [5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилсульфонил-1H-пиразол-4-ил]-(2,5-диметилфенил)метанола в 10 мл ТГФ добавляют 0,176 г (2,10 ммоль) безводного бикарбоната натрия с последующей обработкой раствором 145 мг (0,42 ммоль) 3-хлорнадбензойной кислоты в 8 мл ТГФ, выдерживают 2 часа при комнатной температуре, вносят дополнительно 0,5 г бикарбоната натрия и 260 мг (0,84 ммоль) 3-хлорнадбензойной кислоты, смесь

немедленно нагревают до 50°C, оставляют охлаждаться, перемешивают ночь при комнатной температуре, выливают в воду и продукт экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают разбавленным раствором бикарбоната натрия, сушат и упаривают. Полученное соединение кристаллизуют из эфира и получают 150 мг (70% выход) бесцветных кристаллов, т.пл. 193,5-194,5°C.

Пример 14.

Следующие соединения в таблицах 1 и 2 получают согласно приведенным примерам.

Пример 15.

А. 3-Трифторметилфенилтиоацетонитрил К натрию (0,62 г, 27,0 ммоль), растворенному в 40 мл этанола, добавляют 4,79 г (26,9 ммоль) 3-трифторметилтиофенола и 2,04 г (27,0 ммоль) хлорацетонитрила, кипятят 1 час, перемешивают ночь при комнатной температуре, добавляют при охлаждении один объем эфира, выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают на роторном испарителе и получают продукт в виде масла практически с количественным выходом. Этот материал используют для следующей реакции без дополнительной очистки.

В.

3-Трифторметилфенилцианометилсульфокси

Д

Раствор 3,00 г (13,8 ммоль) 3-трифторметилфенилтиоацетонитрила в 130 мл хлористого метилена охлаждают до 5°C и в атмосфере сухого N₂ обрабатывают 4,89 г (28,35 ммоль) м-хлорнадбензойной кислоты, перемешивают 48 часов при комнатной температуре, охлаждают на льду, после чего нерастворимые частицы отфильтровывают. Фильтрат промывают 10% раствором сульфата натрия до тех пор, пока не удалятся все следы перекиси, затем сушат над сульфатом магния, упаривают до светло-желтого масла, которое используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

С.

3,3-Бис-метилтио-1-(3-трифторметилфенилсульфонил)- акрилонитрил

К раствору 13,82 ммоль (сырой продукт) 3-трифторметил фенилцианометилсульфоксида в 30 мл сухого диметилсульфоксида и 1,25 мл (1,58 г, 20,7 ммоль) CS₂ при охлаждении примерно до 15 °C льдом в атмосфере сухого азота добавляют порциями 0,99 г (41,5 ммоль) свободного от масла гидрида натрия так, чтобы температура не поднималась выше 20 °C. Раствор красного цвета перемешивают 75 минут при комнатной температуре, смесь охлаждают до 15°C, гасят 2,58 мл (5,89 г, 41,5 ммоль) йодистого метила, перемешивают ночь при комнатной температуре, выливают в смесь лед/вода и оставляют гранулироваться на 3,5 часа. Продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и получают 3,51 г (72%) продукта. Аналитический образец кристаллизуют из EtOH/H₂O, т.пл. 109-110°C.

Д.

5-Амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(3-трифторметилбензолсульфонил)-3-метилтиоп

иразол

Суспензию 0,50 г (1,42 ммоль) 3,3-бис-метилтио-2-(3-трифторметилфенилсульфонил)акрилонитрил а и 0,35 г (1,42 ммоль) 2,6-дихлор-4-трифторметилфенилгидразина в 10 мл этанола кипятят 2,5 часа, раствор оставляют для охлаждения до комнатной температуры, перемешивают ночь при этой температуре, выливают в холодную воду. Продукт экстрагируют этилацетатом, экстракты сушат над сульфатом магния и упаривают. Остаток кристаллизуют из эфира, продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и получают 314 мг (40%) требуемого продукта, т.пл. 201-203°C. Элементный анализ для C₁₈H₁₁O₂N₃S₂Cl₂F₆:

Вычислено: C 39.28, H 2.02, N 7.64

Найдено: C 39.35, H 2.19, N 7.48

Е.

