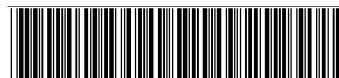




(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P960597 A2

HR P960597 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP⁶: **A 61 K 31/42**
C 07 D 261/04

(21) Broj prijave: P960597A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 19.12.1996.
(43) Datum objave prijave patenta: 30.04.1998.

(31) Broj prve prijave: 60/009,508 (32) Datum podnošenja prve prijave: 21.12.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
08/646,903 08.05.1996. US
60/030,666 12.11.1996. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

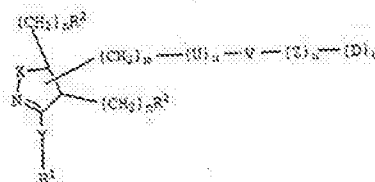
(71) Podnositelj prijave: **DuPont Pharmaceuticals Company, Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, 19805 DE, US**

(72) Izumitelj: **Mimi Lifen Quan, 113 Venus Drive, Newark, 19711 DE, US**
John Wityak, 127 Kelton Road, West Grove, 19390 PA, US
Robert Anthony Jr. Galemno, 3039 Stump Hall Road, Colledgeville, 19426 PA, US
Petrus F.W. Stouten, 2511 St.Georg Street, Wilmington, 19808 DE, US
James Russell Priutt, 237 Skycrest Drive, Landenberg, 19350 PA, US

(74) Zastupnik: **Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **IZOKSAZOLIN, IZOTIAZOLIN I PIRAZOLIN KAO INHIBITORI FAKTORA XA**

(57) Sažetak: Izoksazolini, izotiazolini i pirazolini kao inhibitori Faktora Xa, farmaceutske smjese koji sadrže navedene spojeve, i postupci uporabe navedenih spojeva kao antikoagulacijskih sredstava u liječenju i sprečavanju tromboembolijskih poremećaja. Spojevi mogu biti predstavljeni formulom:



u kojoj je X jednako O, S ili NR¹⁵.

HR P960597 A2

Područje tehnike

Predmet ovog izuma su izoksazolini, izotiazolini i pirazolini koji su inhibitori Faktora Xa, farmaceutske smjese koje ih sadrže i postupci uporabe navedenih spojeva kao antikoagulacijskih sredstava pri liječenju i sprečavanju tromboembolijskih poremećaja.

STANJE TEHNIKE

Stuerzebecher i sur., Thrombosis Research, svezak 9, 637-646 (1976) opisuje usporedna ispitivanja brojnih derivata benzamidina kao inhibitora Faktora Xa. Najaktivniji inhibitori su bili derivati 3-amidino-fenilarila.

Tidwell i sur., Thrombosis Research, svezak 19, 339-349 (1980) opisuje inhibicijsku aktivnost Faktora Xa skupine heterocikličkih aromatskih mono- i di-amidina.

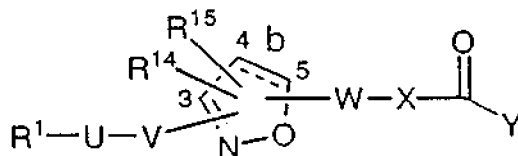
Stuerzebecher i sur., Thrombosis Research, svezak 17, 545-548 (1980) opisuju inhibicijsku aktivnost Faktora Xa skupine a,a'-bis-(4-amidinobenzil)cikloalkanona, a,a'-bis-(4-aminobenzilidena)- i a,a'-bis-(3-aminobenziliden)cikloalkanona s 5 do 8-članim prstenovima, odgovarajućih necikličkih derivata i derivata koji sadrže samo jednu amidino skupinu.

Hauptmann i sur., Blood Coagulation and Fibrinolysis, svezak 4, 577-582 (1993) i Hauptmann i sur., Thromb. Haemostasis, svezak 63(2), 220-223(1990) opisuju testiranje nekoliko sintetičkih spojeva kao inhibitore Faktora Xa: Na-tozilglicil-3-amidino-fenilalanin metil ester; 2,7-bis(4-amidinobenziliden)-cikloheptanon-(1); Na-tozil-4-amidino-fenilalanin piperidid; Na-naftilsulfonilglicil-4-amidino-fenilalanin piperidid; 4-metil-1-N₂-(metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-kinolinsulfonil-L-arginil-2-piperidin ugljična kiselina; i D-fenilalanil-L-propil-L-arginin klorometil keton.

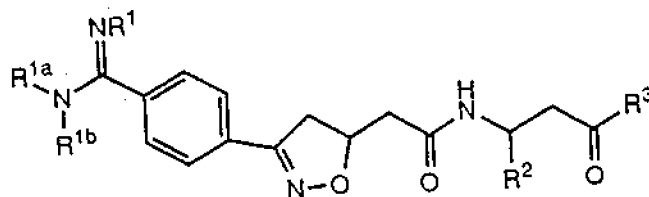
Nagahara i sur., J. Med. Chem., svezak 37, 1200-1207 (1994) opisuju nekoliko dibazičnih derivata (amidinoaril) propanoične kiseline kao inhibitore Faktora Xa.

Daiichi EPA 0 540 051 A1, objavljena 05. svibnja 1993. godine, opisuje derivate aromatskog amidina, uključujući amidino naftilene, amidino-indole, amidino-benzimidazole, i amidino-benzotiofenone, koji imaju inhibicijsku aktivnost Faktora Xa.

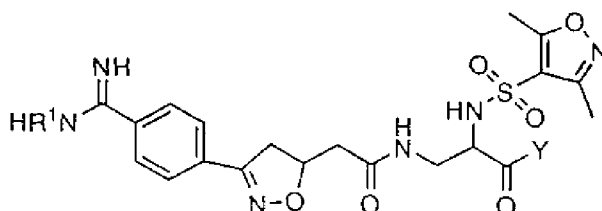
DuPont Merck WO 95/14683 i WO 95/14682, objavljenje 01. lipnja 1995. godine opisuju izoksazole i izoksazolone kao antagoniste trombocitnog glikoproteina IIb/IIIa fibrinogenog receptora. Izoksazoli i izoksazoloni opisani u WO 95/14683 imaju slijedeću formulu:



Izoksazoloni opisani u WO 95/14682 predstavljeni su formulom:



Još neriješena SAD patenta prijava serijski broj 08/449597, zajedničkog prijavitelja, objavljena 24. svibnja 1995., opisuje antagoniste izoksazolona trombocitnog glikoproteina IIb/IIIa fibrinogenog receptora slijedeće formule:



EP 53095 A i druge reference opisuju različite di-anilino-pirazoline kao članove fotosenzitivnih sustava.

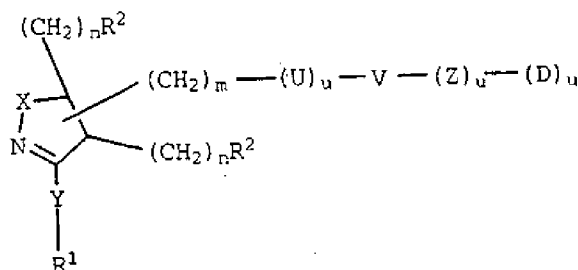
EP 438690 i druge reference opisuju različite 1-amido-pirazoline kao pesticide, na pr. insekticide, fungicide i akaricide.

Do danas nisu opisani derivati izoksazolina, izotiazolina ili pirazolina kao inhibitori Faktora Xa.

5

Izlaganje biti izuma

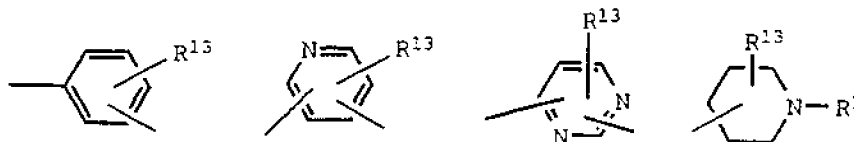
Ovaj izum opisuje nove spojeve formule I:



10 uključujući i njihove farmaceutski pogodne soli i prolijeak oblike, i sve njihove stereoizomerne oblike i smjese navedenih stereoizomernih oblika, u kojoj:

U kada je prisutan (t.j., kada je u=1), je izabran iz

- 15 -CO-NH-(CH₂)o-
 -CO-(CH₂)o-
 -SO₂-NH-(CH₂)o-
 -SO₂-(CH₂)o-
 -NHSO₂-(CH₂)o-, pod uvjetom da m ≠ 0
 20 -NHCO-(CH₂)o-, pod uvjetom da m ≠ 0
 -NH-(CH₂)o-, pod uvjetom da m ≠ 0
 -O-(CH₂)o-, pod uvjetom da m ≠ 0
 -S-(CH₂)o-, pod uvjetom da m ≠ 0
 -CH=CH-(CH₂)o-
 25 X je O, S, NR¹⁵
 Y je izabran iz



R¹ je izabran iz

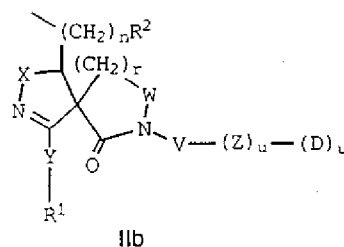
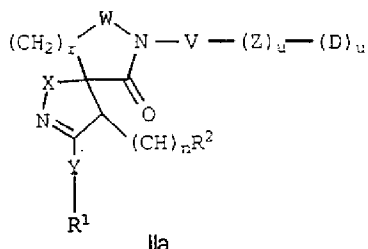
- 30 (CH₂)_pNR⁵R⁶
 C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)H
 CONR⁵R⁶

35 R² je izabran iz

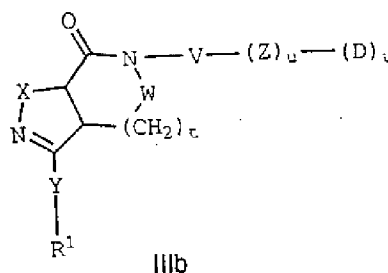
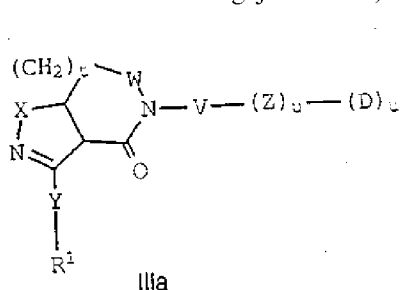
- H
 C₁-C₆ alkila
 40 C₁-C₆alkoksi
 CO₂R⁵
 CONHR⁵
 CONHCH₂CO₂R⁵
 CONH(CH₂)_q-R¹⁰
 45 R¹⁰
 CO-R⁵
 COCO₂R⁵
 COCONHR⁵
 SO_nR⁵

- SO₂NHR⁵
- NHR⁷
- CH=CHCO₂R⁵
- CH=CHCONHR⁵
- 5 O-(CH₂)_n-R¹⁰
- SO_n-(CH₂)_n-R¹⁰
- NH-(CH₂)_n-R¹⁰

U i R² zajedno daju spiro spoj formula IIa i IIb, ili spoj formula IIa ili IIIb:



gdje W = CO, CH₂, CHOR⁵ i r = 1-3

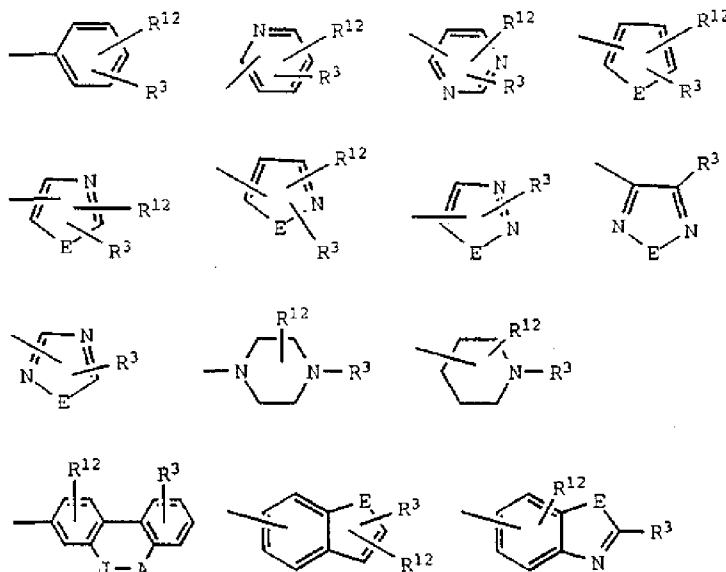


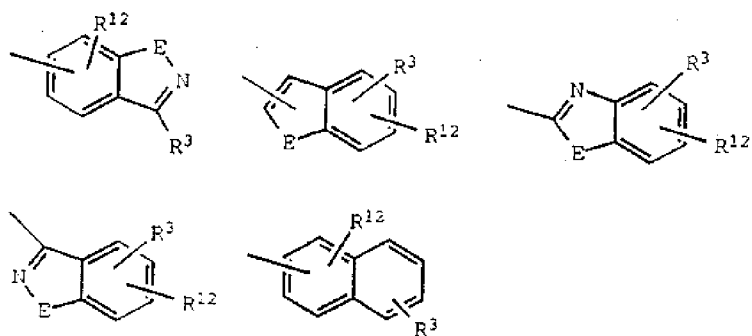
gdje W = CO, CH₂, CHOR⁵ i t = 0-2

15 R³ je izabran iz

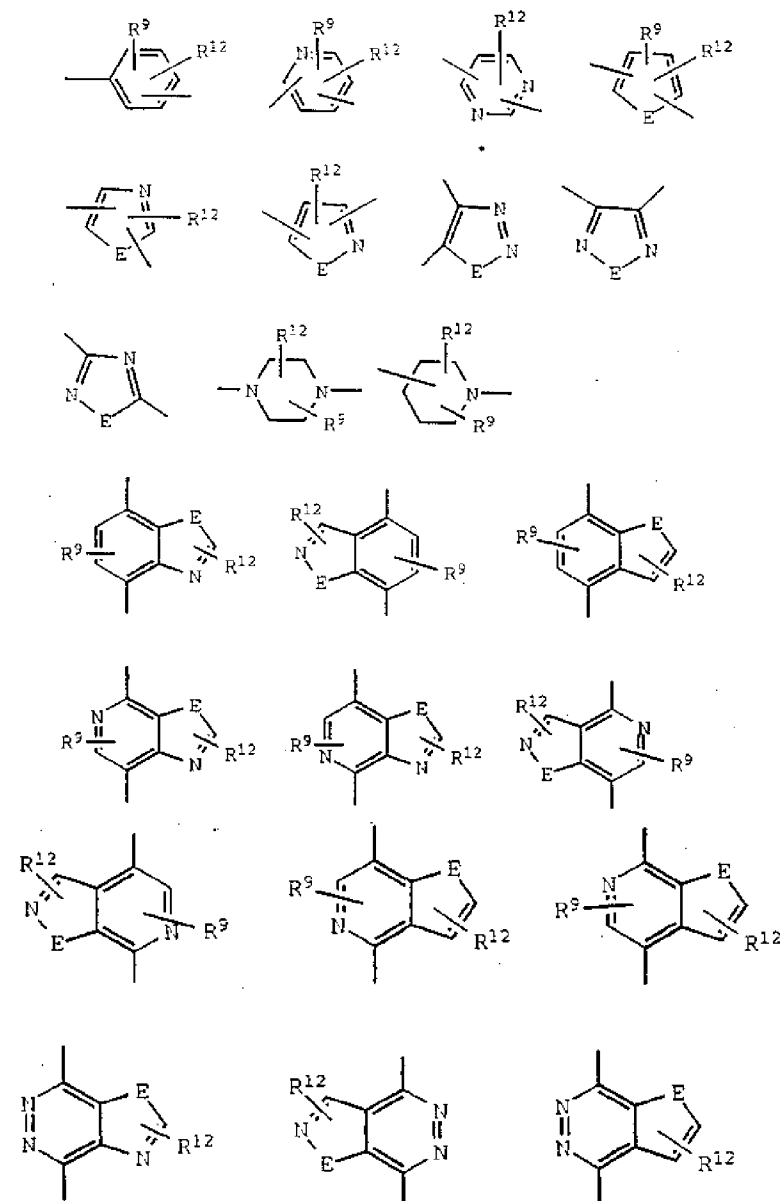
- (CH₂)_sNR⁵R⁶
- C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
- NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶
- 20 NHC(NR¹⁴)H
- CONR⁵R⁶

V je izabran iz slijedećih kada su Z i D oboje odsutni:





V je izabran iz slijedećih kada su Z i/ili D prisutni:



5

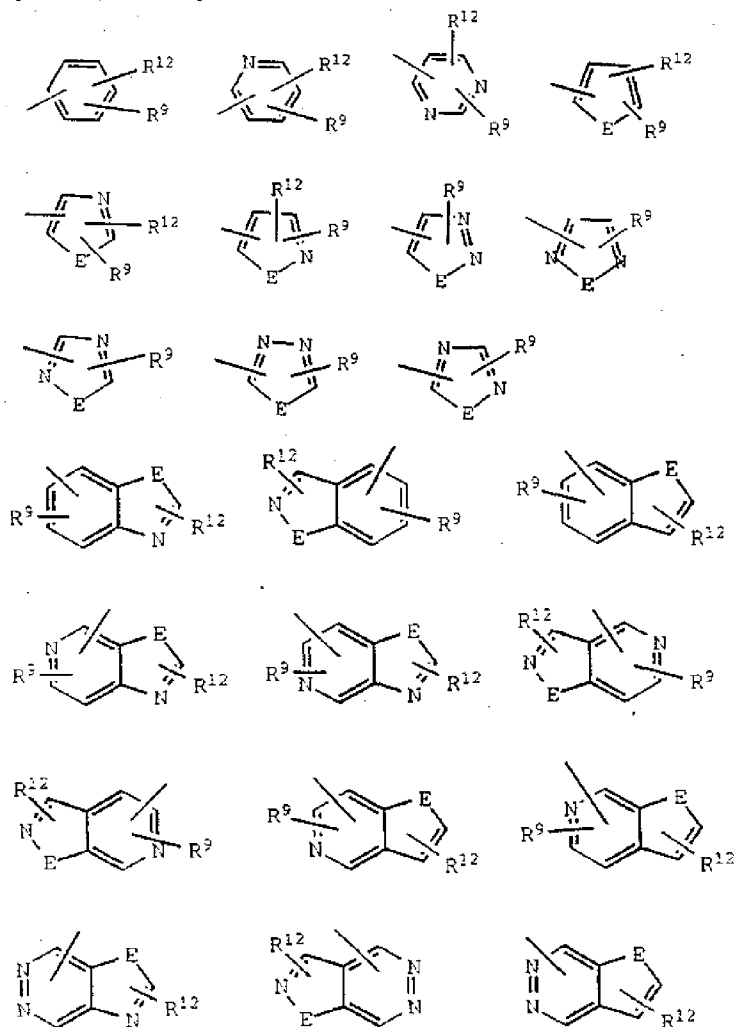
Z kada je prisutan (t.j., kada je $u = 1$) izabran je iz

- 10
- jednostruke veze,
 - CO-,
 - (CH₂)_t,
 - SO_n⁻,
 - SO₂NHR⁴, pod uvjetom da je D odsutan
 - NH-,

-NR⁷,

-O-

D kada je prisutan (t.j., kada je u = 1) izabran je iz



5

E je izabran iz N, NR⁵, O, S;

J je izabran iz O, NR⁷;

A je izabran iz CO, CH₂, SO, SO₂;