Диметиламино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил фенил)-4-

(бензолсульфонил)-3-метилтиопиразол

К раствору 0,241 г (0,5 ммоль) 5-амино-1-(2,6-дихлор-

4-(бензолсульфонил)-3-метилтиопиразола в 5 мл сухого диметилсульфоксида добавляют в атмосфере сухого азота при комнатной температуре 36 мг (1,5 ммоль) свободного от масла гидрида натрия, выдерживают 30 минут и получают прозрачный светло-желтый раствор, который обрабатывают 0,5 мл (8,0 ммоль) йодистого метила, перемешивают 1 час. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат рассолом и сульфатом магния, упаривают, остаток кристаллизуют из эфира и получают требуемый продукт с 81% выходом, т.пл. 163-164°C.

Пример 16.

Соединения, полученные согласно методике примера 15, приведены в табл. 3.

Пример 17.

4-(2-Хлорфенил)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-3-метилтиопиразола[3,4-d]пиримидин

Суспензию 669 мг (1,39 ммоль) 5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-(2-хлорбензоил)-3-метилтиопиразола в 5 мл формамида нагревают ночь при 150°C, охлаждают, при этом из реакционной смеси выпадает светло-желтый осадок, вносят к суспензии при перемешивании в общем 50 мл воды до полного выпадения продукта, который отфильтровывают, промывают водой. Неотделенные следы исходного материала наблюдают в продукте по ТСХ, поэтому вышеприведенную методику повторяют, получая коричневое твердое вещество, не содержащее следов исходного материала. Это вещество затирают с хлористым метилом и получают светло-желтый раствор, который упаривают, и получают требуемый продукт в виде белых кристаллов, т.пл. 156-158°C.

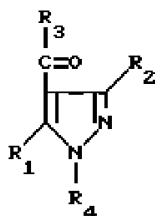
Пример 18.

Соединения, полученные по методике примера 17, приведены в табл. 4.

Формула изобретения:

1. Производные пиразола общей формулы

I



в которой R_1 представляет C_1 - C_6 алкил, amino, $NH(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил)(C_1 - C_6 алкил), $NHCH_2COOH$ или $NH(CH_2)_3OC_6H_5$, R_2 представляет C_1 - C_6 алкил, $O(C_1$ - C_6 алкил) или $S(O)_n(C_1$ - C_6 алкил), где $n = 0, 1$ или 2 ;

R_3 - фенил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными независимо из группы, содержащей фтор, хлор, бром, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, нитро, $N(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкил), $COO(C_1$ - C_4 алкил), SO_2NH_2 , $SO_2N(C_1$ - C_4 алкил) (C_1 - C_2 алкил), циклопропил, 2-тиенил, фенил, пирролил, $CH_2CO_2C_2H_5$, $(CH_2)_3CO_2C_2H_5$, где C_1 - C_6 алкил может быть замещен гидрокси, при условии, что указанная фенильная R_3 группа не является паразамещенным фенилом, или C_1 - C_6 алкилциклопентил, или 1-нафтил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси;

R_4 представляет фенил, замещенный одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, хлор, бром, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, или 1,3-ди(C_1 - C_6)алкил-4-нитропиразол-5-ил, при условии, что когда R_1 представляет amino, R_2 представляет метилтио, R_4 представляет 2,4,6-трихлорфенил, то R_3 не является 2-хлорфенилом.

2. Соединения формулы I по п.1, в которой R_3 представляет фенил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными независимо из группы, содержащей фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, нитро, C_1 - C_6 алкокси, SO_2NH_2 , $SO_2N(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкил).

3. Соединения по пп.1 и 2, в которых R_4 представляет 2,4,6-трихлорфенил, 2,4,6-триметилфенил, 2,6-дихлор-4-трифторметилфенил, или 2,6-диметил-4-бромфенил.

4. Соединения по пп.1 - 3, в которых R_1 представляет amino, метиламино или диметиламино.

5. Соединения по пп.1 - 4, в которых R_2 представляет метилтио или этил.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой

5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)

-4-(2,5-диметилбензоил)-3-метилтиопиразол,

5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)

-4-[(2,5-бистрифторметил)бензоил]

-3-метилтиопиразол,

5-амино-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)