10 R⁴ je izabran iz H

C₁-C₆ alkila (CH₂)_n-fenila (CH₂)_n-CONHR⁵ (CH₂)_n-CONHR⁵CH₂CO₂R⁵

R⁵ i R⁶ su pri svakom pojavljivanju nezavisno

H

15 C₁-C₆ alkil

(CH₂)_n-fenil

R⁷ je izabran iz

20 H

C₁-C₆ alkila

SO₂R⁵

COR⁵

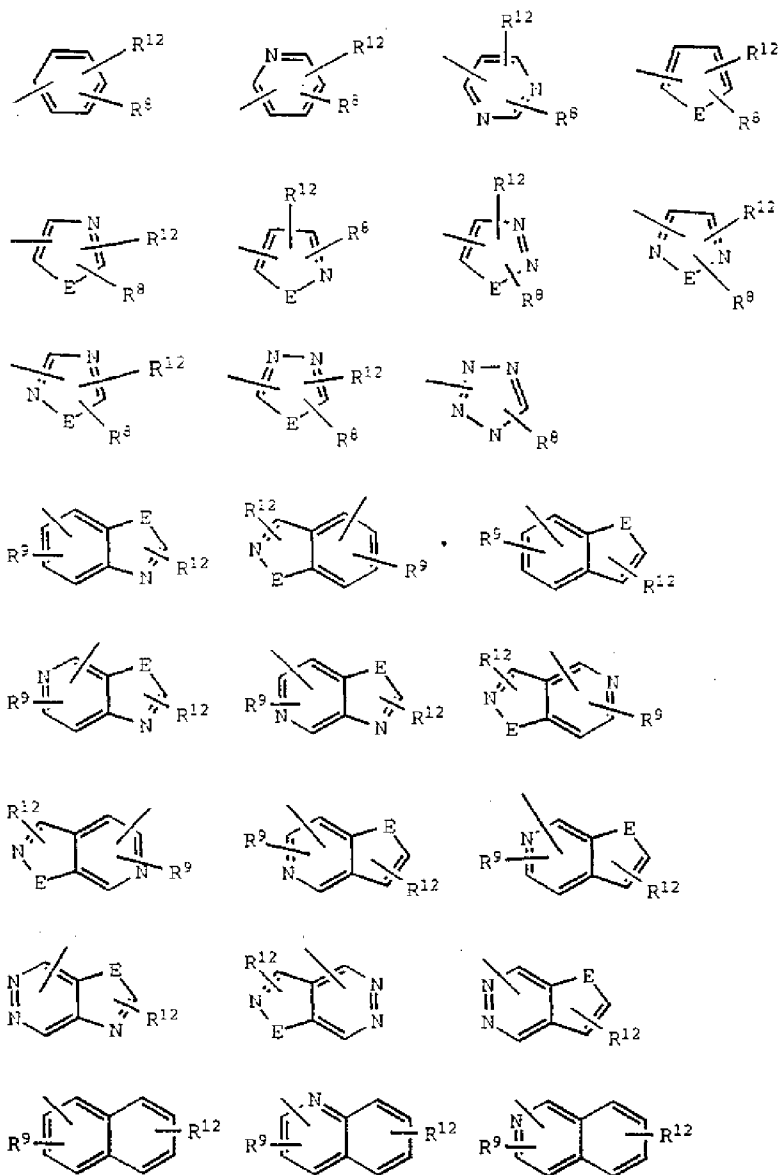
(CH₂)_t-R¹⁰

25 (CH₂)_n-fenil

R⁸ je izabran iz

H

- C₁-C₆ alkila
 halogena
 NO₂
 CF₃
 5 OR⁵
- R⁹ je izabran iz
- 10 H
 C₁-C₅ alkila
 halogena
 NO₂
 NHR⁷
 SO₂NHR¹¹
- 15 CF₃
 OR⁵
 CO₂R⁵
 CONR⁵R⁷
 CN
- 20 (CH₂)_pNR⁵R⁶
 C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)H
- 25 SO_n-R⁵
 SO_n-CF₃
 imidazola, pirazola, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola i
- tetrazola, koji svaki posebno mogu biti supstituirani s CF₃, halogenom, NO₂, C₁-C₅ alkilom, ili C₁-C₅ alkoksi;
- 30 R¹⁰ je izabran iz



R¹¹ je izabran iz

- H
- 5 C₁-C₆ alkila
- (CH₂)_n-fenila
- COR⁵
- CO₂R⁵

10 R¹² je izabran iz

- H
- C₁-C₆ alkila
- C₁-C₆ alkoksi
- 15 halogena
- NO₂
- NHR⁷
- CN
- CF₃
- 20 SONHR¹¹

R¹³ je izabran iz

H

OH

C₁-C₁₀ alkila

5 C₁-C₁₀ alkoksi

nitro

halo

CF₃

10 R¹⁴ je izabran iz

H

OH

C₁-C₁₀ alkila

C₁-C₁₀ alkoksi

15 CO₂- C₁-C₁₀ alkila

CO- C₁-C₁₀ alkila

CONH- C₁-C₁₀ alkila

CONH-fenila

CO₂(CH₂)_n-fenila

20 R¹⁵ je izabran iz

H

C₁-C₆ alkila

25 C₁-C₆ alkoksi

CO₂R¹⁴

CONHR¹⁴

CONHCH₂CO₂R⁵

CONH(CH₂)_q-R¹⁰

30 (CH₂)_nR¹⁰

CO-R⁵

COCO₂R⁵

COCONHR⁵

SO₂NHR⁵

35 pri svakom pojavljivanju su svaki od slijedećih nezavisno:

m = 0-2

n = 0-4, osim u -SO_n-

40 n = 0-2;

o = 0-2

p = 0-1

q = 0-4

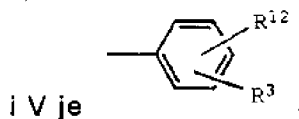
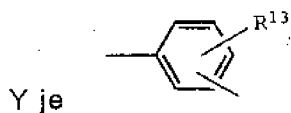
r = 1-2

45 s = 0-2

t = 0-2

u = 0-1,

pod uvjetom, da kada je X jednako NR¹⁵, Z i D su oboje odsutni,



50 tada barem jedan od R¹ i R³ moraju biti

C(NR¹⁴)NR⁵R⁶

NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶ ili

55 NHC(NR¹⁴)H.

U ovom opisu i zahtjevima:

5 pojmovi "alkil" i "alkoksi" označavaju ravni ili razgranati alkilni lanac i ravni ili razgranati alkoksi lanac, od kojih svaki može biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta nezavisno izabranih iz halo, C₁-C₆ ravnog ili razgranatog alkoksi, S(O)_n-alkila gdje je alkil C₁-C₆ ravni ili razgranati alkil i n je od 0-2, morfolino, C₁-C₆ alkilaciloksi, NR⁵R⁷ gdje su R⁵ i R⁷ kao što je opisano u zahtjevu 1, CN, NO₂ i CF₃;

10 pojam "fenil" označava fenil koji može biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta nezavisno izabranih iz halo, C₁-C₆ ravnog ili razgranatog alkoksi, S(O)_n-alkila gdje je alkil C₁-C₆ ravni ili razgranati alkil i n je 0-2, morfolino, C₁-C₆ alkilaciloksi, NR⁵R⁷ gdje su R⁵ i R⁷ kao što je opisano u zahtjevu 1, CN, NO₂, i CF₃;

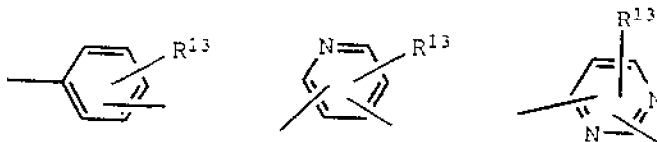
pojmovi "halo" i "halogen" označavaju kloro, fluoro, bromo i jodo.

15 Mnogi spojevi ovog izuma imaju jedno ili više nesimetričnih središta ili ravnine. Svi kiralni (enantiomerni i diastereomerni) i racemički oblici su uključeni u ovaj izum. Mnogi geometrijski izomeri olefina, C=N dvostruke veze, i slične mogu također biti prisutni u spojevima, i svi takvi stabilni izomeri su smatraju se dijelom ovog izuma. Spojevi se mogu izolirati u optički aktivnim ili racemičkim oblicima. Dobro je poznat način pripreme optički aktivnih oblika, kao na primjer rastapanjem racemičkih oblika ili nesimetrična sinteza, ili sinteza iz optički aktivnih početnih tvari. Svi kiralni,
20 (enantiomerni i diastereomerni) i racemički oblici i svi geometrijski izomerni oblici strukture primjenjivi su, osim ako specifični stereokemijski ili izomerni oblici nisu posebno naznačeni.

Poželjni su oni spojevi formule 1 u kojima, nezavisno ili istovremeno:

25 U je prisutan i izabran je iz

-CO-NH-(CH₂)₀-
-CO-(CH₂)₀-
-SO₂-NH-(CH₂)₀-
30 -SO₂-(CH₂)₀-
-NH-(CH₂)₀-,
-O-(CH₂)₀-
X je O
Y je izabran iz

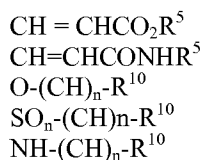


35 R¹ je izabran iz

C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶

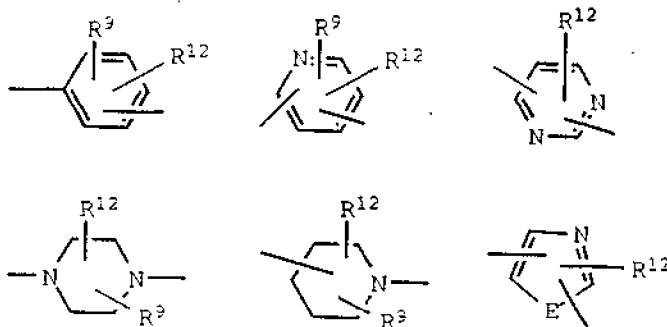
40 R² je izabran iz

H
C₁-C₆ alkila
45 C₁-C₆ alkoksi
CO₂R⁵
CONHR⁵
CONHCH₂CO₂R⁵
CONH(CH₂)₄-R¹⁰
50 R¹⁰
CO-R⁵ COCO₂R⁵
COCONHR⁵
SO_nR⁵
SO₂NHR⁵
55 NHR⁷



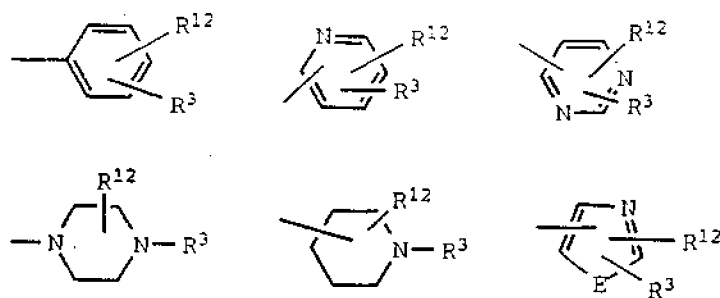
5

V je izabran iz slijedećih kada su Z i/ili D prisutni:

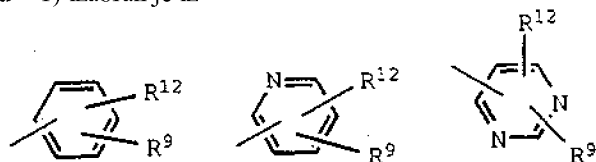


10

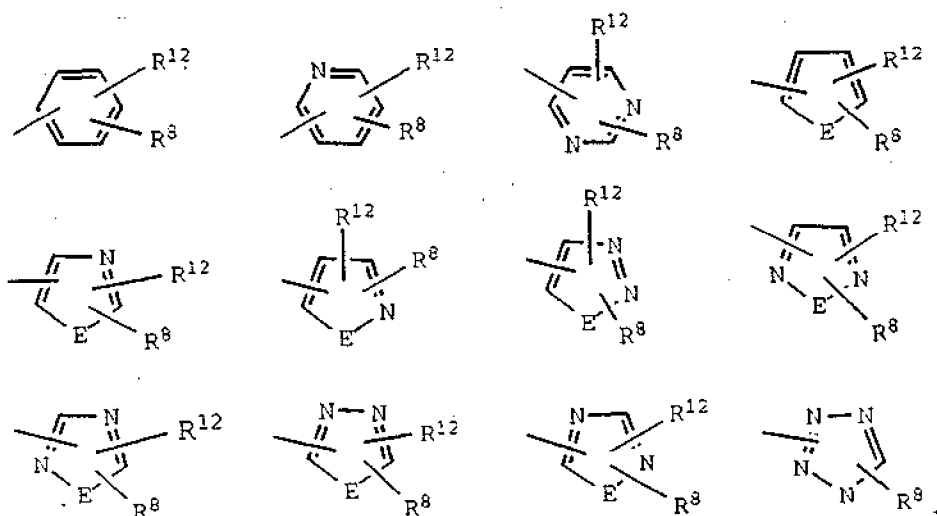
V je izabran iz slijedećih kada su Z i D oboje odsutni:



D kada je prisutan (t.j., kada je u = 1) izabran je iz



15 R^{10} je izabran iz

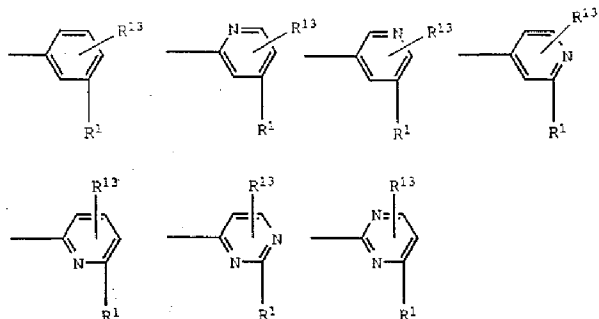


Od poželjnih spojeva, više su poželjni spojevi u kojima, zavisno ili istovremeno:

U je -CO-NH-(CH₂)_n-

5

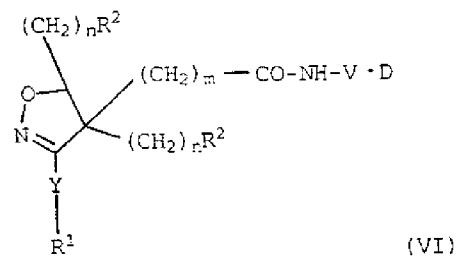
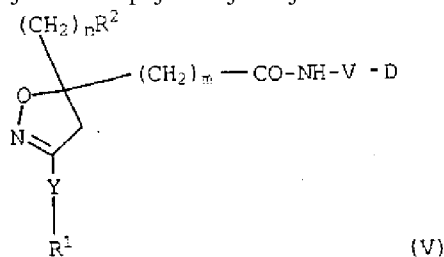
Y je izabran iz



R¹ je C(NR¹⁴)NR⁵R⁶

10 Z je odsutan ili prisutan i izabran je iz -O- i NR⁷-

Od više poželjnih spojeva, posebno poželjni su oni spojevi koji imaju strukture V i VI:

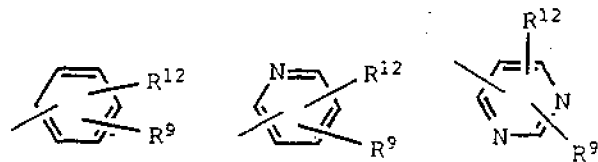


u kojima

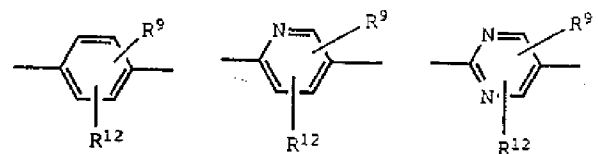
15

R¹ je C(NR¹⁴)NR⁵R⁶ i

D je izabran iz



V je izabran iz sljedećih:



20

Posebno poželjni spojevi ovog izuma uključuju i slijedeće spojeve kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli i prolijek oblike:

3-(3-amidinofenil)-5-[(2-naftilsulfonil)amino]metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil]aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-7-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil[1-oksa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ene-6,8-dione

3-amidinofenil 3-(4-amidinofenil)-5-[(aminokarbonil)izoksazolin-5-il]acetamid

4-amidinofenil 3-(3-amidinofenil)-5-[(karbometoksi)izoksazolin-5-il]acetamid

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-[(karbometoksimetil)aminokarbonilmetil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-[(karboksimetil)izoksazolin

3-(4-amidinofenil)-5-[(3-amidinofenil)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)metilaminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilpiperidin-1-il)karbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-pirimidin-5-il)piperidin-1-il)karbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilfenil-1-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3'-n-propil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4'-amino-[1-1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1-1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksietilen)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetilaminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-[(imidazol-4-il)etilaminokarbonilmetil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetilaminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(karbometoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(karboksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(karbometoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-karbometoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-karbometoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

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

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

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilsulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilsulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-3-kloro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-3-fluoro-
[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-3-kloro-
[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-metoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilaminosulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-metilaminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-fluoro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-kloro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il]aminokarbonil-5-(imidazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-3-
fluoro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-3-kloro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(imidazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-metoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-trifluorometil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-4-metoksimetil-izoksazolin

Detaljan opis izuma

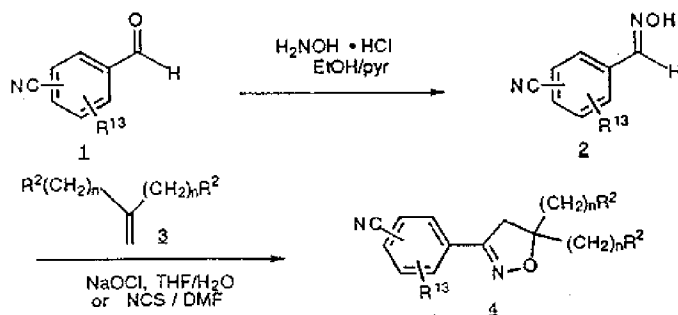
5 Sinteza

Spojevi ovog izuma mogu se pripraviti na mnogo načina dobro poznatih stručnjacima iz područja organske sinteze. Spojevi ovog izuma se mogu sintetizirati koristeći niže opisane postupke, kao i sintetskim postupcima poznatima u području sintetske organske kemije, ili njihovim varijacijama koje su poznate stručnjacima u tom području. Poželjni postupci uključuju, ali ne ograničavaju se samo na niže opisane. Navedene reference dane su u tekstu u cjelini.

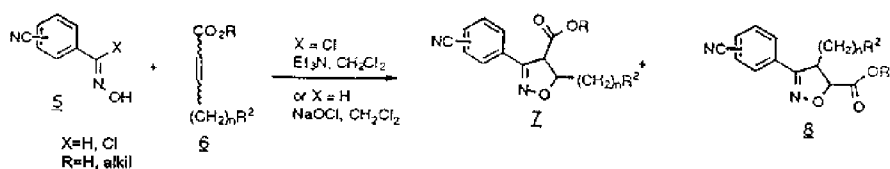
Pogodan postupak za sintezu izoksazolinskih spojeva ovog izuma koristi dipolarnu cikloadiciju nitrilnog oksida s odgovarajućim dipolarofilima kako bi se pripravili izoksazolinski prstenovi, koji se nalaze u spojevima formule 1 (za pregled 1,3-dipolarne cikloadicijske kemije, vidi *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Padwa, izdanje), Wiley, New York, 1984; Kanemasa i Tsuæ. *Heterocycles* 1990, 30, 719). Shema 1 prikazuje opću sintezu 3,5-supstituiranih-izoksazolina.

Odgovarajuće supstituirani hidroksilamin je tretiran s NCS u DMF prema postupku kojeg su opisali Liu i sur. (*J. Org. Chem.* 1980, 45, 3916). Dobiveni hidroksiminoil klorid je zatim dehidrohalogeniran in situ koristeći TEA kako bi se dobio nitrilni oksid, koji se podvrgne 1,3-dipolarnoj cikloadiciji do odgovarajuće supstituiranog alkena kako bi se dobio izoksazolin. Oksim se također može oksidacijski klorirati, dehidroklorirati i dobiveni nitrilni oksid zarobljen s odgovarajućim alkenom pod uvjetima prijelazne faze prema postupku koji je opisao Lee (*Synthesis* 1982, 508). Izoksazolinski spojevi opće formule (1) gdje su 4 i 5 pozicija supstituirane, mogu se pripraviti postupkom 1,3-dipolarne cikloadicije koristeći odgovarajući 1,2-disupstituirani olefin kao dipolarofil. Dobiva se smjesa regioizomera i oni se mogu odvojiti kromatografijom na koloni. Primjer je prikazan u Shemi 2. Optički aktivni izoksazolini se mogu dobiti kiralnom HPLC separacijom dva enantiomera, ili enzimatskom rezolucijom na regioizomernim esterima. Mogu se dobiti i uporabom odgovarajućeg kiralnog pomoćnog spoja na dipolarofilu kao što je opisao Olsson (*J. Org. Chem.* 53, 2468, 1988). Gore opisani postupci sinteze mogu se koristiti i za sintezu spojeva ovog izuma u kojima su Y derivati piridila ili pirimidila u formuli (1).