-4-(2-метил-5-изопропилбензоил)-3-метилтиопиразол,

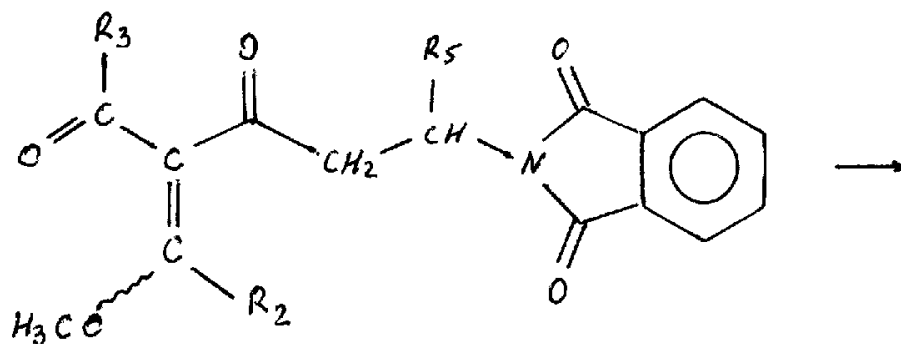
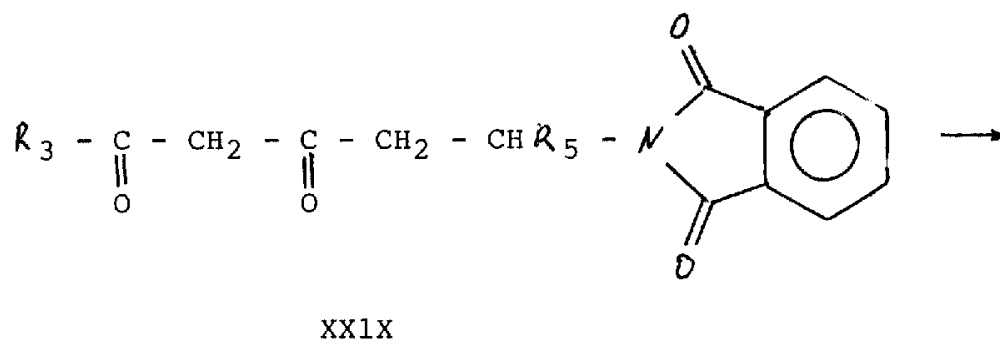
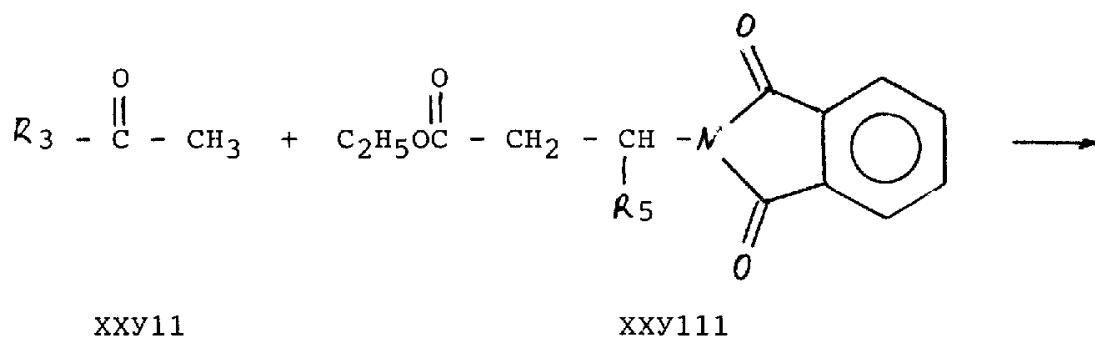
5-амино-1-(2,4,6-трихлорфенил)-4-(2-метил-5-

изопропилбензоил)-3-метилтиопиразол,

5-амино-1-(2,6-диметил-4-бромфенил)-4-(2,5-дибромбензоил)-3-метилтиопиразол.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью к релизинг-фактору кортикотропина (CRF), содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые добавки, такие как наполнители или разбавители, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит соединение формулы I по п.1 в эффективном количестве.