Shema 1

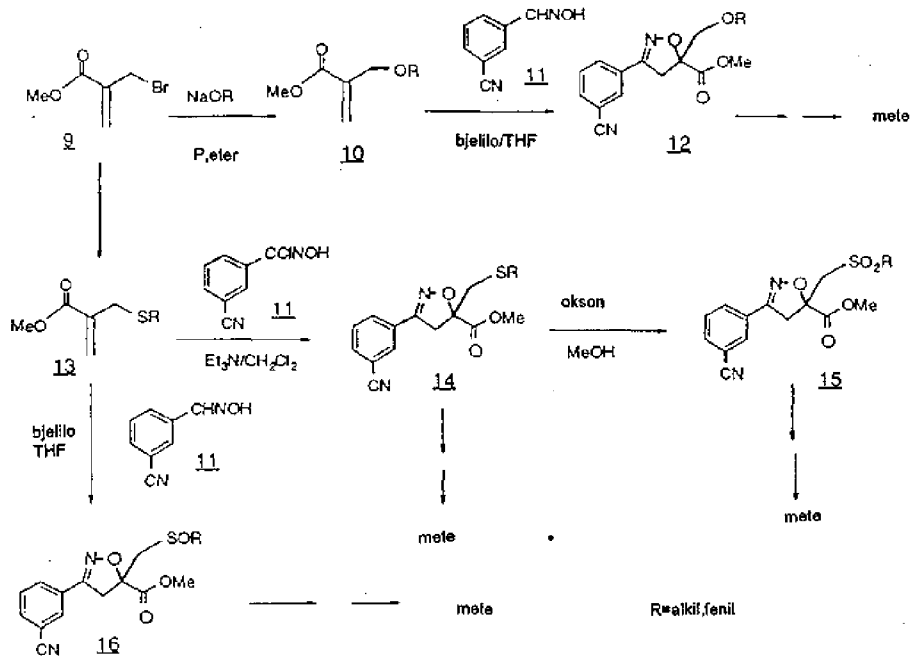


Shema 2

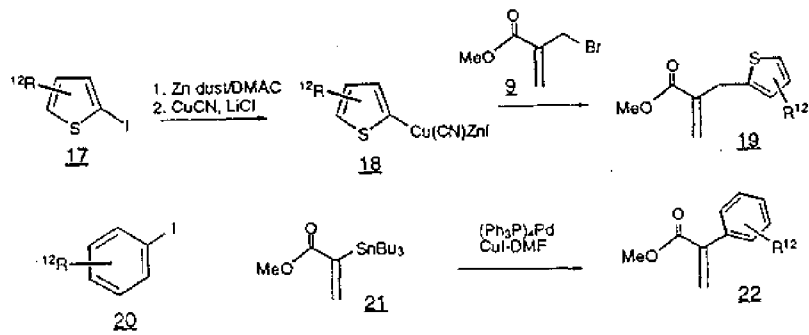


- Mnogi izoksazolinski spojevi ovog izuma mogu koristiti komercijalno dostupne supstituirane alkene kao početne tvari. Spojevi u kojima je R² kiselina ili amid se mogu pripraviti iz komercijalno dostupnih alken-estera ili alkenkih kiselina. Transformacije funkcionalnih skupina mogu se izvesti ili u fazi alkena ili nakon formiranja izoksazolinskog prstena. Spojevi u kojima je R² jednako O(CH₂)_nR, NH(CH₂)_nR, S(CH₂)_nR, gdje je R jednako R⁵ ili R¹⁰, mogu se pripraviti iz supstituiranog alil bromida. Primjer je prikazan u Shemi 3. Sulfoksidi i sulfoni se mogu pripraviti oksidacijom tio-spojeva (Shema 3). Spojevi u kojima su R² aromatski i heteroaromatski spojevi (R¹⁰) mogu se pripraviti reakcijom bromida ili jodida aromatskih i heteroaromatskih spojeva s alilom vinil bromida. C-vezani aromatski i heteroaromatski spojevi se mogu sintetizirati koristeći cinkove ili bakrene organometalne spojeve koje je prikazao Knockel (Tet. Lett. 31, 4413-4416, 1990), ili koristeći paladijem katalizirano vezanje s-stanil akrilata do aril jodida ili triflata koje je opisao Levin (Tet. Lett. 34, 6211-6214, 1993). Te reakcije su prikazane u Shemi 4. N-vezani heteroaromatski spojevi mogu se pripraviti alkilacijom heteroaromatskih spojeva s alil bromidima. Primjer je prikazan u Shemi 5. Spojevi u kojima je R² jednako COCO₂R ili COCONHR mogu se pripraviti prema postupku koji je opisao Iwanowicz (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2, 1607-1612, 1992).

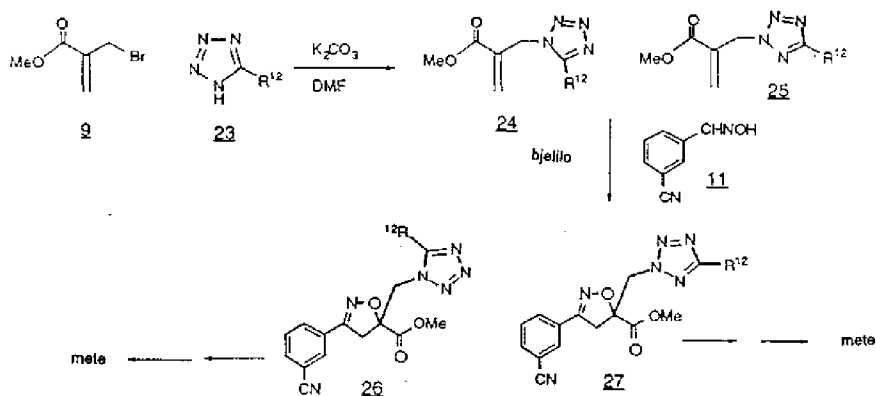
Shema 3



Shema 4

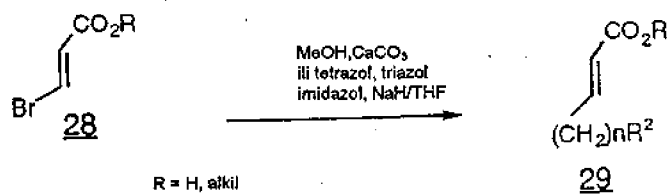


Shema 5

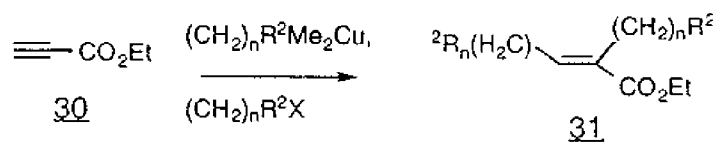


Odgovarajuće supstituirani krotonat ester može se upotrijebiti kao početna tvar za 4,5-disupstituirane izoksazoline. Krotonat esteri mogu se dobiti iz komercijalnih izvora ili se mogu dobiti iz etil-4-bromokrotonata reakcijama nukleofilnog razmjesta prikazanih u Shemi 6. Trisupstituirani olefini kao dipolarofili mogu se dobiti iz etilpropiolata kupratnom kemijom (Shema 7) prema postupku koji je opisao Deslongschamps (Synlett, 660, 1994).

Shema 6

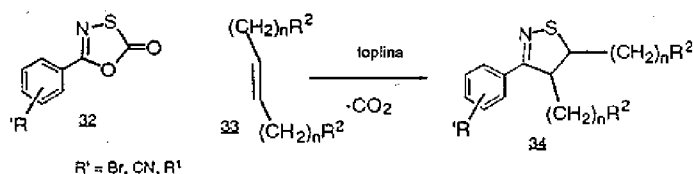


Shema 7



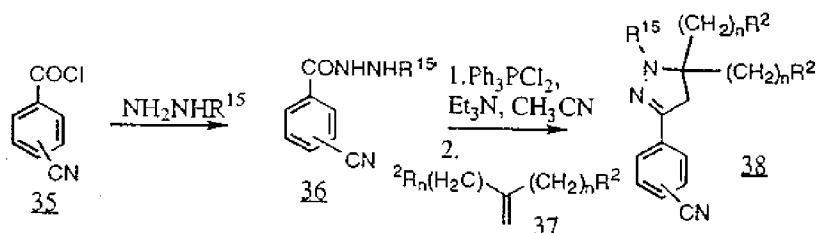
Izotiazolinski spojevi ovog izuma formule (I) mogu se pripraviti cikloadicijskom reakcijom nitril sulfida s olefinima (Howe, J. Org. Chem., 43, 3742, 1978) kao što je prikazano u Shemi 8. Nitril sulfid je nastao termolizom 5-supstituiranog 1,3,4-okstiazol-2-ona.

Shema 8

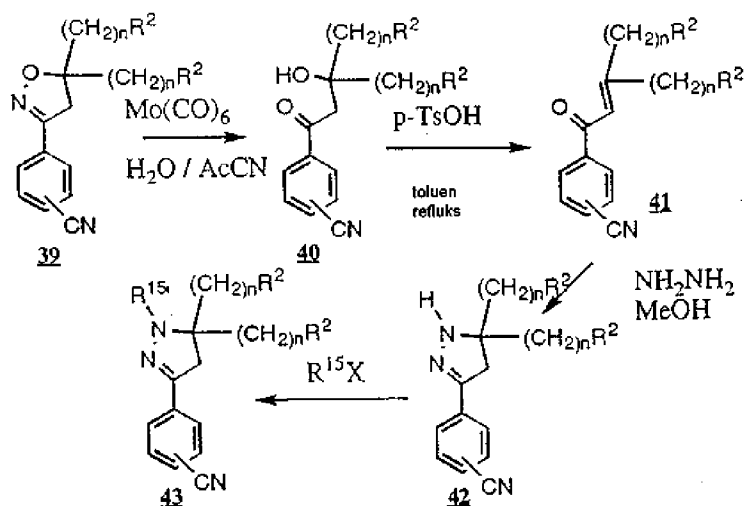


Pirazolinski spojevi ovog izuma formule (1) mogu se pripraviti postupkom koji su opisali Wahoff i Zahran (Synthesis, 876-879, 1987). Primjer sinteze je prikazan u Shemi 9. Hidrozin je spojen s acil kloridom. N-acilirani hidrozin reagira s diklorotriphenilfosforanom i trietilaminom. Nitrilimin nastao in situ podvrgava se 1,3-dipolarnoj cikloadicijskoj reakciji s odgovarajućim alkenom kako bi se dobio pirazolin. Pirazolini se također mogu pripraviti iz izoksazolina kao što je prikazano u Shemi 10. Izoksazolin koji reagira s molibden heksakarbonilom u uvjetima koje je opisao Baraldi (Synthesis, 276, 1987) daje b-hidroksiketon. Dehidracijom b-hidroksiketona s p-toluensulfonskom kiselinom dobiva se a,b-nezasićeni keton, koji je zatim tretiran s hidrazinom kako bi se dobio željeni pirazolin.

Shema 9



Shema 10



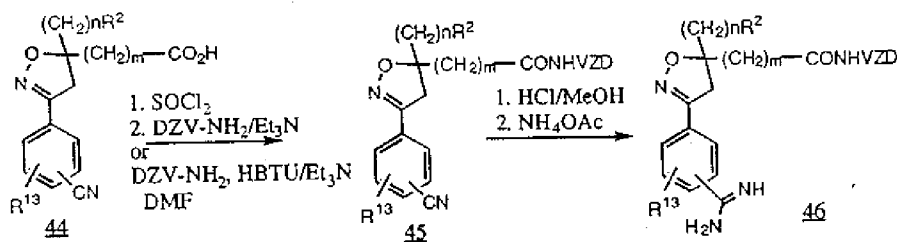
10

Spojevi ovog izuma u kojima je U u formuli (1) jednako CONH mogu se pripraviti koristeći supstituirane akrilate, vinil acetat, ili krotonat kao početne tvari. Prstenaste strukture jezgre se mogu sintetizirati kao što je gore opisano, a ester skupina se zatim spaja s odgovarajućim aminom pod standardnim uvjetima kako bi se dobile amidne veze. Nitril se zatim konvertira do amidina putem imidata ili tioimidata u standardnim uvjetima. Neki spojevi se pripremaju prema postupcima opisanim u još neriješenim US patentnim prijavama zajedničkog prijavitelja broj USSN 08/337920. Primjer tih spojeva prikazan je u Shemi 11. 3-supstituirane-izoksazolin-5-ilkarboksilne kiseline ili 3-supstituirane izoksazolin-5-iloctene kiseline mogu se prvo konvertirati do odgovarajućih amidina, a zatim protekcijom Boc-derivata ili CBZ-derivata. Zatim su spojeni s odgovarajućim aminima kao što je prikazano u Shemi 12. Spojevi ovog izuma u kojima je R¹ jednako NHCH(NR⁵) u formuli (1) mogu se pripraviti iz derivata amina reakcijom amina s etil formimidatom i N,N-dimetilpiridinom u refluksirajućem etanolu. Spojevi ovog izuma u kojima je R¹ jednako NHC(NR⁵)NR⁵R⁶ u formuli (1) mogu se pripraviti iz derivata amina reakcijom amina s formamidin sulfonskom kiselinom i N,N-dimetilpiridinom u refluksirajućem etanolu (Kim, i sur. Tet. Lett. 29, 3183, 1988), ili Boc-zaštićenim pirazol karboksamidinom u DMF (Bernatowicz i sur. Tet Lett. 34, 3389, 1993).

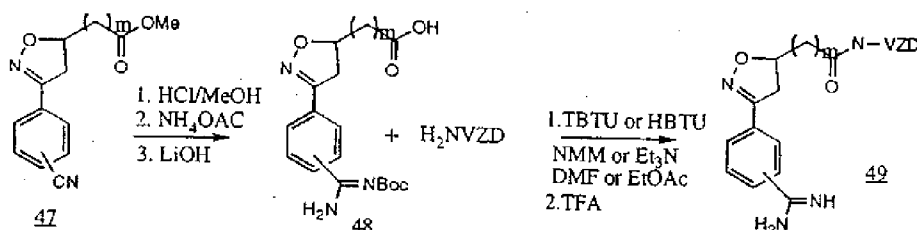
15

20

Shema 11



Shema 12



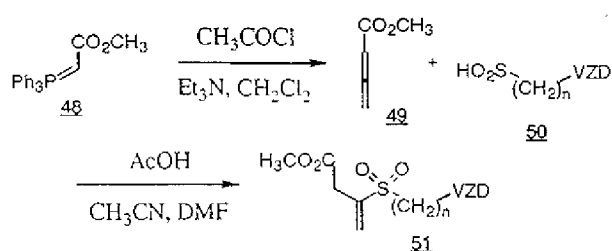
Derivati sulfona u kojima je U jednako $-SO_2(CH_2)_n-$ su pripremljeni kao što je prikazano u reakcijama iz Sheme 13.

5

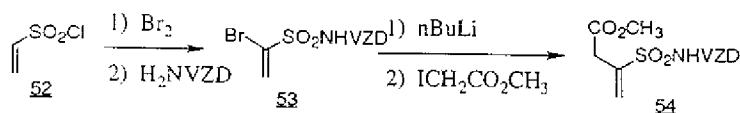
Metil(trifenilfosforaniliden)-acetat reagira s acetil kloridom kako bi se dobio željeni alen. Sulfinska kiselina, pripravljena iz hidrogen peroksidnom oksidacijom odgovarajućeg tiola, dodana je alenu kako bi se dobio željeni alken (Padwa, J. Org. Chem. 54, 4232, 1989). Ovaj alken se može koristiti u prije opisanim cikloadicijskim reakcijama. Derivati sulfonamida u kojima je U jednako $-SO_2-NH-$ su pripremljeni kako je prikazano u reakcijama iz Sheme 14. Vinil sulfonil klorid je bromiran, a zatim je reagirao s aminom (Barnett, Tet. Lett., 651, 1968). Zamjenom halogen-metalala i alkilacijom s jodoacetatom dobiva se željeni supstituirani vinil sulfonamid (Stetan, Chem. Ber., 122, 169, 1889) koji može biti upotrebljen u gore opisanim cikloadicijskim reakcijama.

10

Shema 13



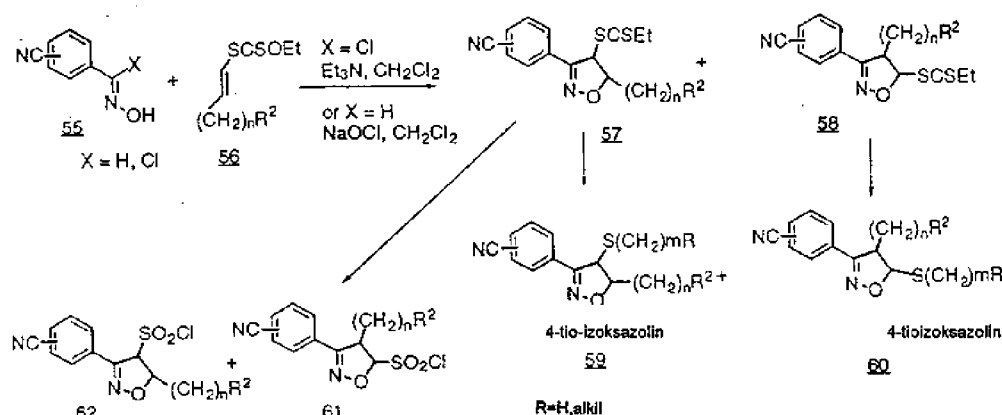
Shema 14



15

5 Izoksazolinski spojevi opće formule I u kojima je U tio, sulfonil, ili sulfonamid mogu se pripraviti prema postupku opisanom u Shemi 15. Izoksazolin tioksantat se može konvertirati do sulfonilklorida tretiranjem s klorom u ledenoj octenoj kiselini. Sulfonilklorid se zatim spaja s odgovarajućim aminom kako bi se dobio željeni sulfonamid. Tioksantat se može hidrolizirati s natrij hidroksidom u etanolu do tiola, nakon čega slijedi zatvaranje prijelaznog tiola s odgovarajućim benzilbromidom kako bi se dobio tioalkilfenilanalogue. Oksidacijom tio spoja s MCPBA ili oksonom dobiva se sulfoksid ili sulfon.

Shema 15

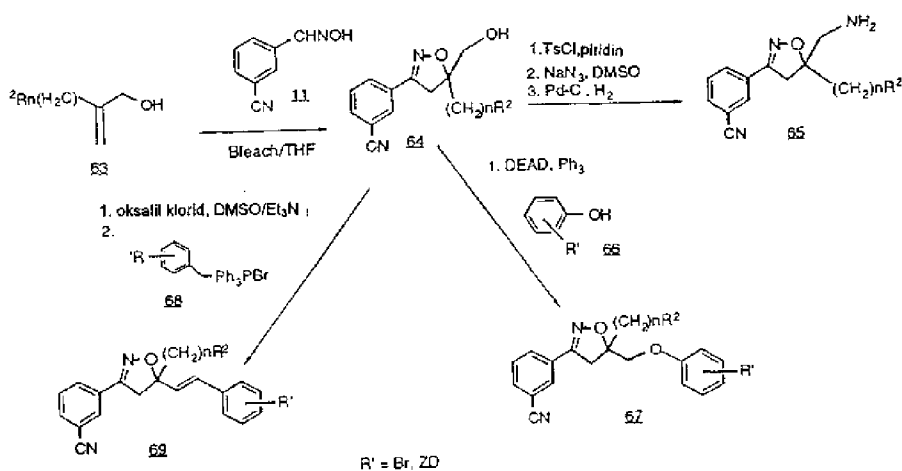


10

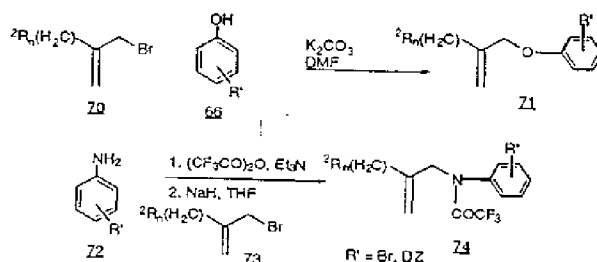
Spojevi ovog izuma u kojima je U alken, eter, -NHSO₂-, i -NHCO- mogu se pripraviti iz istih intermedijera koji su prikazani u Shemi 16. 5-hidroksimetilizoksazolin nastaje 1,3-dipolarnom cikloadicijom kako je gore opisano. Alkohol može biti oksidiran do odgovarajućeg aldehida, a zatim konvertiran Wittigovom reakcijom do alkenom vezanog spoja. Alkenom vezani spojevi se zatim mogu reducirati do odgovarajućih alkilom vezanih spojeva. Alkilom vezani spojevi se također mogu pripraviti koristeći cinkove i bakrene organometalne spojeve koje je opisao Knoeckel (Tet. Lett. 31. 4413-4416, 1990, vidi Shemu 4). 5-hidroksimetilna skupina može se konvertirati do azida, a zatim reducirati do odgovarajućeg amina. Ovaj prijelazni amin se zatim konvertira do spojeva s -NHSO₂-, i -NHCO- koristeći odgovarajući sulfonil ili acil klorid. 5-hidroksimetilizoksazolin se može konvertirati Mitsunobovom reakcijom do eterom vezanog spoja. Eterom i aminom vezani spojevi se također mogu pripremiti razmjешtanjem alil bromida prema prikazu u Shemi 17.

20

Shema 16



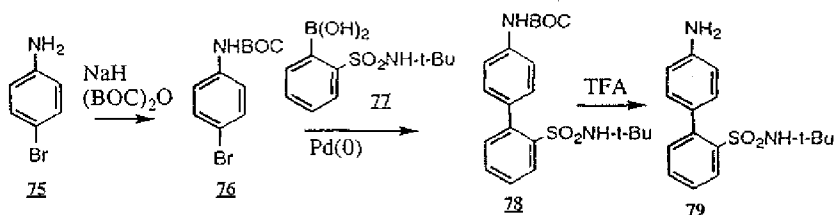
Shema 17



Spojevi ovog izuma u kojima je U jednako -CO- mogu se pripraviti padijem kataliziranim reakcijama vezanja organocinkovih reagensa s kiselim kloridima (Jackson, Synlett. 819-820, 1995 i Sato, Chem. Lett., 1135, 1981) ili organometalnim spojevima cinka i bakra koje je opisao Knochel (J. Org. Chem. 53, 5791-5793, 1988).

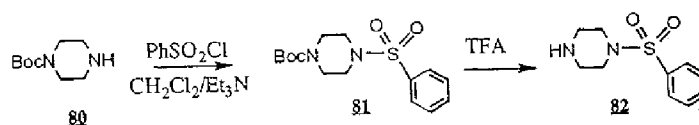
Spojevi ovog izuma u kojima Z nije prisutan mogu se pripraviti prema primjeru iz Sheme 18. 4-bromoanilin je zaštićen kao Boc-derivat, i zatim vezan na 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboroničnu kiselinu pod Suzuki uvjetima. 2-(t-butilamino)sulfonil-fenilboronična kiselina se priprema prema postupku koji je opisao Rivero (Bioorg. Med. Chem. Lett., 189, 1994). Deprotekcijom s TFA dobiva se aminobifenilni spoj. Aminobifenil se prvo spaja na jezgru prstenastih struktura kao što je gore opisano. Bromoanilin se prvo može vezati na jezgru prstenastih struktura kao što je opisano, a zatim podvrgnuti Suzuki reakciji kako bi se dobio željeni proizvod.

Shema 18

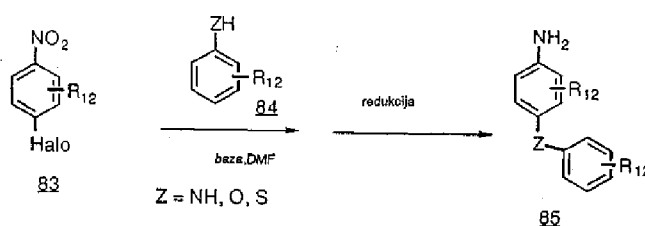


Spojevi ovog izuma u kojima je -Z- jednako -SO₂- su niže prikazani na primjeru derivata peperidina prikazanog u Shemi 19. Spojevi ovog izuma u kojima je -Z- jednako -NH-, -O- i -S- mogu se pripraviti prema postupcima opisanim u Shemi 20.

Shema 19

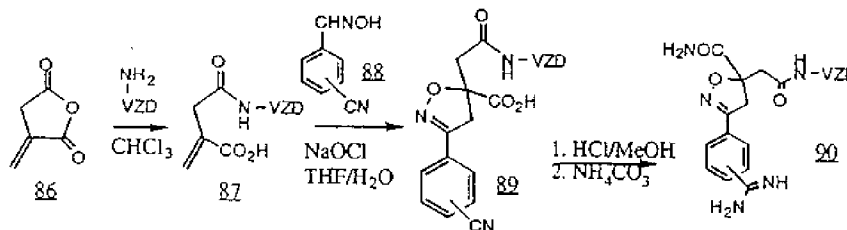


Shema 20



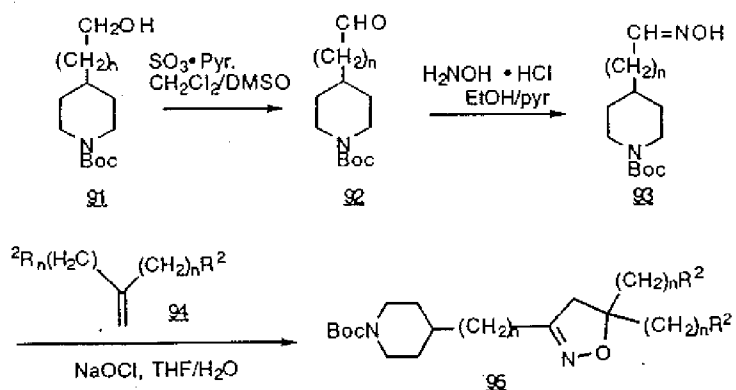
Neki spojevi ovog izuma se također mogu pripremiti kao što je prikazano u Shemi 21. Itakonski anhidrid reagira s odgovarajućim aminom kako bi se dobio 3-karboksi-3-butenamid. Benzaldehid oksim se oksidacijski klorira i dehidroklorira. Dobiveni nitrilni oksid zatim reagira s 3-karboksi-3-butenamidom kako bi se dobio 3,5,5-trisupstituirani izoksazolin koji je zatim konvertiran do konačnog benzamidina kao što je gore opisano.

Shema 21



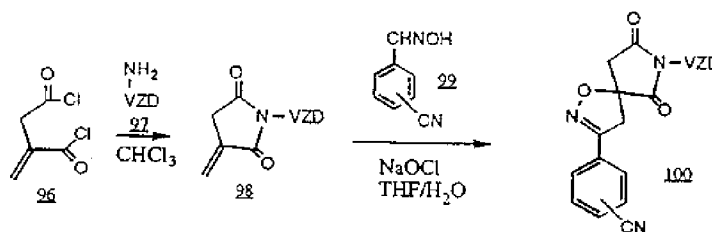
Spojevi ovog izuma u kojima je Y derivat piperidina u formuli (I) mogu se pripremiti iz piperidin alkohola koji su komercijalno dostupni ili se mogu pripremiti spajanjem 4-brompiridina i acilenskih alkohola odgovarajućih dužina, nakon čega slijedi redukcija. Piperidin alkohol se oksidira do odgovarajućeg aldehida pod standardnim uvjetima. Aldehid se konvertira do izoksazolina prema gore opisanim postupcima. Primjer takve konverzije je prikazan u Shemi 22 gdje je n = 0-3.

Shema 22

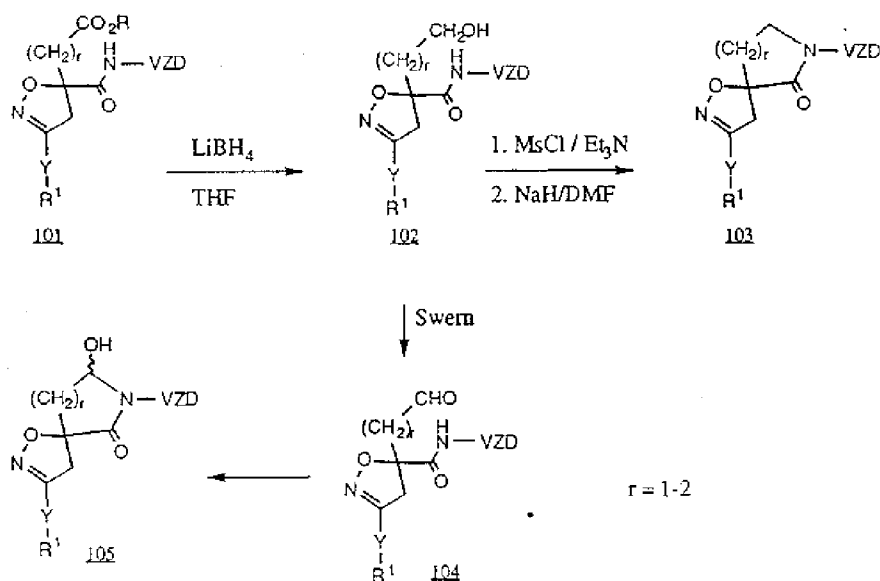


Neki spiro-spojevi ovog izuma u formuli (II) mogu se pripremiti kako je prikazano u Shemi 23. Itakonil klorid reagira s odgovarajućim aminom kako bi se dobio α -metilen-sukcinimid koji se zatim podvrgava 1,3-dipolarnoj cikloadiciji kako bi se dobio spiro-izoksazolin. Neki spiro-spojevi ovog izuma u formuli (II) mogu se pripremiti iz intermedijera estera ili kiseline. Primjer ove transformacije prikazan je u Shemi 23. Skupina estera ili kiseline iz Sheme 24 može se reducirati s LiBH_4 u THF ili s drugim reducirajućim agensima kako bi se dobio alkohol. Alkohol se zatim ciklizira uz pomoć prijelaznog mezilata kako bi se dobio željeni spiro-spoj. Alkohol se također može oksidirati u uvjetima Swernove oksidacije kako bi se dobio odgovarajući aldehid, koji može biti cikliziran kako bi se dobio spiro-spoj.

Shema 23



Shema 24



U ovom tekstu, pojam "spoj formule 1" ili "spojevi ovog izuma" uključuju farmaceutski prihvatljive soli i *prolijek* oblike spojeva formule 1.

5

"Prolijek" oblici označavaju bilo koje kovalentno vezane nosače koji otpuštaju aktivni roditeljski lijek prema formuli 1 *in vivo*, kada se takav prolijek daje sisavcu. Prolijek oblici spojeva formule 1 se pripremaju mijenjanjem funkcionalnih skupina prisutnih u spojevima na takav način da se modifikacije cijepaju na osnovne spojeve ili rutinskom manipulacijom ili *in vivo*. Prolijek oblici uključuju spojeve formule 1 u kojoj su hidroksilna, amino, sulfhidrilna ili karboksilna skupina vezane na bilo koju skupinu koja se, kada se lijek daje sisavcu, cijepa kako bi se dobila slobodna hidroksilna, amino, sulfhidrilna odnosno karboksilna skupina. Primjeri proljeka uključuju, ali nisu ograničeni na, acetatni, formalni i benzoatni derivati alkoholnih i amino funkcionalnih skupina u spojevima formule 1, i njima slične.

10

Farmaceutski prihvatljive soli spojeva formule 1 uključuju konvencionalne netoksične soli kvaternarnih amonijevih soli spojeva formule 1 nastalih, na primjer, iz netoksičnih anorganskih i organskih kiselina. Na primjer, takve konvencionalne netoksične soli uključuju one nastale iz anorganskih kiselina kao što su klorovodična, bromovodična, sumporna, sulfamska, fosforna, nitratna, i sličnih; i soli pripravljene iz organskih kiselina, kao što su octena, propionska, sukcinatna, glikolna, stearinska, mliječna, malna, vinska, limunska, askorbinska, pamoinska, maleinska, hidroksimaleinska, feniloctena, glutaminska, benzoična, salicilna, sulfanilna, 2-acetoksibenzoična, fumarna, toluensulfonska, metansulfonska, etan disulfonska, oksalna, izetionska, i slične.

15

Farmaceutski prihvatljive soli ovog izuma mogu se sintetizirati uobičajenim kemijskim metodama iz spojeva formule 1 koji sadrže lužnato ili kiselo područje. Općenito, soli se pripremaju reakcijom slobodne lužine ili kiseline sa stehiometrijskim količinama ili sa suviškom željene anorganske ili organske kiseline ili lužine iz koje nastaje sol, u odgovarajućem otapalu ili kombinaciji različitih otapala.

20

Farmaceutski prihvatljive soli kiselina formule 1 s odgovarajućom količinom lužine, kao što su alkalijski ili zemnoalkalijski metalni hidroksid kao na pr. natrij, kalij, litij, kalcij, ili magnezij ili organska lužina kao što je amin, npr. dibenziletildiamin, trietilamin, piperidin, piroolidin, benzilamin i slični, ili kvaternarni amonij hidroksid kao što je tetrametilamonijev hidroksid i sličnih.

25

Kao što je gore opisano, farmaceutski prihvatljive soli spojeva ovog izuma se mogu pripremiti reakcijom slobodnih kiselih ili lužnatih oblika ovih spojeva sa stehiometrijskom količinom odgovarajuće lužine ili kiseline, u vodi ili organskom otapalu, ili u njihovoj smjesi; općenito su poželjni bezvodni mediji kao što su eter, etil acetat, etanol, izopropanol, ili acetonitril. Popis odgovarajućih soli može se naći u Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. izdanje, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, str. 1418, čiji je opis uključen u tekst prema referenci.

30

Spojevi ovog izuma i njihovi pripravci se mogu bolje razumijeti iz niže navedenih primjera, koji ni na koji način ne ograničavaju ovaj izum. U navedenim primjerima, osim ako nije drugačije naznačeno, sve temperature su izražene u stupnjevima celzijusa, a dijelovi i postoci su težinski.

5

Primjer 1

3-amidinofenil-5-(4-amidinofenil)aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolin. sol bistrifluoroctene kiseline

10 Dio A. Priprava 3-cijanobenzaldehid oksima

3-cijanobenzaldehid (25.0 g, 0.19 mol) i hidroksiamin hidroklorid (16.6 g, 0.24 mol) pomiješani su sa 100 ml piridina i 100 ml etanola. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12h. Smjesa je koncentrirana do polovice volumena, a zatim je dodano 200 ml vode. Stvorio se bijeli precipitat. Filtriran je i osušen kako bi se dobilo 25.9 g oksima (93%). ¹HNMR (DMSO): δ 7.61 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 11.61 (s, 1H).

15

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi metil-izoksazolin-5-ilkarboksilne kiseline

3-cijanobenzaldehid oksim (26.9 g, 0.18 mol) i monometil ester itakonske kiseline (31.8 g, 0.22 mol) su pomiješani sa 600 ml THF. Toj smjesi je ukapano bjelilo (467 ml od 0.67 M vodene otopine) na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zatim miješana na sobnoj temperaturi pod Na tijekom 12 sat. THF je uklonjen in vacuo. Vodena smjesa je razrijeđena s vodenim NaOH, a zatim ekstrahirana s etil acetatom. Nakon uklanjanja preostalih organskih otapala iz vodene smjese, smjesi je dodana vodena otopina HCl. Nastao je bijeli precipitat koji je filtriran i osušen kako bi se dobilo 39.4 g željenog proizvoda (74%). ¹HNMR (DMSO): δ 3.12 (m, 2H); 3.63 (s, 3H); 3.66 (d, 1H); 3.95 (d, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.12 (s, 1H).

20

25

Dio C. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-(4-cijanofenil)aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi metil-izoksazolin-5-ilkarboksilna kiselina (1.00 g, 3.47 mmol), 4-cijanoanilina (0.41 g, 3.47 mmol), 4-cijanoanilin (0.41 g, 3.47 mmol), i (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronij tetrafluoroborat (TBTU) (1.11 g, 3.47 mmol) su promiješani s DMF (25 ml) i trietilaminom (2 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 48 h. Reakcijska smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana s etil acetatom. Kombirirana organska otopina je oprana s otopinom soli, osušena preko MgSO₄ i koncentrirana. Zatim je pročišćena kromatografijom (silika gel, 30-50% EtOAc u heksanu) kako bi se dobilo 0.33 g željenog proizvoda (24%). MS 406, (M+NH₄)⁺. ¹HNMR (CDCl₃): δ 3.06 (d, 1H); 3.32 (d, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.78 (q, 2H), 7.51-7.62 (m, 3H); 7.71 (d, 2H); 7.70 (s, 1H), 7.85 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

30

35

Dio D. Priprava 3-amidinofenil-5-(4-amidinofenil)-aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolina, sol bistrifluoro octene kiseline

40

3-(3-cijanofenil)-5-(4-cijanofenil)aminokarbonil-5-karbometoksimetil-izoksazolin (0.63 g, 1.62 mmol) je rastopljeno u 10 ml bezvodnog metanola i 30 ml CHCl₃. Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji, a HCl plin je upuhivan dok otopina nije postala zasićena. Reakcijska smjesa je zatvorena i ostavljena na 0°C tijekom 12 sati. Reakcijska smjesa je koncentrirana dok se nije osušila, a zatim je osušena pod vakuumom. Dobivena krutina je rastopljena u 20 ml bezvodnog metanola, te je dodan amonij acetat (0.77 g, 10 mmol). Reakcijska smjesa je zatvorena i miješana na sobnoj temperaturi tijekom 12 sati. Smjesa je koncentrirana i precipitirana s eterom. Precipitat je filtriran i pročišćen s HPLC (C18 reverzna faza), razrijeđen s 0.5% TFA u H₂O/CH₃CN kako bi se dobilo 0.20 g soli bisbenzamidin TFA (20%). MS 423.2, (M+H)⁺; 212.1, (M+2H)²⁺. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.20 (m, 2H); 3.58 (s, 3H); 3.70-4.02 (m, 2H); 7.65-8.09 (m, 8H); 9.04 (s, 2H); 9.18 (s; 2H), 9.30 (s, 1H); 9.40 (s, 2H); 10.49 (s, 1H).

45

50

Primjer 2

3-(3-amidinofenil)-5-[(2-naftilsulfonyl)amino]metil-izoksazolin sol trifluoroctene kiseline

55 Dio A. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-hidroksimetil-izoksazolina

3-cijanobenzaldehid oksim (27.57 g, 0.189 mol) i alii alkohol (21.95 g, 0.378 mol) su pomiješani sa 1000 ml THF. Reakcijska smjesa je ohlađena do 0°C. U gore navedenu smjesu je ukapano bjelilo (480 ml od 0.67M vodene otopine). Reakcijska smjesa je polagano zagrijavana do sobne temperature pod N₂ tijekom 12 sati. THF je uklonjen in vacuo. Vodena smjesa je ekstrahirana s etil acetatom. Kombinirani organski ekstrakti su tritirirani s dietil eterom. Stvoren je bijeli precipitat koji je filtriran i osušen kako bi se dobilo 20.78 g željenog proizvoda (54%). ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.16.3.56 (m, 5H), 4.74 (m, 1H), 4.98 (t, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H).

60

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-(4-metilfenilsulfoniloksi)metilizoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-hidroksimetilizoksazolin (1.0 g, 4.95 mmol) i p-toluensulfonil klorid (0.95 g, 4.98 mmol) su rastopljeni u 5 ml piridina i miješani na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12 sati. Nakon razrijeđivanja sa zasićenim vodenim natrij hidrogenkarbonatom, smjesa je ekstrahirana s etil acetatom. Ekstrahirani kombirani organski slojevi su ponovo ekstrahirani s vodom, osušeni s MgSO₄, a zatim je otapalo uklonjeno *in vacuo* kako bi se dobilo 1.53 g (87%) željenog spoja u obliku bijele krutine. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.15 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.55 (d, 1H).

Dio C. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-azidometil-izoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-(4-metilfenilsulfoniloksi)metilizoksazolin (1.00 g, 2.81 mmol) i natrij azid (0.55 g, 8.42 mmol) su rastopljeni u 10 ml DMSO i miješani na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 72 sata. Nakon razrijeđivanja s vodom, smjesa je ekstrahirana s etil acetatom, osušena s MgSO₄, a zatim je otapalo uklonjeno *in vacuo* kako bi se dobilo 0.64 g (100%) željenog proizvoda u obliku bijele krutine. ¹HNMR (CDCl₃): δ 3.24 (dd, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (m, 2H).

Dio D. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-aminometil-izoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-azidometilizoksazolin (0.64 g, 2.81 mmol) i 10%-tni paladij na ugljiku (0.10 g) su stavljani u 50 ml etanola i miješani na sobnoj temperaturi pod H₂ tijekom 4 sata. Reakcijska smjesa je filtrirana kroz celit, a otapalo je uklonjeno *in vacuo* kako bi se dobilo 0.57 g (100%) željenog spoja kao bijela krutina. ¹HNMR (CDCl₃): δ 2.90 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.95 (m, 2H).

Dio E. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-[(2-naftilsulfonil)amino]metilizoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-aminometilizoksazolin (0.56 g, 2.81 mmol) je rastopljen u 20 ml DMF, a zatim su dodani 2-naftanensulfonil klorid (0.68 g, 3.00 mmol) i piridin (0.48 ml, 6.2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12 sati. Nakon razrijeđivanja sa zasićenom otopinom natrij hidrogenkarbonata, smjesa je ekstrahirana s etil acetatom, osušena s MgSO₄, a otapalo je zatim uklonjeno *in vacuo*. Dobivena sirova smjesa je kromatografirana na silikagelu, razrijeđena s etil acetat/heksanom (1:3) kako bi se dobilo 0.30 g (27%) željenog spoja u obliku bijele krutine. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.03 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.83-8.08 (m, 5H), 8.12 (m, 3H).

Dio F. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[(2-naftilsulfonil)amino]metilizoksazolin sol trifluorooctene kiseline

3-(3-cijanofenil)-5-[(2-naftilsulfonil)amino]metilizoksazolin (0.30 g, 0.77 mmol) je rastopljen u 50 ml MeOH. Reakcijska smjesa je ohlađena u ledeno-solnoj kupelji (-5°C), a HCl plin je zatim upuhivan tijekom 2 sata. Smjesa je zatvorena, ostavljena da se ugrije do sobne temperature, i miješana tijekom 12 sati. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a dobivena krutina je osušena i korištena u slijedećoj fazi.

Gore nastali imidat stavljen je zajedno s amonij karbonatom (0.73 g, 7.6 mmol) u 50 ml metanola. Smjesa je zatvorena i miješana na sobnoj temperaturi tijekom 12 sati. Sirovi benzamidin je pročišćen uz pomoć HPLC (C18 reverzna faza), razrijeđen s 0.5% TFA u H₂O/CH₃CN kako bi se dobilo 0.03 g benzamidin TFA soli (9.5%). MS 409.3, (M+H)⁺. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.03 (t, 2H), 3.22-3.58 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.11-8.18 (m, 3H), 9.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Primjer 34-amidinofenil-[3-(3-amidinofenil)-5-karbometoksi-izoksazolin-5-il]acetamid, sol bistrifluorooctene kiseline

Dio A. Priprava N-4-cijanofenil 3-karboksi-3-butenamida

Itakonski anhidrid (1.00 g, 6.0 mmol) i 4-cijanoanilin (0.71 g, 6.0 mmol) su pomiješani s 25 ml CHCl₃. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 1/2 sata. Zatim je refluksirana tijekom 12 sati. Smjesa je ohlađena, a dobivena krutina je filtrirana i osušena (1.06 g, 92%). MS 248, (M+NH₄)⁺.