Схема реакций 1



XXX

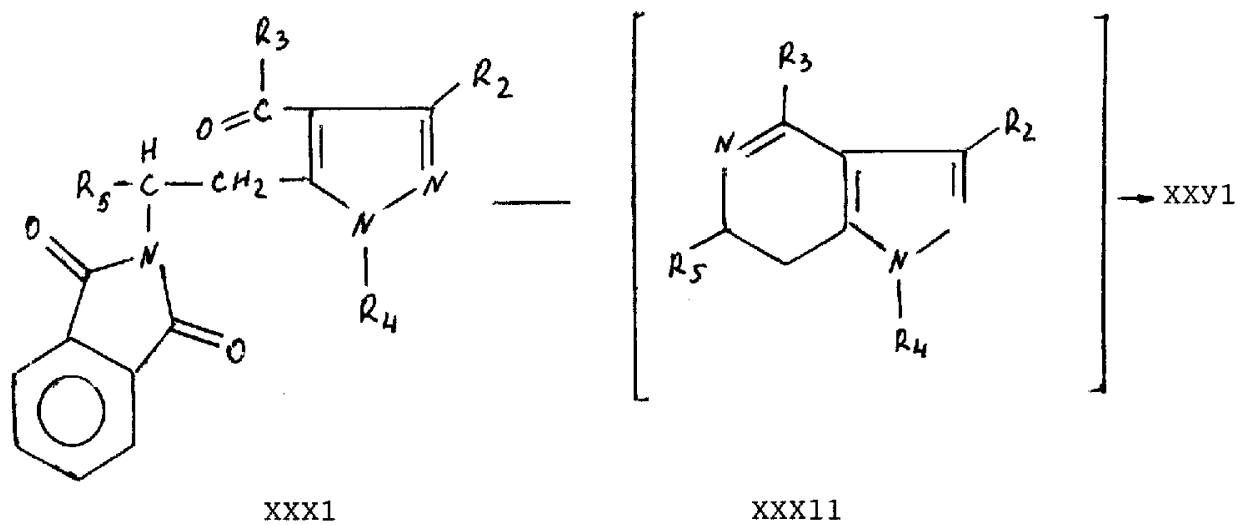
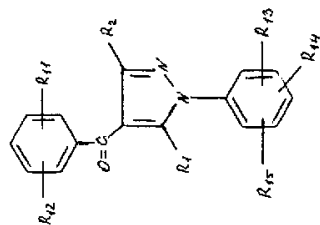


Таблица 1



R ₁	R ₂	R ₁₃	R ₁₄	R ₁₅	R ₁₁	R ₁₂	Физич. данные (т.пл. в °C)	Методика из примера
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. 178°-180°	1
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	H	H	т.пл. 178-180	1
амино	CH ₃	4-CF ₃	H	H	2-Cl	H	т.пл. 150-153	1
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-F	H	т.пл. 204-206	1
NHCH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. 135-137	2
N(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. 194-197	2
N(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. 220-222	6
амино	CH ₃	2-CF ₃	H	H	2-Cl	H	т.пл. 186-188	1
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-циклопропил	H	т.пл. 165-167	1
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	4-CH ₃	H	т.пл. 230-232	1
амино	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	4-Cl	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₇ H ₁₀ N ₃ OSCl ₅ Вычислено: C 42.39, H 2.09, N 8.72 Найдено: C 41.94, H 2.06, N 8.07	1
N(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. 108-109	6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-F	4-F	6-F	2-Cl	H	Т.пл. 156-158	1
N(CH ₃) ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-F	H	Т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ SCl ₃ F; Вычислено: 456.9984 Найдено: 456.9990	2
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	H	2-F	H	Т.пл. 182-184	1
NH ₂	SCH ₃	2-F	4-F	H	2-Cl	H	Т.пл. 147-150	1
N(CH ₃) ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	3-Cl	H	Т.пл. 121-125	2
NH ₂	NHCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	Т.пл. 86-90	
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-OCH ₃	H	Т.пл. 200-202	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-Cl	H	Т.пл. 207-210	1
NH(CH ₂) ₃ OC ₆ H ₅	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	2-Cl	H	Т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ SCl ₁₄ ; Вычислено: C 53.71, H 3.64, N 7.22 Найдено: C 53.57, H 3.41, N 7.46	5
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	3-CH ₃	H	Т.пл. 178-180	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	3-Cl	H	Т.пл. 149-151	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	3-CH ₃	H	Т.пл. 150-153	1