Primjer 43-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

Dio A. Priprava 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboronične kiseline

U otopinu 34.0 g (0.16 mol) benzen-N-(t-butilsulfonamida) u 500 ml THF pod N₂ je dodavano 160 ml (0.36 mol) 2.25M n-butillitija u heksanu tijekom 35 minuta, održavajući temperaturu između 0-2°C. Reakcijska smjesa je zagrijavana tijekom 1.5 h do sobne temperature, tijekom čega se stvorio gusti precipitat. Dodan je triizopropilborat (46 ml, 0.20 mol), održavajući temperaturu ispod 35°C. Nakon 1 sata, reakcijska smjesa je ohlađena, dodano je 1N HCl (260 ml), i smjesa je miješana 30 minuta. Nakon razrijeđivanja s 520 ml vode, smjesa je ekstrahirana s 3x400 ml etera. Kombinirani organski ekstrakti su ekstrahirani s 3x250 ml 1N NaOH. Vodenim ekstraktima dodano je 6N HCl do pH 1, a zatim su ekstrahirani s 3x250 ml etera. Ekstrakti etera su oprani s 250 ml otopine soli, osušeni preko MgSO₄, a otapala su uklonjena *in vacuo* kako bi se dobilo 45 g gustog ulja. Nakon dodavanja toluena (45 ml), smjesa je tresena 1 h na rotacijskom isparivaču. Stvorena je mala količina krutine, koja je korištena kako bi se induciralo djelomično stvrdnjavanje preostalog sirovog proizvoda. Dodano je još toluena (150 ml), i volumen smjese je upola smanjen *in vacuo*, održavajući temperaturu od 0-10°C. Dobiveni precipitat je sakupljen i opran s heksanom, osušen pod vakuumom kako bi se dobilo 24.6 g (60%) naslovnog spoja u obliku bijelih kristala, m.p. 118-119°C. ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.18 (s, 9H); 5.13 (s, 1H); 6.29 (br s, 2H); 7.53 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 8.00 (d, 1H).

Dio B. Priprava 2'-t-butilaminosulfonil-4-nitro-[1,1']-bifenila

Smjesa od 4.4 g (0.020 mol) 1-bromo-4-nitrobenzena i 5.14 g (0.020 mol) 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboronične kiseline, 1.16 g tetrakis(trifenilfosfin) paladija(O) (0.001 mol), 0.32 g tetrabutilamonij bromida (0.001 mol), i 20 ml 2M vodenog natrij karbonata refluksirana je sa 180 ml benzena pod N₂ tijekom 5.5 h. Nakon hlađenja smjesa je razrijeđena s metilen kloridom i vodom, dvije faze su odvojene i organska faza je oprana s vodom i otopinom soli, osušena preko MgSO₄ i koncentrirana. Dobivena krutina je rekristalizirana iz EtOAc/heksanu kako bi se dobilo 3.25 g željenog bifenila (49%). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.07 (s, 9H); 3.60 (br s, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.69 (d, 2H); 8.20 (d, 2H); 8.30 (d, 2H).

Dio C. Priprava 1-bromo-4-t-butoksikarbonilaminobenzena

U smjesu NaH (4.13, 0.14 mol) u THF je dodan 4-bromoanilin. Dobivena smjesa je refluksirana pod N₂ tijekom 1h. Zatim je ohlađena i dodan je di-t-butil dikarbonat (33 g, 0.15 mol). Nakon polusatnog miješanja dodano je još NaH (4.13 g, 0.14 mol) i reakcijska smjesa refluksirana pod N₂ tijekom noći. Ohlađena je i pažljivo ugašena s vodom. Smjesa je ekstrahirana s eterom. Kombinirana organska otopina je oprana sa zasićenim vodenim NH₄Cl i zasićenim vodenim NaHCO₃ osušena preko MgSO₄ i koncentrirana. Zatim je pročišćena kromatografijom na silikagelu, razrijeđena s heksanom kako bi se dobilo 27.2 g željenog proizvoda (80%). ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.52 (s, 9H); 6.48 (br s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.40 (d, 2H).

Dio D. Priprava 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenila

Postupak A:

Suspencija 3.00 g (0.009 mol) 2'-t-butilaminosulfonil-4-nitro-[1,1']-bifenila i 0,30 g 10% Pd/C u 90 ml metanola je miješana na sobnoj temperaturi pod H₂ (plin) (1 atm) 1/2 sata. Topivost početne tvari bila je jako slaba u metanolu, tako da je dodano 60 ml etil acetata i smjesa je miješana 4 sata. Reakcijska smjesa je filtrirana kroz celit i filtrat je koncentriran. Sirovi proizvod je rekristaliziran iz benzen/heksana kako bi se dobilo 2.32 g (85%) anilina. ¹HNMR (CDCl₃): δ 0.99 (s, 9H); 3.72 (br s, 1H); 3.83 (br s, 2H); 6.76 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.53 (t, 1H); 8.14 (d, 1H). MS m/e 305 (M+H)⁺.

Postupak B:

Smjesa 12.8 g (0.047 mol) 1-bromo-4-t-butoksikarbonilaminobenzena i 12.3 g (0.048 mol) 2-(t-butilamino)sulfonilfenilboronične kiseline, 3.0 g tetrakis(trifenilfosfin) paladija(O) (0.0026 mol), 0.80 g tetrabutilamonij bromida (0.0024 mol), i 13.8 g (0.10 mol, u 30 ml vode) kalij karbonata je refluksirana s 300 ml toluena pod N₂ tijekom 6 sati. Toluena je uklonjen *in vacuo*, a ostatak je rastopljen u metilen kloridu i vodi. Dvije faze su odvojene, a organska faza je oprana s vodom i otopinom soli, osušena preko MgSO₄ i koncentrirana. Sirovi proizvod je pročišćen kromatografijom na silikagelu, razrijeđen s EtOAc/heksanu (1:3) kako bi se dobilo 12.66 g željenog bifenila (67%).

Zaštićeni aminobifenil (2.80 g, 6.9 mmol) je miješan s 10 ml trifluorooctene kiseline i 20 ml metilen klorida na sobnoj temperaturi tijekom 2 h. Otapala su uklonjena *in vacuo*. Ostatak je rastopljen s metilen kloridom i precipitiran s heksanom kako bi se dobilo 1.20 g željenog proizvoda kao sol TFA. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (s, 9H); 6.80 (s, 1H); 7.20-7.68 (m, 8H); 8.03 (d, 1H).

Dio E. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi metil-izoksazolin-5-ilkarboksilna kiselina (0.50 g, 1.73 mmol) je refluksirana s 10 ml acetonitrila i 0.76 ml (10.4 mmol) tionil klorida 1 h pod N₂. Otapalo je uklonjeno in vacuo. Preostali tionil klorid je uklonjen dodavanjem toluena, a zatim isparavanjem dok se nije potpuno osušio. Dobivena krutina je rastopljena u 20 ml THF i 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenila, dodana je sol TFA (0.60 g, 1.40 mmol), a zatim trietilamin (1.5 ml, 10.4 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi i reakcija je završena za manje od 30 min. Smjesa je razrijeđena s etil acetatom, a zatim je otopina isprana s vodom i otopinom soli. Osušena je preko MgSO₄ i koncentrirana. Smjesa sirovog proizvoda je kromatografirana na silikagelu, razrijeđena s metilen klorid/etil acetatom (9:1) kako bi se dobilo 0.57 g željenog proizvoda (71%). MS 575.2, (M+H)⁺. ¹HNMR (CDCl₃): δ 0.95 (s, 9H); 3.03 (d, 1H); 3.27 (d, 1H); 3.60 (d, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.78 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.39-7.71 (m, 8H); 7.83 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.68 (s, 1H).

Dio F. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolina

3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolin (1.12 g, 1.95 mmol) je refluksiran s 25 ml trifluorooctene kiseline pod N₂ 1/2 sata. TFA je uklonjen *in vacuo*, a ostatak je rastopljen u metilen kloridu, a zatim je precipitiran s eterom kako bi se dobilo 1.0 g bijele krutine (99%). MS 519.2, (M+H)⁺. ¹HNMR (CDCl₃): δ 3.14 (d, 1H); 3.40 (d, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.85 (dd, 2H); 4.40 (br s, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.48-7.80 (m, 8H); 7.83 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.82 (s, 1H).

Dio G. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-N-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolina, sol trifluorooctene kiseline

3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolin (1.2 g, 1.93 mmol) je rastopljen u 90 ml CHCl₃ i 20 ml MeOH. Reakcijska smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji, HCl plin je upuhivan tijekom 30 minuta dok otopina nije postala zasićena. Smjesa je zatvorena i ostavljena na 0°C tijekom 12h. Smjesa je zatvorena i ostavljena na 0°C tijekom 12 sati. Otapala su uklonjena *in vacuo*, a dobivena krutina je osušena i korištena u sljedećoj fazi.

Gore nastali imidat je miješan s 0.92 g (12.0 mmol) amonij acetata i 30 ml metanola. Smjesa je zatvorena i miješana na sobnoj temperaturi 12 sati. Sirovi benzamidin je pročišćen HPLC (C18 reverzna faza), razrijeđen s 0.5% TFA u H₂O/CH₃CN kako bi se dobilo 0.47 g soli banzamidina TFA (37%). MS 536.4, (M+H)⁺. ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.20 (m, 2H); 3.48 (s, 3H); 3.70-4.01 (m, 2H); 7.20-7.32 (m, 4H); 7.52 (m, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 9.24 (s, 2H); 9.40 (s, 2H); 10.05 (s, 1H).

Primjer 5 i Primjer 6

3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]-metil]aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline (Pr. 5)

3-(3-amidinofenil)-7-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil[1-oksa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-6,8-dion, sol trifluorooctene kiseline (Pr. 6)

Dio A. Priprava 2'-t-butilaminosulfonil-4-aminometil-[1,1']-bifenila

2'-t-butilaminosulfonil-4-metil-[1,1']-bifenil (pripravljen prema istom postupku opisanom u dijelu B, primjera 1) (1.57 g, 5.18 mmol) je refluksiran s N-bromosukcinamidom (0.92 g, 5.18 mmol) i AIBN (0.10 g) u 50 ml CCl₄ tijekom 2 sata. Smjesa je ohlađena, a precipitat je isfiltriran. Filtrat je koncentriran do isprano bijele krutine. Dobivena krutina je rastopljena u 20 ml DMF i dodan je natrij azid (0.67 g, 10.3 mmol). Smjesa je zagrijavana do 100°C tijekom 6 sati pod N₂. Reakcijska smjesa je ohlađena i izlivena u vodu. Ekstrahirana je s EtOAc. Kombinirana organska otopina je isprana s otopinom soli i osušena preko MgSO₄. Koncentrirana je do bijele krutine. Dobivena krutina je pomiješana s 0.2 g Pd(OH), 0.5 ml koncentriranog HCl, i 100 ml MeOH. Smjesa je stavljena pod balon H₂ tijekom 5 sati. Dobivena smjesa je filtrirana kroz celit i isprana s MeOH. Filtrat je koncentriran i precipitiran s Et₂O kako bi se dobilo 1.32 g bijele krutine (72%). MS (DCI) 336 (M+NH₄)⁺, 319 (M+H)⁺.

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-metil]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolina

Ovaj spoj je pripravljen prema postupku opisanom u dijelu G primjera 4 koristeći 2'-t-butilaminosulfonil-4-aminometil-[1,1']-bifenil i 3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi metil-izoksazolin-5-ilkarboksilnu kiselinu kao početne tvari. MS (DCI) 606 (M+NH₄)⁺.

Dio C. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)-metil]amino karbon i 1-5-(karbometoksi metil) izoksazoli na, soli trifluorooctene kiseline (Pr. 5) i 3-(3-amidinofenil)- 7-(2'- aminosulfonil -[1,1']-bifenil-4-il)metil[1-oksa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-en-6,8-diona, soli trifluorooctene kiseline (Pr. 6)

5 3-(3-cijanofenil)-5-N-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-metil]aminokarbonil-5-karbometoksi metil-izoksazolin je podvrgnut Pinner-amidinskom reakcijskom protokolu opisanom u dijelu D primjera 1. Smjesa sirovog proizvoda se pročišćava HPLC (C18 reverzna faza), razrijeđuje s 0.5% TFA u HaO i CH₃CN kako bi se dobili spojevi iz Pr. 5 i Pr. 6 kao TFA soli. Pr. 5: MS (ESI) 518.4, (M+H)⁺. Pr. 6: MS (ESI) 550.4, (M+H)⁺.

10 **Primjer 7**

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilfenil-1-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

15 Dio A. Priprava 4-amidinofenilsulfona

Suspenziji 4-nitrodifenilsulfona (1.00 g, 3.80 mmol) i Pd-C (61.6 mg, 5%) u MeOH (50 ml) je dodano 3N vodenog HCl (1.30 ml, 3.90 mmol). Smjesa je stavljena pod H₂ na 50 psi tijekom 4 sata. Filtrirana je kroz celit i isprana s MeOH. Filtrat je koncentriran i precipitiran s eterom kako bi se dobilo 0.79 g blijedo narančaste krutine (77%). MS 234.1, (M+H)⁺.
20 ¹HNMR (DMSO-d₆): d 6.61 (d, 2H); 6.85 (br.s, 2H); 7.55 (m, 5H); 7.81 (d, 2H).

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-[(4-benzensulfonilfenil-1-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolina

Ovaj spoj je pripremljen prema postupku opisanom u dijelu C primjera 1 koristeći 3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi metil-izoksazolin-5-ilkarboksilnu kiselinu i 4-aminodifenilsulfon kao početne tvari. MS 504.2, (M+H)⁺. ¹HNMR (CDCl₃): d 3.02-3.34 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.78 (m, 2H); 7.48 (t, 3H); 7.52 (t, 1H); 7.75 (d, 3H); 7.90 (m, 6H); 8.78 (br.s, 1H).
25

Dio C. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilfenil-1-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolina, trifluorooctena kiselina

Ovaj spoj je pripremljen prema postupku opisanom u dijelu D primjera 1. MS 521.2, (M+H)⁺.

35 **Primjer 8**

3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

40 Dio A. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolina

1H-tetrazol (0.89 g, 14.0 mmol) i K₂CO₃ su pomiješani s 50 ml DMF. Dodan je metil 2-(bromometil)akrilat (2.5 g, 14.0 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12 sati. Smjesa je izlivena u vodu i ekstrahirana s EtOAc. Kombinirana organska otopina je isprana s otopinom soli, osušena preko MgSO₄, i koncentrirana kako bi se dobilo 1.63 g metil 2-(tetrazolmetil)akrilata. Ova smjesa sirovog proizvoda je pomiješana s 3-cijanobenzaldehid oksimom pripremljenim prema postupku opisanom u primjeru 1 (1.42 g, 9.69 mmol) i THF (50 ml). Gore navedenoj smjesi je ukapano bjelilo (25 ml od 0.67M otopine). Dobivena smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 3 h. THF je uklonjen. Smjesa je razrijeđena s vodom s vodom i ekstrahirana s EtOAc. Kombinirana organska otopina je oprana s otopinom soli, osušena preko MgSO₄, i koncentrirana. Zatim je pročišćena kromatografijom (silikagel, 5-15% EtOAc u CH₂Cl₂) do 1.61 g željenog proizvoda i 0.50 g regioizomera 3-(3-cijanofenil)- 5-karbometoksi- 5- (tetrazol -2-il) metil-izoksazolina. ¹HNMR (DMSO-d₆): 63.78 (s, 3H); 3.80-4.10 (q, 2H); 5.09-5.20 (q, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.07 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). MS (ES⁺) 313.1 (M+H)⁺.
45
50

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-karboksilne kiseline-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolina

55 3-(3-cijanofenil)-5-karbometoksi-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin (1.60 g, 5.12 mmol) pomiješan je sa 75 ml THF. Dodan je LiOH (12 ml od 0.5 M vodene otopine). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ 1 sat. THF je uklonjen. Smjesa je razrijeđena s vodom i dodana je koncentrirani HCl. Ekstrahirana je s EtOAc. Kombinirana organska otopina je oprana s otopinom soli, osušena preko MgSCu, i koncentrirana do bijele krutine (1.54 g). ¹HNMR (DMSO-d₆): 53.70-4.02 (q, 2H); 5.02-5.18 (q, 2H); 7.67 (t, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 9.42 (s, 1H). MS(ES⁺) 299 (M+H)⁺.
60

Dio C. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il] aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il) metil-izoksazolin

(3-(3-cijanofenil)-5-karboksilna kislina-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin (0.55 g, 1.84 mmol) je refluksirana s CH₃CN (20 ml) i SOCl₂ (1.34 ml, 18.4 mmol) pod N₂ jedan sat. Otapalo je uklonjeno. Ostatak SOCl₂ je uklonjen rastapanjem u toluenu, zatim je otapalo uklonjeno do potpune suhoće. Dobivena krutina je rastopljena u CH₂Cl₂ (20 ml). Dodan je 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenil, pripremljen kao što je opisano u primjeru 4 (0.28 g, 0.92 mmol), a zatim je dodan Et₃N (1.5 ml, 18.4 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ 1/2 sata. Razrijeđena je s CH₂Cl₂ i oprana je s vodom i otopinom soli. Osušena je preko MgSO₄ i koncentrirana. Željeni proizvod je pročišćen kromatografijom (silikagel, 20% EtOAc u CH₂Cl₂) kako bi se dobilo 0.59 g prljavo bijele krutine. ¹HNMR (DMSO-d₆): 5.1.01 (s, 9H); 3.90-4.10 (q, 2H); 5.08-5.16 (q, 2H); 6.70 (s, 1H); 7.24-7.38 (m, 3H); 7.50-7.77 (m, 5H); 7.98-8.03 (m, 3H); 8.12 (s, 1H); 9.42 (s, 1H). MS (ES⁺) 585,2 (M+H)⁺.

Dio D. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin, sol trifluoro octene kiseline

3-(3-cijanofenil)-5-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin (0.41 g, 0.70 mmol) je rastopljen u bezvodnom CHCl₃ (20 ml) i bezvodni CH₃OH (5 ml). HCl je upuhivan dok otopina nije postala zasićena (otprilike 15 min). Reakcijska smjesa je zatvorena i stavljena u hladnjak 12 sati. Otapala su uklonjena. Dobivena krutina je osušena u vakuumu. Gore nastali imidat je rastopljen u 20 ml bezvodnog CH₃OH. Dodani amonij acetat (0.55 g, 7.0 mmol). Smjesa je zatvorena i miješana na sobnoj temperaturi tijekom 12 sati. Otapalo je uklonjeno. Krutina je rastopljena u CH₃CN/H₂O/TFA, i pročišćena na HPLC reverzne faze (C₁₈ kolona reverzne faze, 0.5% TFA u H₂O/CH₃CN) kako bi se dobila željena TFA sol (0.15 g). ¹HNMR (DMSO-d₆): 63.89-4.16 (q, 2H); 5.13-5.31 (q, 2H); 7.22-7.48 (m, 5H); 7.52-7.78 (m, 5H); 7.91 (d, 1H); 8.00-8.08 (m, 3H); 9.12 (s, 2H); 9.41 (s, 2H); 9.43 (s, 1H). MS(ES⁺) 546.3 (M + H)⁺.

Primjer 9

3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)oksimetil-5-etoksimetil-izoksazolin, sol trifluoro octene kiseline

Dio A. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-etoksimetil-5-(4-bromofenoksi)metil-izoksazolin

Natrij hidrid (0.74 g od 60% uljne disperzije, 18.4 mmol) je opran s Petrolij eterom i zatim suspendiran u 50 ml THF. Toj smjesi je dodan 4-bromofenol (2.89 g, 16.7 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 15 min, a zatim je dodan metil 2-(bromometil)akrilat (2.99 g, 16.7 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12 sati. Reakcija je ugašena s etanolom i uklonjena su otapala. Dobivena tvar je rastopljena u EtOAc i oprana s vodom i otopinom soli.

Osušena je preko MgSO₄ i koncentrirana do 3.93 g metil 2-[(4-bromofenoksi)metil]akrilat.

Metil 2-[(4-bromofenoksi)metil]akrilat (2.01 g, 7.4 mmol) je rastopljen u 50 ml THF. Smjesa je ohlađena na -78°C pod N₂, a zatim je dodan DIDAL-H (12.3 ml, 18.5 mmol). Smjesa je miješana 1 h pri -78°C i 1 h pri -20°C, a zatim je pažljivo ugašena s etanolom, a otapala su uklonjena. Dobivena tvar je rastopljena u EtOAc i isprana s vodom i otopinom soli. Osušena je preko MgSO₄ i koncentrirana. Kromatografijom na koloni silikagela (4:1 heksan/EtOAc) dobiveno je 0.21 g odgovarajućeg alkohola.

Natrij hidrid (0.11 g od 60% uljne disperzije, 4.4 mmol) je ispran s Petrolij eterom, a zatim je suspendiran u 30 ml THF. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 15 min, i dodan je etil jodid (0.62 g, 4.0 mmol). Smjesa je refluksirana pod N₂ tijekom 12 sati. Reakcija je ugašena s etanolom i uklonjena su otapala. Dobivena tvar je rastopljena u EtOAc i isprana s vodom i otopinom soli. Osušena je preko MgSO₄, koncentrirana, kromatografirana na silikagelu (4:1 heksan/EtOAc) kako bi *ZB* dobilo 0.38 g 2-[(4-bromofenoksi)metil]-2-(etoksimetil)alken.

2-[(4-bromofenoksi)metil]-2-(etoksimetil)alken (0.38 g, 1.4 mmol) i 3-cijanobenzaldehid oksim pripremljen prema primjeru 1 (0.21 g, 1.4 mmol) su rastopljeni u THF (10 ml). Ukapano je Clorox bjelilo (3.6 ml od 0.67M). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi pod N₂ tijekom 12 h. Razrijeđena je s EtOAc i oprana s otopinom soli. Organska smjesa je osušena preko MgSO₄, koncentrirana i rekristalizirana iz EtOAc/heksana kako bi se dobilo 0.48 g 3-(3-cijanofenil)-5-etoksimetil-5-(4-bromofenoksi)metil-izoksazolin.

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-5-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]oksimetil-5-etoksimetil-izoksazolin

Pomiješani su 3-(3-cijanofenil)-5-etoksimetil-5-(4-bromofenoksi)metil-izoksazolin (0.48 g, 1.15 mmol), 2-(t-butilaminosulfonil)fenil boronična kislina kao što je opisano u primjeru 4 (0.38 g, 1.49 mmol), tetrabutil amonij bromid (0.062 g, 0.054 mmol), natrij karbonat (0.36 g, 3.4 mmol), voda (3.0 ml) i benzen (50 ml). Dušični plin je upuhivan kroz smjesu tijekom 5 minuta, a zatim je dodan tetrakis(trifenilfosfin)paladij. Smjesa je refluksirana pod N₂ tijekom 12 sati.

Otapala su uklonjena. Dobivena tvar je rastopljena u EtOAc i isprana s vodom i otopinom soli. Osušena je preko MgSO₄, koncentrirana, kromatografirana na silikagelu (3:1 heksan/EtOAc) kako bi se dobilo 0.18 g željenog proizvoda. ¹HNMR (DMSO-d₆): 61.00 (s, 9H); 1.21 (t, 3H); 3.43 (m, 2H); 3.73-3.80 (m, 5H); 4.20 (m, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.46-7.58 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 7.98 (m, 2H); 8.15 (d, 1H).

5

Dio C. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]oksimetil-5-etoksimetil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

10

3-(3-cijanofenil)-5-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il]oksimetil-5-etoksimetil-izoksazolin (0.18 g, 0.32 mmol) je rastopljen u 50 ml bezvodnog metanola. Ohlađen je na -20°C, a HCl plin je upuhivan dok otopina nije postala zasićena. Smjesa je zatvorena i ostavljena da stoji na 0°C 12h. Otapalo je uklonjeno, a krutina je osušena u vakuumu. Dobivena krutina je rastopljena u 50 ml bezvodnog metanola, a zatim je dodan amonij karbonat (0.15 g, 1.6 mmol).

15

Smjesa je miješana 48 sati. Otapalo je uklonjeno. Krutina je pročišćena na HPLC reverzne faze (C₁₈ kolona reverzne faze, 0.5% TFA u H₂O/CH₃CN) kako bi se dobilo 0.13 g željene TFA soli (0.15 g). ¹HNMR (DMSO-d₆): 61.09 (s, 3H); 3.40-3.58 (m, 4H); 3.68 (q, 2H); 4.17 (q, 2H); 6.93 (d, 2H); 7.15 (s, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.46-7.59 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.82-8.10 (m, 3H); 9.30 (s, 2H); 9.39 (s, 2H). MS(ES⁺) 509.4 (M+H)⁺.

Primjer 10 i Primjer 11

20

3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline
3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-4-metil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

25

Dio A. Priprava 3-(3-cijanofenil-5-karbometoksi-4-metil-izoksazolina i 3-(3-cijanofenil)-4-karbometoksi-5 -metil-izoksazolina

30

U otopinu diklorometana (100 ml) 3-cijanofenil-oksiminoklorida (2.30 g, 13.65 mmol) i metil krotonata (1.71 g, 17.05 mmol) je ukapavan tijekom 0.5 h trietilamin (1.39 g, 13.65 mmol) u diklorometanu (5 ml). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 12 sati. Zatim je koncentrirana do viskozno ulja. Kromatografijom (silikagel, heksan : etil acetat 8:2) dobiven je željeni 4-metilkarboksilat-izoksazolin (0.82 g, 25% prinosa) u obliku bezbojnog ulja. ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.47 (d, J = 9Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09 (d, J = 4.2Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.68 (d, J = 7.8HZ, 2H), 7.94 (d, J = 8Hz, 2H). MS(ESI) 245, (M+H)⁺. 5-metilkarboksilat izoksazolin je također dobiven (0.53 g, 16% prinosa) kao bezbojno ulje.

35

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.42 (d, J = 8.5Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.70 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.9Hz, 2H). MS(ESI) 245, (M+H)⁺.

Dio B. Priprava 3-(3-cijanofenil)-4-karboksilna kiselina-5-metil-izoksazolina

40

4-izoksazolin ester je pažljivo hidroliziran (LiOH, 1 ek.) u THF:vodi (4:1, 20 ml) do karboksilne kiseline (0.75 g, 97% prinosa). ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.50 (d, J = 8Hz, 3H), 4.07 (d, J = 7Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.68 (d, J = 8Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8Hz, 2H). MS(ESI) 231 (M + H)⁺.

45

Dio C. Priprava 3-(3-cijanofenil)-4-(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolina

50

Kiselina iz dijela C se tretira s oksalil kloridom (1ek) u diklorometanu, a zatim slijedi adicija kapljice DMF. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 1.5 h, a zatim je koncentrirana do žutog ulja. Ono je zatim ponovno rastopljeno u diklorometanu, nakon čega je slijedilo tretiranje s 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenil pripremljen kao što je opisano u Primjeru 4 (1ek) i trietil amin (3 ek). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Zatim je izlivena u vodu (100 ml) i ekstrahirana s etil acetatom (2x100 ml). Isprana je s otopinom soli (50 ml) i osušena (magnezij sulfat). Isparavanjem otapala dobiven je sirovi amid koji je pročišćen (kromatografijom na koloni silikagela, CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) kako bi se dobilo 0.35 g (20% prinosa) bezbojnog ulja. ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.01 (s, 9H), 1.52 (d, J = 6.5Hz, 3H), 3.70 (s, 1H), 4.18 (d, J = 5.4Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 3 i 8Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 7H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.03 (ds, 2H), 8.17 (sd, 2H). MS(DCI-NH₃) 478.3 (M+H)⁺.

55

Dio D. Priprava 3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolin

60

Nitril dobiven u Dijelu D je podvrgnut ranije opisanom Pinner-amidinskom reakcijskom protokolu kako bi se dobilo 0.15 g (bezbojnih kristala) željenog benzamidinskog spoja nakon pročišćavanja HPLC obrnute faze. ¹HNMR (DMSO d₆) δ 1.44 (d, J = 7.5Hz, 3H), 4.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.8 i 7.9Hz, 1H), 9.10 (bs, 2H), 9.44 (bs, 2H), 10.30 (s, 1H). MS (ESI) 478.3, (M+H)⁺.

Dio E. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil-4-metil-izoksazolin

Ovaj spoj je dobiven prema gore opisanom postupku koristeći 3-(3-cijanofenil)-4-karboksimetil-5-metil-izoksazolin kao početnu tvar. ¹HNMR (DMSO d₆) δ 1.38 (d, J = 7.7Hz, 3H), 4.31 (m, 1H), 5.08 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.69-7.70 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8Hz, 1H), 8.10 (ds, 2H), 9.20 (bs, 2H), 9.40 (bs, 2H), 10.3 (s, 1H). MS(ESI) 478.4, (M+H)⁺.

Primjer 12

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-(2'-nitrofenoksi)fenil-1-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolin, sol trifluorooctene kiseline

Dio A. Priprava 4-(2'-nitrofenoksi)anilina

Miješanoj DMF (10 ml) otopini p-aminofenola (0.89 g, 8.16 mmol) je dodan bezvodni kalij karbonat (6.76 g, 48.96 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1h, a zatim je dodan 2-fluoronitrobenzen (1.152 g, 8.16 mmol). Crvenkasto smeđa otopina je refluksirana 24 h. Reakcijska smjesa je ohlađena, a zatim ugašena s vodom (200 ml). Ekstrahirana je s EtOAc, isprana s otopinom soli (50 ml), i osušena s magnezij sulfatom. Isparavanjem otapala dobivena je sirova tvar koja je pročišćena kromatografijom na koloni (silikagel 9:1, heksan:etil acetat) do bezbojnog ulja 1.10 g (58% prinosa); ¹HNMR (CDCl₃) 63.60 (bs, 2H), 6.65 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) 248 (M+NH₄, 100).

Dio B. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-[(4-(2'-nitrofenoksi)fenil-1-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolina.

3-(3-cijanofenil)-5-karboksilna kiselina 5-metil-izoksazolin pripremljen prema gore opisanim postupcima spojen je s 4-(2-nitrofenoksi)anilinom iz dijela A kao što je ranije opisano. Dobiveni proizvod je podvrgnut standardnoj Pinnerovoj reakciji kako bi se dobio željeni amidin. ¹HNMR (DMSO d₆) δ 7.74 (s, 3H), 3.48 (d, J = 19Hz, 1H), 4.04 (d, J = 19Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.5 i 8Hz, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.64-7.77 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.03 (t, 3H), 9.20 (bs, 2H), 9.41 (bs, 2H), 10.2 (s, 1H). MS(ESI) 460.2, (M+H, 100).

Primjer 13

3-(3-amidinofenil)-5-(3-[(NN-etil(pirid-2-il-metil)aminofenil-1-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolin, sol trifluoro octene kiseline

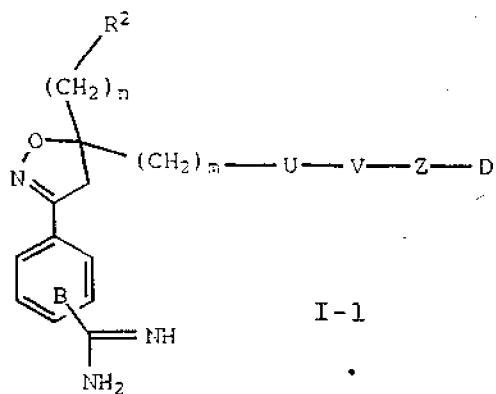
Dio A. Priprava 3-TNN-etil(pirid-2-il-metimanilina

Naslovni spoj je pripremljen u tri faze putem sekvencijske reduktivne aminacije 3-nitroanilina s 2-piridin karboksaldehidom i acetaldehidom s natrij cijanoborohidridom u metanolu, nakon čega je slijedila katalitička (Pd/C) hidrogenacija u 29% ukupnog prinosa. ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H), 3.60 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.05-7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.60 (d, 1H). MS(ESI) 258, (M+H, 100).

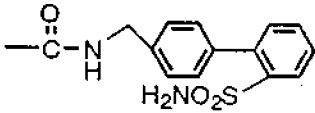
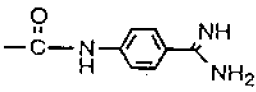
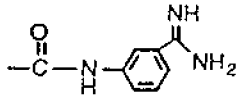
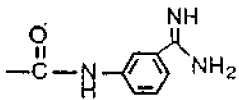
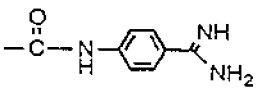
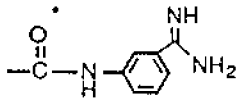
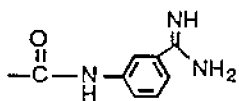
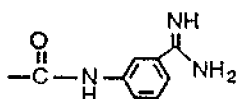
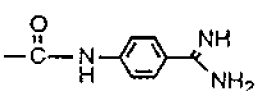
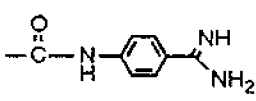
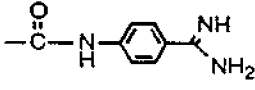
Dio B. Priprava 3-(3-amidinofenil)-5-(3-[(NN-etil(pirid-2-il-metil)aminofenil]-1-il)aminokarbonil-5-metil-izoksazolina, sol trifluoro octene kiseline

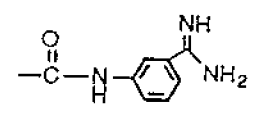
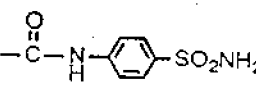
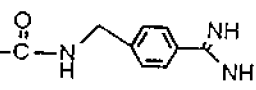
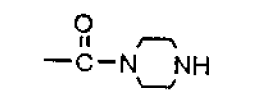
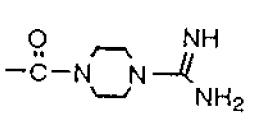
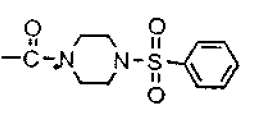
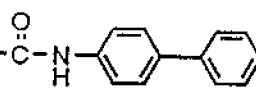
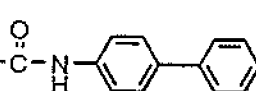
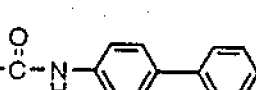
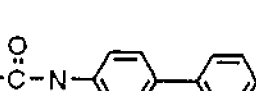
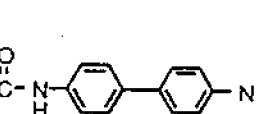
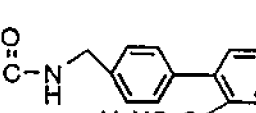
3-(3-cijanofenil)-5-karboksilna kiselina-5-metil-izoksazolin pripremljen prema ranije opisanim postupcima spojen je s 3-[(NN-etil(pirid-2-il-metil)anilinom iz dijela A kao što je ranije opisano. Dobiveni proizvod je podvrgnut standardnoj Pinnerovoj reakciji kako bi se dobio željeni amidin. ¹HNMR (DMSO d₆) δ 1.12 (t, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.40-3.49 (dm, J=19.6Hz, 3H), 4.00 (d, J = 19.6Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.34 (dd, J = 2.5 i 8Hz, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.04 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.05 (ds, 2H), 8.58 (d, J = 4.4Hz, 1H), 9.06 (bs, 2H), 9.40 (bs, 2H), 9.80 (s, 1H). Maseni spektar visoke rezolucije izračunat za C₂₆H₂₉N₆O₂ 457.235199, pronađeno 457.233965.

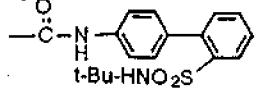
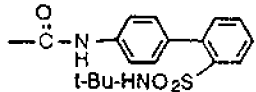
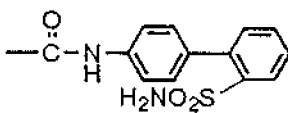
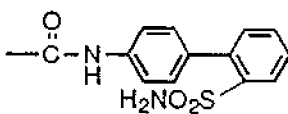
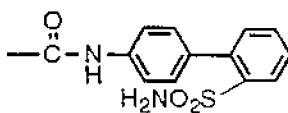
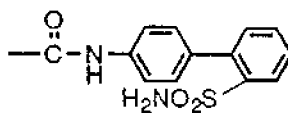
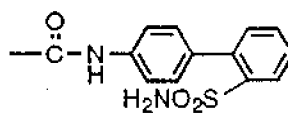
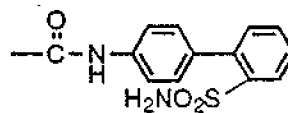
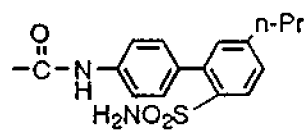
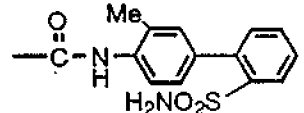
Spojevi iz tabela od 1-6 su pripremljeni prema postupcima iz primjera od 1-13. Spojevi iz tabela od 1-6, koji imaju nesimetrične center su racemati, ukoliko nije drugačije naznačeno s (+) ili (-) u stupcu označenom s o.r. (za optičku rotaciju) u tabeli 2.

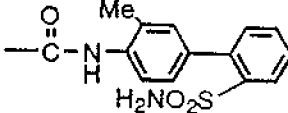
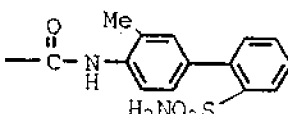
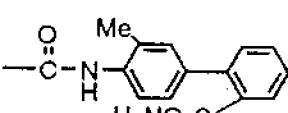
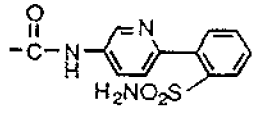
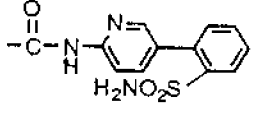
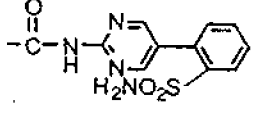
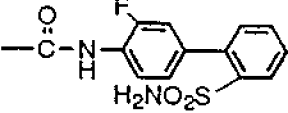
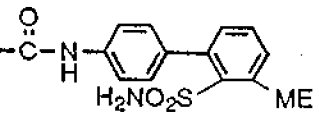
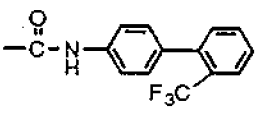
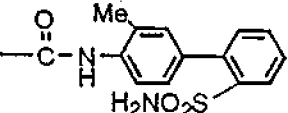
Tabela 1

PR#	B	m	(CH ₂) _n R ²	-U-V-Z-D-	MS (M+H) ⁺
14	p	1	H		462
15	p	1	H		456
16	p	1	H		399.0
17	p	1	H		478.3
18	p	1	H		534.3

19	<i>p</i>	1	H		492.0
20	<i>p</i>	1	H		365.2
21	<i>p</i>	1	H		365.3
22	<i>m</i>	1	H		365.3
23	<i>m</i>	1	H		365.3
24	<i>p</i>	1	CONH ₂		408.2
25	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		423.3
26	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ H		409.2
27	<i>m</i>	0	H		351.3
28	<i>m</i>	0	CH ₂ CONHCH ₂ CO ₂ Me		480.5
29	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ H		409.2

30	<i>p</i>	0	CO ₂ Me		423.3
31	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		460.3
32	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		219.2 (M+2H) ²⁺
33	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		374.2
34	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		416.4
359	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		514.3
36	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		457.4
37	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ H		443.4
38	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH ₂		442.4
39	<i>m</i>	0	CH ₂ CH ₂ OH		429.3
40	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		236.8 (M+2H) ²⁺
41	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH ₂		535.4

42	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		592.5
43	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH ₂		577.5
44	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ H		522.4
45	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH ₂		521.4
46	<i>m</i>	0	CH ₂ CH ₂ OH		508.2
47	<i>m</i>	0	CH ₂ CH ₂ OMe		
48	<i>m</i>	0	CH ₂ CONHCH ₂ CO ₂ Me		593.3
49	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ - 4-imidazol		308.2 (M+2H) ²⁺
50	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		578.3
51	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		550.3

52	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ H		536.5
53	<i>m</i>	0	CH ₂ CONH ₂		535.3
54	<i>m</i>	0	CH ₂ CONHCH ₂ CO ₂ Me		607.3
55	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		537.2
56	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		537.2
57	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		538.2
58	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		554.2
59	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		
60	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		525.3
61	<i>m</i>	0	CH=CHCO ₂ Me		562.3

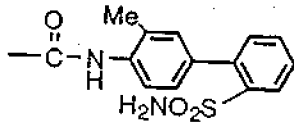
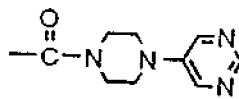
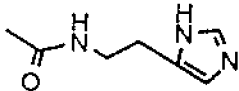
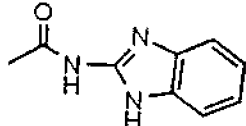
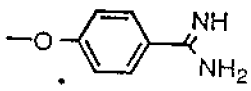
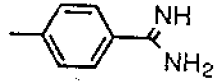
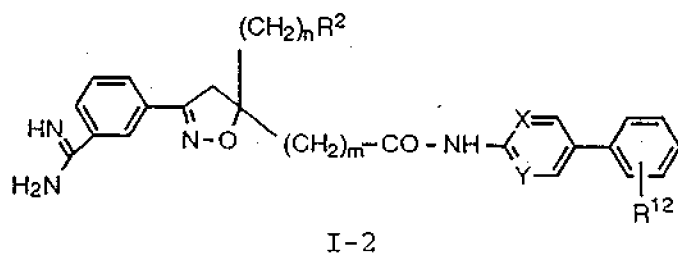
62	<i>m</i>	0	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me		564.2
63	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		226.7 (M+2H) ²⁺
64	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		200.2 (M+2H) ²⁺
65	<i>m</i>	0	CH ₂ CO ₂ Me		211.2 (M+2H) ²⁺
66	<i>m</i>	1	H		169.1 (M+2H) ²⁺
67	<i>m</i>	2	H		168.6 (M+2H) ²⁺

Tabela 2



PR#	<i>o.r.</i>	<i>m</i>	X	Y	(CH ₂) _n R ²	V-(Z) _u -(D) _u	MS (M+H) ⁺
68		0	N	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	538.2
69		0	CH	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	537.2
70	(+)	0	N	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	538.2
71	(-)	0	N	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	538.2