LC 9462412 RU

1	:	2	:	3	:	4	:	5	:	6	:	7	:	8	:	9
N(CH ₃) ₂		SCH ₃		2-Cl		6-Cl		4-CF ₃		3-Cl		H		т.пл. 120-122		2
NH ₂		SCH ₃		2-Cl		6-Cl		4-Cl		3-CF ₃		H		т.пл. 158-160		1
NHCH ₂ COOH		SCH ₃		2-Cl		6-Cl		4-Cl		2-Cl		H		т.пл. > 250 элемент. анализ для C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ SCl ₄ : Вычислено: 525.9930 Найдено: 525.9348		1
NH ₂		SCH ₃		2-Cl		6-CF ₃		4-Cl		3-CF ₃		H		т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ SCl ₂ F ₆ : Вычислено: C 44.30, H 2.15, N 8.15 Найдено: C 44.51, H 2.29, N 7.98		1
NH ₂		SCH ₃		2-CH ₃		4-Cl		H		2-Cl		H		т.пл. 125-129		1
NH ₂		SCH ₃		2-CH ₃		4-Cl		H		3-Cl		H		т.пл. 112-115		1
NH ₂		SCH ₃		2-Cl		4-CF ₃		6-Cl		2-CH ₃		5-CH ₃		т.пл. 130-132		1
NH ₂		SCH ₃		2-CH ₃		6-CH ₃		H		3-Cl		H		т.пл. 148-151		1
N(CH ₃) ₂		SCH ₃		2-Cl		4-CF ₃		6-Cl		3-CF ₃		H		т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ SCl ₂ F ₆ : Вычислено: C 46.50, H 2.78, N 7.74 Найдено: C 46.75, H 2.93, N 7.58		2

RU 2142946 C1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	H	3-Cl	H	т.пл. 124-127	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	H	3-Cl	H	т.пл. 139-142	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. 182-184	1
CH ₃	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	3-CH ₃	H	т.пл. 116-117	
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Cl	6-CH ₃	3-CF ₃	H	т.пл. - аморфное элем. анализ для C ₂₀ H ₁₇ N ₃ OSClF ₃ : Вычислено: C 54.48, H 3.88, N 9.53 Найдено: C 54.60, H 3.91, N 9.08	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Cl	6-CH ₃	3-Cl	H	т.пл. - аморфное элем. анализ для C ₁₉ H ₁₇ N ₃ OSCl ₂ : Вычислено: C 56.16, H 4.21, N 10.34 Найдено: C 55.93, H 4.21, N 10.01	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	3-Cl	H	т.пл. 163-165	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	3-CH ₃	H	т.пл. 124-127	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	3-CF ₃	H	т.пл. 143-146	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	3-CF ₃	H	т.пл. - аморфное элем. анализ для C ₂₀ H ₁₇ N ₃ OSBrF ₃ :	1

RU 2142946 C1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
							Вычислено: С 49.59, Н 3.53, N 8.67 Найдено: С 49.45, Н 3.49, N 8.37	
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	3-CH ₃	т.пл. 196-198	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	3-Cl	Н	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₉ H ₁₇ N ₃ OSBrCl: Вычислено: С 50.63, Н 3.80, N 9.32 Найдено: С 50.40, Н 3.77, N 8.94	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-(CH ₂) ₃ - CO ₂ CH ₃	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₄ H ₂₂ N ₃ O ₃ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: С 51.43, Н 3.96, N 7.50 Найдено: С 51.59, Н 4.10, N 7.17	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-Br	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₁ H ₂₂ N ₃ OS: Вычислено: С 56.76, Н 4.99, N 9.45 Найдено: С 56.37, Н 5.01, N 9.04	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-OCH ₃	Н	т.пл. 172-174	1