HR P960597 A2

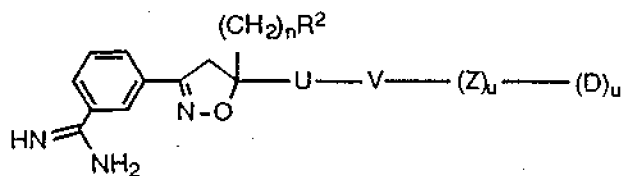
72	0	CF	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	554.2	
73	0	CF	CH	CH ₂ CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	540.2	
74	0	CH	CH	H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	464.2	
75	0	CH	N	CH ₃	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	479.3	
76	0	CH	CH	CH ₃	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	478.2	
77	0	CH	N	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	509.2	
78	0	N	N	CH ₂ SEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	540.3	
79	0	N	N	CH ₂ SO ₂ Et	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	572.4	
80	0	CH	N	CH ₂ SO ₂ Et	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	571.3	
81	0	CH	CH	CH ₂ SO ₂ Et	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	570.4	
8	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	546.3	
82	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	602.3	
83	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	546.5	
84	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	602.6	
85	0	CH	N	CH ₂ CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	523.1	
86	(-)	0	CH	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	537.1
87	(+)	0	CH	N	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	537.3
88	0	N	N	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	510.3	
89	0	N	N	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	524.3	
90	0	CH	N	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	523.3	
91	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	520.6	
92	0	CH	CH	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	508.3	
93	0	CH	CH	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	522.3	
94	(-)	0	CH	CH	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	522.4
95	(+)	0	CH	CH	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	522.4
96	(+)	0	CH	CH	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	578.5
97	0	CH	N	CH ₂ CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	524.4	

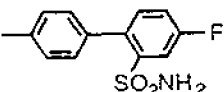
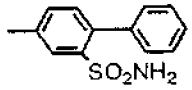
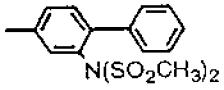
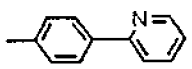
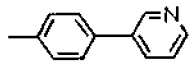
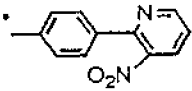
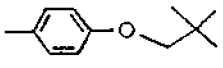
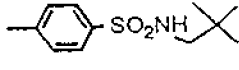
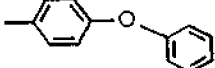
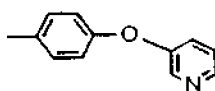
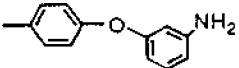
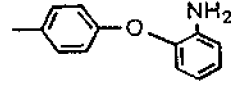
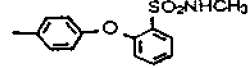
98	0	CH	CH	CH ₂ O-i-Pen	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	564.4	
99	0	CH	CH	CH ₂ Br	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	556.3	
100	0	CH	CH	CH ₂ Br	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	612.4	
101	0	CH	CH	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	536.4	
102	(-)	0	CH	N	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	523.3
103	(-)	0	CH	N	CH ₂ OEt	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	579.3
104	0	CH	CH	CH ₂ O-n-Pr	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	536.4	
105	0	CH	CH	CH ₂ O-n-Bu	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	550.5	
106	0	CH	N	CH ₂ SEt	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	539.3	
107	0	CH	CH	CF ₃	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	588.2	
108	0	CH	CH	CF ₃	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	532.3	
109	(-)	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	546.4
110	(+)	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	546.2
111	(-)	0	CCl	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	580.1
112	0	CCl	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	580.1	
113	0	CF	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	564.4	
114	(-)	0	CF	CH	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	564.4
115	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	603.5	
116	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	547.4	
117	(-)	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	547.4
118	0	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	522.4	
119	0	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	578.5	
120	(-)	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-yl	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	603.6
121	0	CH	CH	CH ₂ Ph	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	554.3	
122	0	CH	CH	CH ₂ O-i-Pr	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	536.3	
123	(-)	0	CH	N	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	509.3
124	(-)	0	CH	N	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ NH-t-Bu	565.4

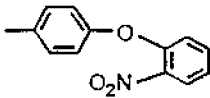
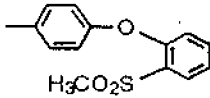
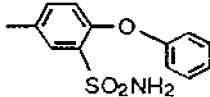
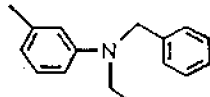
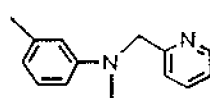
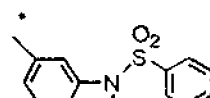
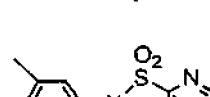

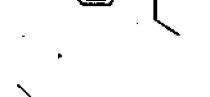


125	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	561.6	
126	(-)	0	CH	N	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	561.6
127	(-)	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NH- <i>n</i> -Pr	588.6
128	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NH- <i>n</i> -Pr	588.4	
129	(-)	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	560.4
130	0	CH	CH	CH ₂ I	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	604.3	
131	0	CH	CH	CH ₂ -1-(4,5-dikloroimidazol)	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	612.2	
132	0	N	N	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	548.4	
133	1	CH	CH	CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	536.3	
134	1	CH	CH	CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ NH- <i>t</i> -Bu	592.4	
135	1	CH	N	CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	523.4	
136	(-)	1	N	N	CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	524.3
137	(-)	1	CH	N	CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	523.4
138	1	N	N	CO ₂ H	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂	524.4	
139	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -OMe	487.3	
140	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>m</i> -OMe	487.3	
141	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -OMe	472.2	
142	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>m</i> -OMe	472.2	
143	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>m</i> -CF ₃	525.2	
144	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>m</i> -CF ₃	510.2	
145	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>m</i> -SO ₂ Me	535.3	
146	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -Me	456.5	
147	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -Me	471.5	
148	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>m</i> -Me	456.5	
149	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>m</i> -Me	471.5	
150	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>m</i> -SO ₂ NH ₂	536.5	

151	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -SO ₂ NMe ₂	549.4	
152	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -SO ₂ NHMe	535.4	
153	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SMe	503.4	
154	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ Me	535.4	
155	1	CH	CH	CO ₂ Me	<i>o</i> -SO ₂ Me	535.4	
156	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -CO ₂ Me	500.3	
157	0	CH	CH	CH ₂ CO ₂ Me	<i>o</i> -CO ₂ Me	515.4	
158	0	CH	CH	CH ₂ CONH ₂	<i>o</i> -SOMe	488.3	
159	0	CH	CH	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ Me	507.4	
160	0	CH	CH	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ Et	521.4	
161	0	CH	CH	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ -n-Pr	535.4	
162	0	CH	CH	CH ₂ OMe	<i>o</i> -SO ₂ -i-Bu	549.5	
163	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ Me	545.2	
164	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ CF ₃		
165	(-)	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃	535.4
166	(-)	0	N	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃	536.3
167	0	N	N	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃		
168	0	CCl	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃		
169	0	CF	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃		
170	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -CF ₃		
171	0	CH	CH	CH ₂ -tetrazol-1-il	<i>o</i> -SO ₂ NH ₂		

Tabela 3



PR#	U	(CH ₂) _n R ²	V-(Z) _u -(D) _u	MS (M+H) ⁺
172	CONH	CH ₂ OMe		526.4
173	CONH	CH ₃		478.3
174	CONH	CH ₃		570.3
175	CONH	CH ₃		400.3
176	CONH	CH ₃		400.2
177	CONH	CH ₃		445.4
178	CONH	CH ₃		409.3
179	CONH	CH ₃		472.4
180	CONH	CH ₃		415.3
181	CONH	CH ₃		416.4
182	CONH	CH ₃		430.3
183	CONH	CH ₃		430.3
184	CONH	CH ₃		508.4

12	CONH	CH ₃		462.2
185	CONH	CH ₂ OCH ₃		523.3
186	CONH	CH ₂ OCH ₃		494.3
187	CONH	CH ₃		456.4
13	CONH	CH ₃		457.4
188	CONH	CH ₃		506.4
189	CONH	CH ₃		507.4
190	CONH	CH ₃		366.2
191	CONH	CH ₃		429.4
192	CONH	CH ₂ CO ₂ Me		536.2
193	CONH	CH ₂ CO ₂ Me		537.2

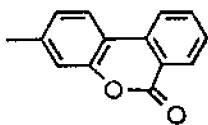
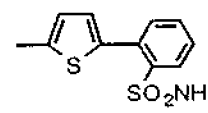
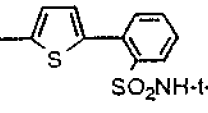
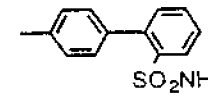
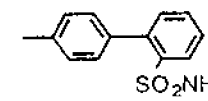
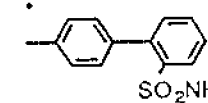
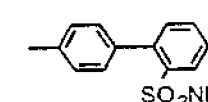
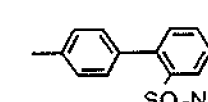
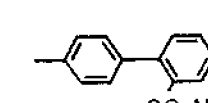
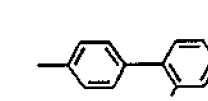
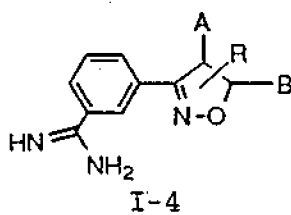
194	CONH	CH ₂ CO ₂ Me		499.1
195	CONH	CH ₂ OEt		528.3
196	CONH	CH ₂ OEt		584.4
197	CH ₂	CH ₂ OEt		493.2
198	CH ₂ O	H		451.2
9	CH ₂ O	CH ₂ OEt		509.2
199	CH ₂ CH ₂ O	H		465.4
200	CH ₂ NH	H		450.3
201	CH ₂ NCOCF ₃	H		563.3
202	CH ₂ CO	H		463.3

Tabela 4



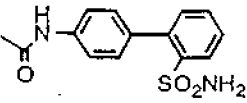
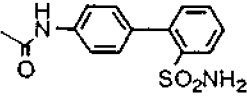
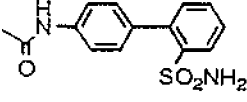
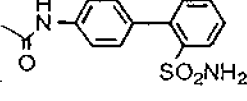
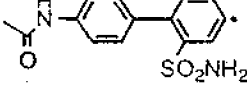
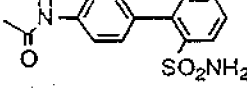
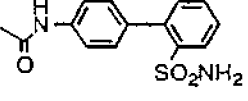
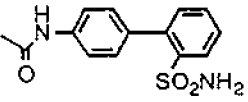
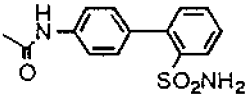
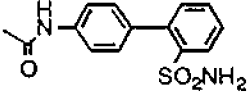
PR#	R	A	B	MS (M+H) ⁺
10	H		CH ₃	478.3
203	H		CH ₃ OCH ₂	508.4
204	H		tetrazol-1-yl-CH ₂	546.4
205	H		CF ₃	532.3
206	H		Si(Et) ₂ Me	564.4
207	4-CH ₂ OCH ₃		CH ₃	522.3
11	H	CH ₃		478.3
208	H	CH ₃ OCH ₂		508.4
209	H	CF ₃		532.3
210	5-CH ₂ OCH ₃	CH ₃		522.3

Tabela 5

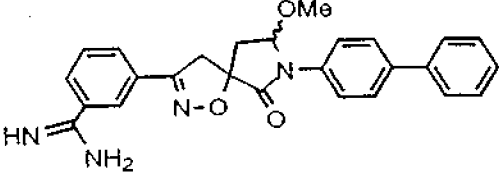
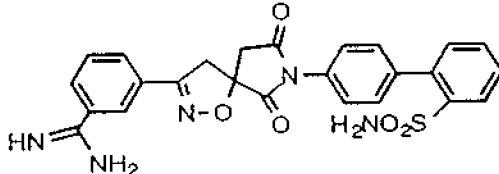
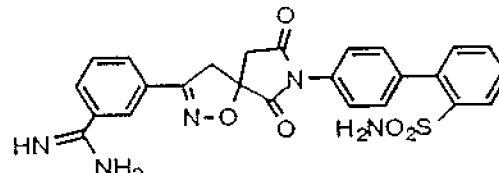
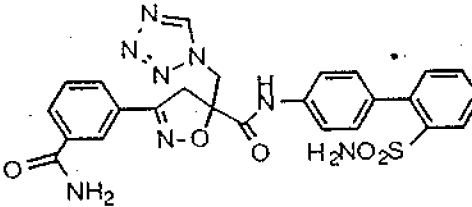
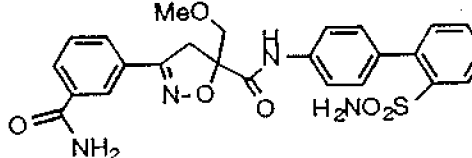
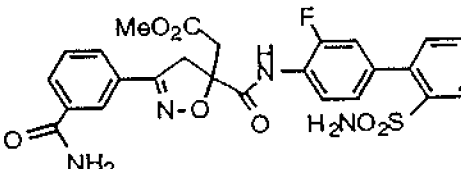
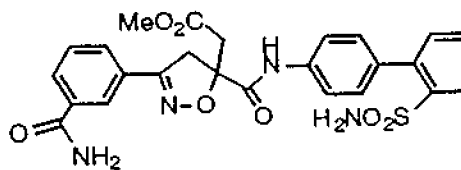
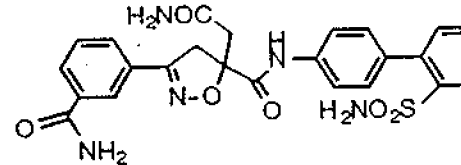
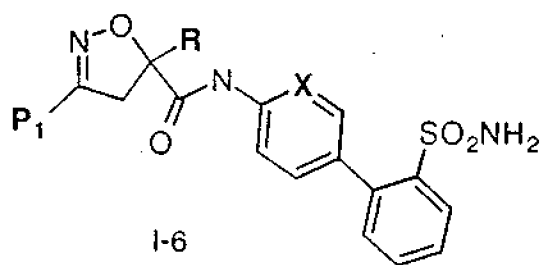
PR#	Strutura	MS (M+H) ⁺
211		441.3
212		504.3
213		504.3
214		
215		
216		
217		
218		

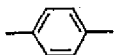
Tabela 6

PR#	P1	R	X	MP(C)	MS (M+H) ⁺
219		-CH ₃	CH	140	496.3
220		-CH ₃	CH	240	508.3 (69%)
221		-CH ₃	CH	235	494.3
222		CH ₂ OCH ₃	N	81	528.4
223		CH ₂ OCH ₃	CH	175	526.4
224		CH ₂ OCH ₃	CH	215	526.3
225		-CH ₃	CH	245	508.4
226		-CH ₃	CH	238	494.2
227		-CH ₃	CH	207	451.4

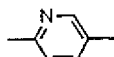
Tabele od 7-15 predstavljaju dodatne reprezentativne spojeve ovog izuma, koji se mogu pripremiti prema gore opisanim postupcima.

5 Divalentni radikali V u spojevima tabela od 7-11 imaju slijedeće strukture

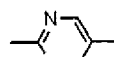
1,4-fenilen



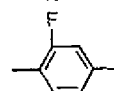
piridin-2,5-diil



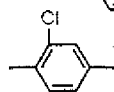
pirimidin-2,5-diil



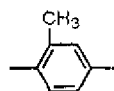
2-fluoro-1,4-fenilen



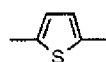
2-kloro-1,4-fenilen



2-metil-1,4-fenilen



2,5-tiofen

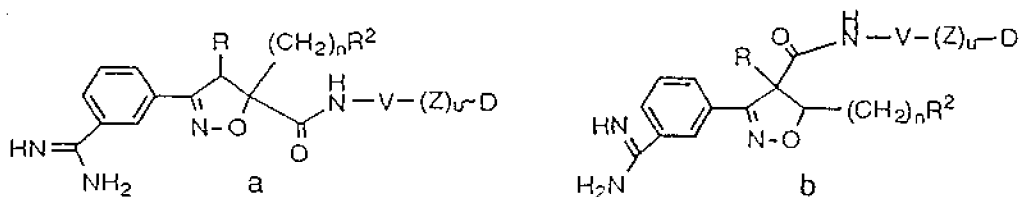


10 Piridin-2,5-diil i pirimidin-2,5-diil radikali su vezani na (Z)_n-D dio na 5. položaju. 2-supstituirani-1,4-fenilen radikali su vezani na (Z)_n-D dio na 4. položaju.

Spojevi iz tabela od 7-11 imaju strukture prikazane formulom "a" ispod svakog naslova kolone. Odgovarajući spojevi koji imaju strukture formule "b" u naslovu svake kolone mogu se dobiti supstituiranjem odgovarajuće početne tvari, kao što je prikazano u primjerima 10 i 11.

15

Tabela 7



Dio	Cpd	R	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _U -D
A1	1	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OMe	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OEt	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Pr	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Pr	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Bu	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Bu	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Ph	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SEt	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ OCH ₃	CF ₃	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ OCH ₃	H	1-4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
A2	1	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OMe	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OEt	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

HR P960597 A2

	4	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ OCH ₃	CF ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ OCH ₃	H	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
A3	1	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

	5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	6	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	7	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	9	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	10	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	11	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	12	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	13	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SEt	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	14	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	15	CH ₂ OCH ₃	CF ₃	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	16	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
	17	CH ₂ OCH ₃	H	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfoniifenil
A4	1	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfoniifenil
	2	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfoniifenil
	3	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfoniifenil
	4	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfoniifenil
	5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfoniifenil

	6	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ OCH ₃	CF ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ OCH ₃	H	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
A5	1	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

	7	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ OCH ₃	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ OCH ₃	H	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
B1	1	CH ₃	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₃	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₃	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₃	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
B2	1	CH ₃	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₃	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil

	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₃	CF ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	CH ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₃	H	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
B3	1	CH ₃	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₃	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

	15	CH ₃	CF ₃	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	CH ₃	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₃	H	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
B4	1	CH ₃	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₃	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₃	CF ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil

	16	CH ₃	CH ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₃	H	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
B5	1	CH ₃	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₃	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₃	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

	17	CH ₃	H	2-kloro-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
C1	1	H	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
C2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil

	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2-aminosulfonilfenil
C3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
C4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

HR P960597 A2

	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
C5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	2-kloro-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
C6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

HR P960597 A2

	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	2-metil-1,4- fenilen	2-aminosulfonilfenil
D1	1	H	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil

	12	H	CH ₂ -triazol 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
D2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil

	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2- trifluorometilfenil
D3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ -n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ -i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil

HR P960597 A2

	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometilfenil
D4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil

	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
D5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil

	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
D6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil

	17	H	H	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometilfenil
E1	1	H	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-BU	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	15	H	CF ₃	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	16	H	CH ₃	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil
	17	H	H	1,4-fenilen	2- trifluorometilfenil

HR P960597 A2

E2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-ii	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-ii	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2- trifluorometoksifenil
E3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil

	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	15	H	CF ₃	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	16	H	CH ₃	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
	17	H	H	pirimidin- 2,5-diil	2- trifluorometoksifenil
E4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil

HR P960597 A2

	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4. fenilen	2- trifluorometoksifenil
E5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil

HR P960597 A2

	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	5	H	CH ₂ -n-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	6	H	CH ₂ -i-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	17	H	H	2-kloro-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
E6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil

HR P960597 A2

	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol 2-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
	17	H	H	2-metil-1,4- fenilen	2- trifluorometoksifenil
F1	1	H	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil

	6	H	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	7	H	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-ii	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-ii	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	17	H	H	1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
F2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil

	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
F3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2-trifluorometil- sulfonil-fenil

	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	17	H	H	pirimidin-2,5-diil	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
F4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil

	9	H	CH ₂ -imidazol 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol 2-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
F5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-kloro-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil

	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	17	H	H	2-kloro-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
F6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	3	H	CH ₂ O- <i>n</i> -Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	4	H	CH ₂ O- <i>i</i> -Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	5	H	CH ₂ O- <i>n</i> -Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	6	H	CH ₂ O- <i>i</i> -Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-trifluorometil-sulfonil-fenil

	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
	17	H	H	2-metil-1,4- fenilen	2-trifluorometil- sulfonil-fenil
G1	1	H	CH ₂ OMe	fenil	2-metoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	fenil	2-metoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-metoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-metoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	fenil	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	fenil	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	fenil	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	fenil	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	fenil	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	fenil	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	fenil	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	fenil	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	fenil	2-metoksifenil
	17	H	H	fenil	2-metoksifenil

HR P960597 A2

G2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2-metoksifenil
G3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil

HR P960597 A2

	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
	17	H	H	pirimidin - 2,5-diil	2-metoksifenil
G4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil

HR P960597 A2

	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
G5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4- fenilen	2-metoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4- fenilen	2-metoksifenil

HR P960597 A2

	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	17	H	H	2-kloro-1,4-fenilen	2-metoksifenil
G6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil

	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
	17	H	H	2-metil-1,4-fenilen	2-metoksifenil
H1	1	H	CH ₂ OMe	fenil	2-metilsulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	fenil	2-metilsulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-metilsulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-metilsulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-metilsulfonilfenil