RU ? 1 4 2 9 4 6 C1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. - аморфное 1H-ЯМР (CDCl ₃): 3.68 (3H,s), 5.86 (2H,broad s), 7.26- 7.44 (4H,m), 7.51 (2H,s)	7
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ Cl ₄ : Вычислено: C 48.57, H 2.94, N 9.44 Найдено: C 48.41, H 2.52, N 9.43	7
N(CH ₃) ₂	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	H	т.пл. - аморфное HRMS для C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ Cl ₄ : Вычислено: 456.9913 Найдено: 456.9960	8
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-CF ₃	5-C	т.пл. - аморфное Элемент. анализ для C ₂₀ H ₁₀ N ₃ O ₂ Cl ₂ F ₉ : Вычислено: C 41.25, H 1.73, N 7.21 Найдено: C 41.49, H 2.01, N 7.01	1
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное HRMS для C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl ₂ F ₃ : Вычислено: 472.0806 Найдено: 472.0817	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное HRMS для C ₂₁ H ₂₀ N ₃ OCl ₂ F ₃ : Вычислено: 469.0935 Найдено: 469.0889	6
NH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное HRMS для C ₂₂ H ₂₀ N ₃ OCl ₂ F ₃ : Вычислено: 436.0761 Найдено: 436.0764	6
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-OCH ₃	H	т.пл. - аморфное ¹ H ЯМР (CDCl ₃) 2.38 (3H,s), 3.90 (3H,s), 5.79 (2H, broad s), 7.07 1H,d,J=7), 7.16 (1H,s), 7.23 (1H, d,J=7), 7.39 (1H, t,J=7), 7.79 (2H,s)	3
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-(CH ₂) ₄ - OH	т.пл. - аморфное HRMS для C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₂ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: 532.0840 Найдено: 532.0871	12
NH ₂	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное элем. анализ для C ₂₁ H ₁₈ N ₃ OCl ₂ F ₃ : Вычислено: C 55.29, H 3.97, N 8.21 Найдено: C 55.62, H 4.35, N 8.15	6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₀ H ₁₈ N ₃ OCl ₃ : Вычислено: C 56.81, H 4.29, N 9.94 Найдено: C 56.88, H 4.09, N 9.62	6
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CF ₃	5-CF ₃	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₀ H ₂₀ N ₃ OCl ₂ F ₉ : Вычис.: C 41.25, H 1.71, N 7.21 Найдено: C 41.20, H 1.87, N 6.89	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-CH ₂ - CO ₂ C ₂ H ₅	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₃ H ₂₀ N ₃ O ₃ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: C 50.55, H 3.68, N 7.69 Найдено: C 50.50, H 3.50, N 7.29	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-(CH ₂) ₂ - OH	т.пл. - аморфное HRMS для C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₂ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: 503.0646 Найдено: 503.0147	12
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-OCH ₃	5-OCH ₃	т.пл. - аморфное 1H ЯМР (CDCl ₃) δ 2.30 (3H, s), 3.60 (6H, s), 5.85 (2H, broad s), 6.80- 6.96 (3H, m), 7.74 (2H, s).	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-CF ₃	H	Т.пл. 112-114	9
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-CF ₃	H	Т.пл. 77-78	9
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-CH ₃	H	Т.пл. 103-104	9
NH ₂	OCH ₂ CH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	3-CF ₃	H	Т.пл. 158-160	9
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-изопропил	Т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₂ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: С 52.59, Н 3.98, N 8.36 Найдено: С 52.39, Н 4.01, N 8.08	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-(CH ₂) ₃ ОН	Т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₂ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: С 50.97, Н 3.88, N 8.10 Найдено: С 51.10, Н 3.96, N 7.60	12
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-COOC ₂ H ₅	H	Т.пл. 211-216	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	R ₁ и R ₁₂ с фенилом, к которому они присоединены, образуют 1-нафтил	H	Т.пл. 115-118	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-Br	H	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₁₈ H ₁₁ N ₃ OSBrCl ₂ F ₃ : Вычислено: С 41.16, Н 2.11, N 8.00 Найдено: С 41.37, Н 1.92, N 7.85	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-SO ₂ -NH ₂	6-Cl	3-CF ₃	H	т.пл. 272-274	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-SO ₂ NH ₂	H	т.пл. 99-100	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	3-SO ₂ NH ₂	H	т.пл. 242-244	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₀ H ₁₇ N ₄ O ₃ S ₂ Cl ₂ F 3/1/4C ₄ H ₁₀ : Вычислено: С 44.10, Н 3.44, N 9.80 Найдено: С 43.88, Н 3.29, N 9.68	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	т.пл. - аморфное элемент. анализ для C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₃ S ₂ Br: Вычислено: С 48.18, Н 4.43, N 10.70 Найдено: С 48.42, Н 4.24, N 10.52	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	т.пл. 192-194	1

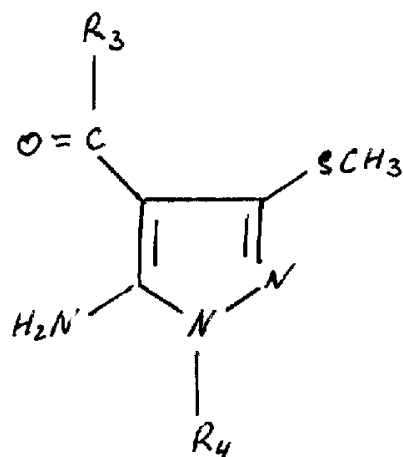
1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-(2-тиенил)	H	т.пл. 171,5-172,5	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	H	H	т.пл. 192-194	1
NH ₂	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. 175-176	6
NH ₂	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-Br	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. 158-160	6
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	3-(CH ₃) ₂	H	HRMS для C ₂₀ H ₁₇ ON ₄ SCl ₂ F ₃ : Вычислено: 488.0452 Найдено: 488.0408	1
NH(C ₃ H ₇)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	2-Cl	H	Вычислено: C 49.10, H 3.50, N 8.54 Найдено: C 50.37, H 3.28, N 8.47	8
NH ₂	SO ₂ CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-CH ₃	т.пл. 193,5-194,5	13
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	3-фенил	H	т.пл. 124-127	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-пирролил	H	HRMS Вычислено: 510.0295 Найдено: 510.0455	1
N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	2-Cl	H	FAB масс-спектр: 490	5
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 467.0393 Найдено: 467.0395	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-бутил	HRMS Вычислено: 515.0809 Найдено: 515.0892	1
N(C ₂ H ₅) ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 557.1277 Найдено: 557.1287	5
NH ₂	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 435.0669 Найдено: 435.0682	1
N(C ₂ H ₅)(C ₃ H ₇)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	MS parent 571, 529 5 494, 360, 160 (100%)	5
N(C ₂ H ₅)(втор- бутил)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 585.1589 Найдено: 585.1500	5
N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 543.1121 Найдено: 543.1166	5
N(C ₂ H ₅)(C ₃ H ₇)	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 569.1277 Найдено: 569.1433	5
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-н-пропил	5-CH ₃	HRMS Вычислено: 501.0653 Найдено: 501.0551	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-н-пропил	HRMS Вычислено: 501.0653 Найдено: 501.0698	1

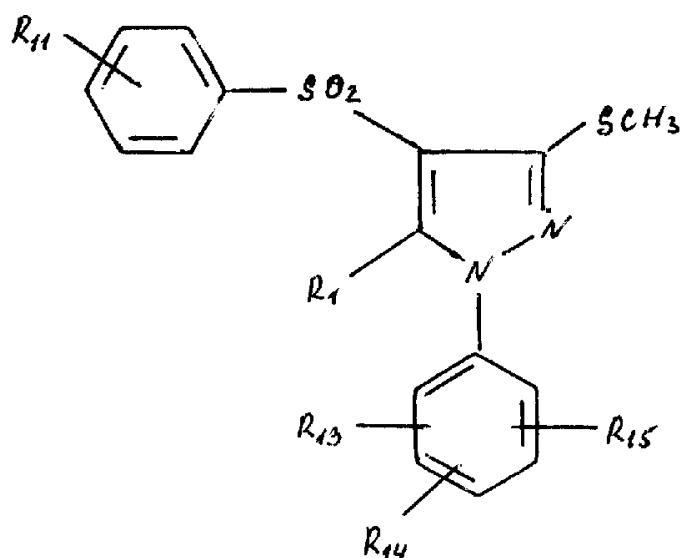
1	2	3	4	5	6	7	8	9
N(CH ₃) (C ₂ H ₅) SCH ₃	SCH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	2-CH ₃	5-iPr	HRMS Вычислено: 555.1121 Найдено: 555.0756	5
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-CH ₃	6-CH ₃	HRMS Вычислено: 439.0080 Найдено: 439.0097	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-Cl	6-Cl	Т.пл. 212-213	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2-Cl	6-Cl	Т.пл. 252-254	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Cl	6-Cl	Т.пл. 237-239	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-OCH ₃	H	Т.пл. 168-171	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-OiPr	5-Cl	MS 537 (исходный ион) 480, 341 (100%), 308, 255, 155	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2-OCH ₃	5-Br	Т.пл. 191-193	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-OCH ₃	5-Br	Т.пл. 192-194	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-OCH ₃	5-Br	Т.пл. 218-220	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-Br	5-Br	Т.пл. 229-231	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-Br	5-Br	Т.пл. 172-174	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2-Br	5-Br	Т.пл. 179-181	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	2-Br	5-Br	т.пл. 195-197	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2-CH ₃	5-NO ₂	т.пл. 118-119	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-C ₂ H ₅	H	т.пл. 146-150	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-CF ₃	H	т.пл. 175-177	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-Cl	5-NO ₂	т.пл. 98,0-98,5	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-Br	6-CH ₃	2-Cl	5-NO ₂	т.пл. 116-118	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl	2-CH ₃	5-NO ₂	т.пл. 99-100	1
NH ₂	SCH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	2-CH ₃	5-NO ₂	т.пл. 193-195	1
NH ₂	SCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	2-OC ₃ H ₇	H	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.87(3H,t,J 7), 1.68(2H,m),2.32 (3H,s),3.96(2H, q,J=7),5.80(1H, broad s),6.93(1H, d,J=7),7.03(1H,t, J=7),7.27(1H,d, J=7),7.42(1H,t, J=7),7.52(2H,s)	1

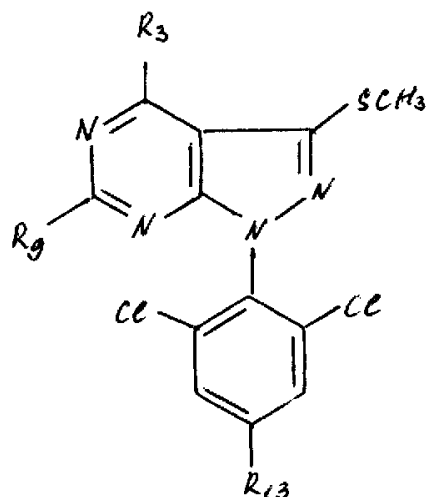
Таблица 2



R_3	R_4	Физические данные: (т.пл. в °C)	Способ из- примера
$C_2H_5CHC_4H_9$	2,6- Cl_2 -4- - CF_3Ph	HRMS Вычислено: 467.0809 Найдено: 467.0913	1
$C_3H_7CH=CH-C_2H_5$	2,6- Cl_2 -4- - CF_3Ph	FAB масс-спектр: 466	1
2-метилциклопентил	2,4,6- Cl_3 -Ph	HRMS Вычислено: 417.0236 Найдено: 417.0328	1
2- OC_2H_5 -1-нафтил	2,6- Cl_2 -4- - CF_3Ph	т.пл. 149-151	1
2- OC_2H_5 -1-нафтил	2,4,6- Cl_3 Ph	т.пл. 125-128	1
3- CF_3 -Ph	1,3-(CH_3) ₂ - -4- NO_2 -пи- разол-5-ил	элемент. анализ для $C_{17}H_{15}O_3N_6SF_3$: Вычислено: C 46.36, H 3.43, N 19.08 Найдено: C 46.51, H 3.37, N 18.10	1



R_{11}	R_{13}, R_{14}, R_{15}	R_1	Т.пл. ($^{\circ}\text{C}$) или анализ
H	2,4,6-трихлор	NH_2	т.пл. 161-162
H	2,4,6-трихлор	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	т.пл. 200-202
2-(изопро- пил	2,4,6-трихлор	NH_2	т.пл. 180-182
2- OCH_3	2,4,6-трихлор	NH_2	т.пл. 212-215
2-Cl	2,4,6-трихлор	NH_2	Элемент. анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}_4$: Вычислено: C 39.60, H 2.39, N 8.33 Найдено: C 39.76, H 2.29, N 8.69
H	2,6- Cl_2 -4- CF_3	NH_2	т.пл. 209,5-210,5
H	2,6- Cl_2 -4- CF_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	т.пл. 163-164
3- CF_3	2,6- Cl_2 -4- CF_3	NH_2	т.пл. 201-203
3- CF_3	2,6- Cl_2 -4- CF_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	т.пл. 137-138



R_3	R_9	R_{13}	Т.пл. (°C) или HRMS
2-Cl-Ph	H	Cl	т.пл. 193-195
3-Cl-Ph	H	Cl	т.пл. 171-173
2-Cl-Ph	H	CF ₃	т.пл. 156-158
2-Cl-Ph	OH	Cl	т.пл. 313-316
2-Cl-Ph	Cl	Cl	т.пл. 193-195
2-Cl-Ph	4-этоксикарбонил- пиперазинил	Cl	т.пл. 222-225
1-нафтил	H	CF ₃	т.пл. 171-173
2-Cl-Ph	CH ₃	Cl	т.пл. 210-212
2-CH ₃ -5-iPrPh	CH ₃	Cl	т.пл. 141-142
2,6-(CH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	Cl	HRMS Вычислено: 462.0239 Найдено: 462.0369
2-(OC ₂ H ₅)-Ph	CH ₃	Cl	т.пл. 189-192
2-(OC ₂ H ₅)-1- нафтил	CH ₃	Cl	HRMS Вычислено: 528.0345 Найдено: 528.0226
2-OCH ₃ -Ph	CH ₃	Cl	т.пл. 214-216
2-C ₂ H ₅ -Ph	CH ₃	Cl	HRMS Вычислено: 462.0239 Найдено: 462.0219
Ph	CH ₃	CF ₃	т.пл. 114-116
2,5-(CH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	CF ₃	HRMS Вычислено: 497.0579 Найдено: 497.0602
2-CF ₃ -Ph	CH ₃	Cl	HRMS Вычислено: 501.9800 Найдено: 501.9778