	6	H	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2- metilsulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	fenil	2- metilsulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	fenil	2- metilsulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	fenil	2- metilsulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	fenil	2- metilsulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	fenil	2- metilsulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	fenil	2- metilsulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	fenil	2- metilsulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2- metilsulfonilfenil
	15	H	CF ₃	fenil	2- metilsulfonilfenil
	16	H	CH ₃	fenil	2- metilsulfonilfenil
	17	H	H	fenil	2- metilsulfonilfenil
H2	1	H	CH ₂ OMe	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil

	7	H	CH ₂ Ph	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	15	H	CF ₃	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	16	H	CH ₃	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
	17	H	H	piridin-2,5- diil	2- metilsulfonilfenil
H3	1	H	CH ₂ OMe	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	pirimidin- 2,5-diil	2- metilsulfonilfenil

	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	15	H	CF ₃	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	16	H	CH ₃	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
	17	H	H	pirimidin-2,5-diil	2- metilsulfonilfenil
H4	1	H	CH ₂ OMe	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2- metilsulfonilfenil

	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	15	H	CF ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	16	H	CH ₃	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	17	H	H	2-fluoro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
H5	1	H	CH ₂ OMe	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfoniifenil

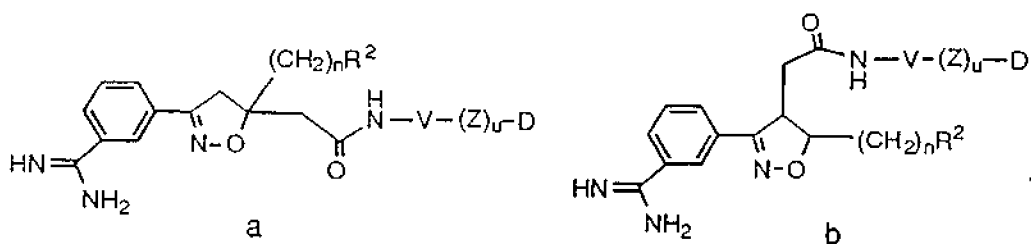
HR P960597 A2

	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	12	H	CH ₂ -triazol-1-il	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	15	H	CF ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	16	H	CH ₃	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	17	H	H	2-kloro-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
H6	1	H	CH ₂ OMe	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	2-metil-1,4-fenilen	2-metilsulfonylfenil

	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	15	H	CF ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	16	H	CH ₃	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
	17	H	H	2-metil-1,4- fenilen	2- metilsulfonilfenil
I1	1	H	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	2	H	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	7	H	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	13	H	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	15	H	CF ₃	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	16	H	CH ₃	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi
	17	H	H	1,4-fenilen	2-nitrofenoksi

J1	1	H	CH ₂ OMe	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	3	H	CH ₂ O-n-Pr	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	4	H	CH ₂ O-i-Pr	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	5	H	CH ₂ O-n-Bu	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	6	H	CH ₂ O-i-Bu	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	7	H	CH ₂ Ph	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	8	H	CH ₂ -pirazol- 1-il	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	9	H	CH ₂ -imidazol- 1-il	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	10	H	CH ₂ -tetrazol- 1-il	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	11	H	CH ₂ -tetrazol- 2-il	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	12	H	CH ₂ -triazol- 1-il	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	13	H	CH ₂ SEt	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	14	H	CH ₂ SO ₂ Et	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	15	H	CF ₃	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	16	H	CH ₃	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil
	17	H	H	2,5-tiofen	2-aminosulfonilfenil

TABELA 8

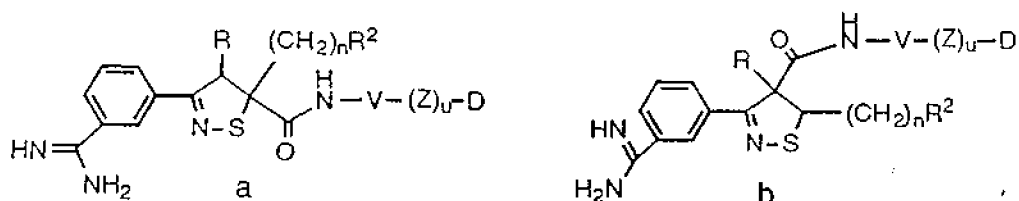


Dio	Cpd	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
A	1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil

3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil	
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil	
5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil	
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil	
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil	
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil	
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil	
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil	
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil	
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil	
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil	
14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil	
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil	
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil	
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil	
<hr/>				
B	1	CH ₂ OMe	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OEt	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ O-n-Pr	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ O-i-Pr	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ O-n-Bu	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ O-i-Bu	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ Ph	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ -pirazol-1-il	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ -imidazol-1-il	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ -tetrazol-1-il	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ -tetrazol-2-il	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ -triazol-1-il	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ SEt	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ SO ₂ Et	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	15	CF ₃	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

	16	CH ₃	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	17	H	piridin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
C	1	CH ₂ OMe	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ OEt	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ O-n-Pr	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ O-i-Pr	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ O-n-Bu	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ O-i-Bu	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ Ph	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ -pirazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ -imidazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ -tetrazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ -tetrazol-2-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ -triazol-1-il	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ SEt	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ SO ₂ Et	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	15	CF ₃	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil
	17	H	pirimidin-2,5-diil	2-aminosulfonilfenil

TABELA 9

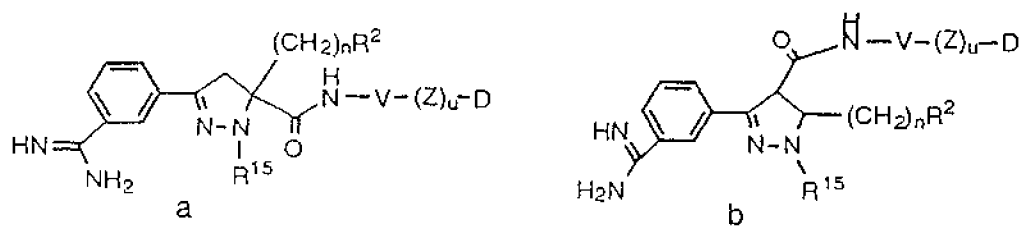


Dio	Cpd	R	$(CH_2)_nR^2$	V	$(Z)_u-D$
A	1	CH ₃	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil

	2	CH ₃	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₃	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₃	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₃	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₃	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₃	H	fenil	2-aminosulfonilfenil
<hr/>					
B	1	H	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
	2	H	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil

3	H	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	H	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
5	H	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	H	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	H	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	H	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	H	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	H	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	H	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	H	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	H	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
14	H	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	H	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	H	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

TABELA 10

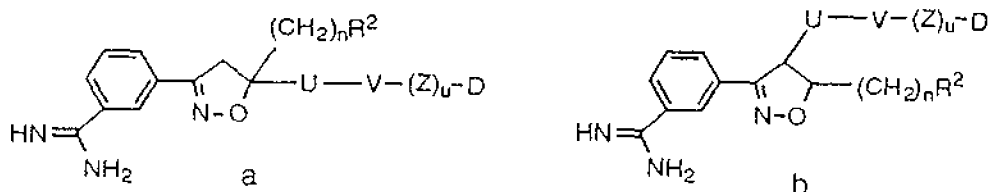


Cpd	R ¹⁵	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
1	CH ₃	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
2	CH ₃	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
3	CH ₃	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
4	CH ₃	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
5	CH ₃	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
6	CH ₃	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
7	CH ₃	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
8	CH ₃	CH ₂ -pirazol-1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
9	CH ₃	CH ₂ -imidazol-1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
10	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
11	CH ₃	CH ₂ -tetrazol-2-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
12	CH ₃	CH ₂ -triazol-1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
13	CH ₃	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
14	CH ₃	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil

15	CH ₃	CF ₃	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
16	CH ₃	CH ₃	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
17	CH ₃	H	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
18	CH ₂ CF ₃	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
19	CH ₂ CF ₃	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
20	CH ₂ CF ₃	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
21	CH ₂ CF ₃	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
22	CH ₂ CF ₃	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
23	CH ₂ CF ₃	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
24	CH ₂ CF ₃	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
25	CH ₂ CF ₃	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
26	CH ₂ CF ₃	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
27	CH ₂ CF ₃	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
28	CH ₂ CF ₃	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
29	CH ₂ CF ₃	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
30	CH ₂ CF ₃	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
31	CH ₂ CF ₃	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil
32	CH ₂ CF ₃	CF ₃	1,4-fenilen	2- aminosulfonilfenil

33	CH ₂ CF ₃	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
34	CH ₂ CF ₃	H	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil

TABELA 11



Dio	Cpd	U	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
A	1	CH ₂ NH	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	2	CH ₂ NH	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	3	CH ₂ NH	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	4	CH ₂ NH	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	5	CH ₂ NH	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	6	CH ₂ NH	CH ₂ O-t-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	7	CH ₂ NH	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	8	CH ₂ NH	CH ₂ -pirazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	9	CH ₂ NH	CH ₂ -imidazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	10	CH ₂ NH	CH ₂ -tetrazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	11	CH ₂ NH	CH ₂ -tetrazol-2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	12	CH ₂ NH	CH ₂ -triazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	13	CH ₂ NH	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	14	CH ₂ NH	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	15	CH ₂ NH	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	16	CH ₂ NH	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil
	17	CH ₂ NH	H	1,4-fenilen	2-aminosulfoniifenil

B	1	CH ₂ CO	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ CO	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ CO	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ CO	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ CO	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ CO	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ CO	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ CO	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ CO	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ CO	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ CO	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ CO	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ CO	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ CO	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ CO	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ CO	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ CO	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
C	1	CH ₂ CH ₂	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ CH ₂	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ CH ₂	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ CH ₂	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

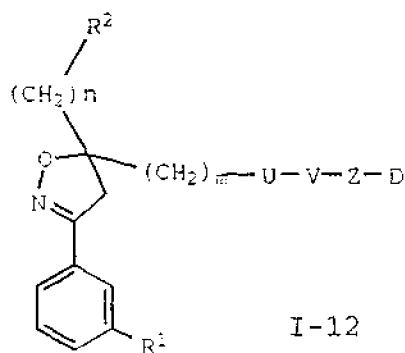
	11	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -tetrazol-2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -triazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ CH ₂	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ CH ₂	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	CH ₂ CH ₂	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	CH ₂ CH ₂	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	CH ₂ CH ₂	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
D	1	SO ₂ NH	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	SO ₂ NH	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	SO ₂ NH	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	SO ₂ NH	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	SO ₂ NH	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	SO ₂ NH	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	SO ₂ NH	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	SO ₂ NH	CH ₂ -pirazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	SO ₂ NH	CH ₂ -imidazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	SO ₂ NH	CH ₂ -tetrazol-1-ii	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	SO ₂ NH	CH ₂ -tetrazol-2-ii	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	SO ₂ NH	CH ₂ -triazol-1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	SO ₂ NH	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	SO ₂ NH	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	SO ₂ NH	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	SO ₂ NH	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	SO ₂ NH	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
E	1	SO ₂ CH ₂	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	SO ₂ CH ₂	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	SO ₂ CH ₂	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	SO ₂ CH ₂	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	SO ₂ CH ₂	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

HR P960597 A2

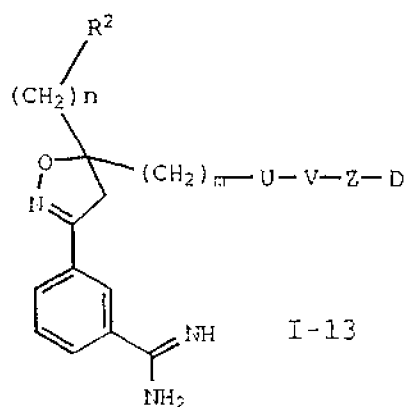
	6	SO ₂ CH ₂	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	SO ₂ CH ₂	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	SO ₂ CH ₂	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	SO ₂ CH ₂	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	SO ₂ CH ₂	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	SO ₂ CH ₂	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	SO ₂ CH ₂	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	SO ₂ CH ₂	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	SO ₂ CH ₂	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	15	SO ₂ CH ₂	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	16	SO ₂ CH ₂	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	17	SO ₂ CH ₂	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
F	1	CH ₂ O	CH ₂ OMe	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	2	CH ₂ O	CH ₂ OEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	3	CH ₂ O	CH ₂ O-n-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	4	CH ₂ O	CH ₂ O-i-Pr	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	5	CH ₂ O	CH ₂ O-n-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	6	CH ₂ O	CH ₂ O-i-Bu	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	7	CH ₂ O	CH ₂ Ph	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	8	CH ₂ O	CH ₂ -pirazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	9	CH ₂ O	CH ₂ -imidazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	10	CH ₂ O	CH ₂ -tetrazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	11	CH ₂ O	CH ₂ -tetrazol- 2-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	12	CH ₂ O	CH ₂ -triazol- 1-il	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	13	CH ₂ O	CH ₂ SEt	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
	14	CH ₂ O	CH ₂ SO ₂ Et	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

15	CH ₂ O	CF ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₂ O	CH ₃	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil
17	CH ₂ O	H	1,4-fenilen	2-aminosulfonilfenil

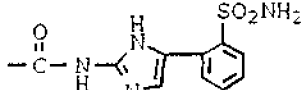
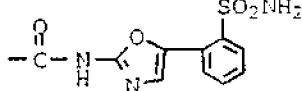
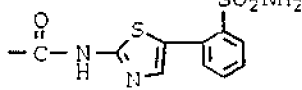
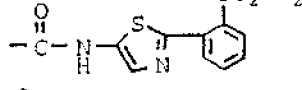
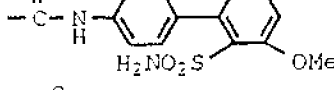
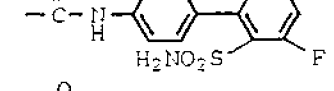
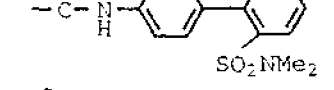
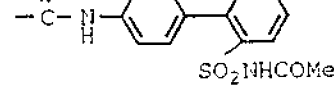
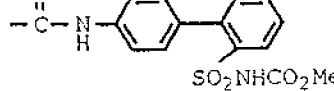
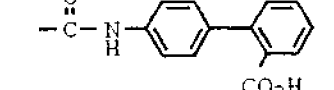
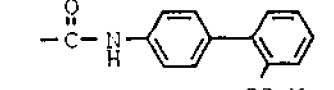
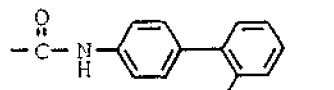
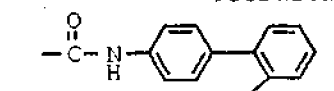

TABELA 12

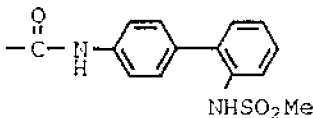
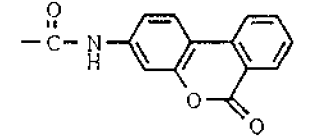
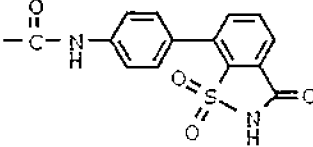
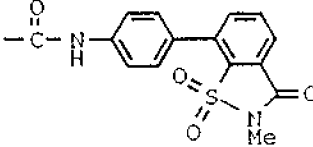

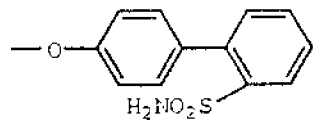


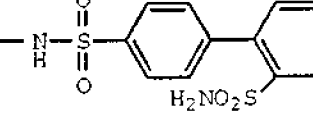
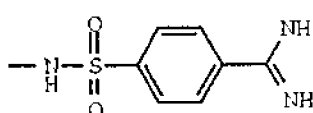
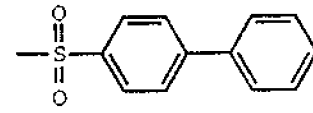
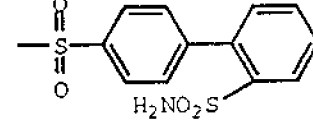
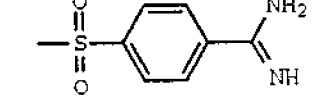


Cpd. #	R ¹	n	m	R ²	-U-V-Z-D
1		1	0	CO ₂ Me	
2		1	0	CO ₂ Me	
3		1	0	CO ₂ Me	
4		1	0	CO ₂ Me	
5		1	0	CO ₂ Me	
6		1	0	CO ₂ Me	

TABELA 13

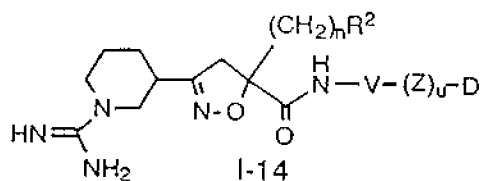
Cpd. #	n	m	R ²	-U-V-Z-D
1	1	0	CO ₂ Me	
2	1	0	CO ₂ Me	
3	1	0	CO ₂ Me	
4	1	0	CO ₂ Me	
5	1	0	CO ₂ Me	
6	1	0	CO ₂ Me	
7	1	0	CO ₂ Me	
8	1	0	CO ₂ Me	
9	1	0	CO ₂ Me	

10	1	0	CO ₂ Me	
11	1	0	CO ₂ Me	
12	1	0	CO ₂ Me	
13	1	0	CO ₂ Me	
14	1	0	CO ₂ Me	
15	1	0	CO ₂ Me	
16	1	0	CO ₂ Me	
17	1	0	CO ₂ Me	
18	1	0	CO ₂ Me	
19	1	0	CO ₂ Me	
20	1	0	CO ₂ Me	
21	1	0	CO ₂ Me	
22	1	0	CO ₂ Me	
23	1	0	CO ₂ Me	

24	1	0	CO ₂ Me	
25	1	0	CO ₂ Me	
26	1	0	CO ₂ Me	
27	1	0	CO ₂ Me	
28	0	0	H	
29	0	0	CONHCH ₂ CO ₂ Me	
30	0	0	CONHCH ₂ CO ₂ H	
31	0	0	CH ₂ OMe	
32	0	0	CH=CH ₂	
33	0	0	CH=CHCO ₂ Me	
34	0	0	CH=CHCO ₂ H	
35	0	0	CH=CHCONH ₂	
36	0	0	CH=CHCONH-CH ₂ CO ₂ Me	

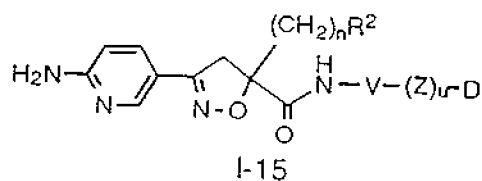
37	0	0	CH=CHCONH-(CH ₂) ₂₋₄ -imidazol	
38	0	0	CH=CHCH ₂ OH	
39	0	0	CH=CHCH ₂ OMe	
40	1	0	CO ₂ Me	
41	1	0	CO ₂ Me	

TABELA 14



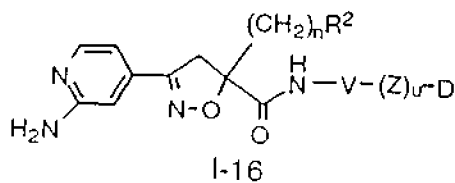
Cpd	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil

14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

TABELA 15

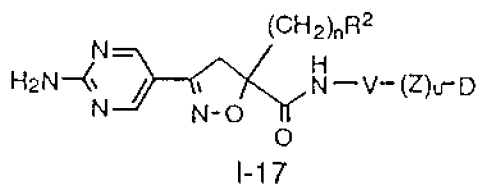
Cpd	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

TABELA 16



Cpd	$(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$	V	$(\text{Z})_u\text{-D}$
1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

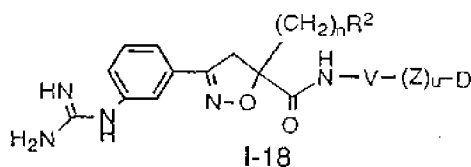
TABELA 17



Cpd	$(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$	V	$(\text{Z})_u\text{-D}$
1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil

5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

TABELA 18



Gpd	(CH ₂) _n R ²	V	(Z) _u -D
1	CH ₂ OMe	fenil	2-aminosulfonilfenil
2	CH ₂ OEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
3	CH ₂ O-n-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
4	CH ₂ O-i-Pr	fenil	2-aminosulfonilfenil
5	CH ₂ O-n-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
6	CH ₂ O-i-Bu	fenil	2-aminosulfonilfenil
7	CH ₂ Ph	fenil	2-aminosulfonilfenil
8	CH ₂ -pirazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
9	CH ₂ -imidazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
10	CH ₂ -tetrazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
11	CH ₂ -tetrazol-2-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
12	CH ₂ -triazol-1-il	fenil	2-aminosulfonilfenil
13	CH ₂ SEt	fenil	2-aminosulfonilfenil
14	CH ₂ SO ₂ Et	fenil	2-aminosulfonilfenil
15	CF ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
16	CH ₃	fenil	2-aminosulfonilfenil
17	H	fenil	2-aminosulfonilfenil

Primjena

Spojevi ovog izuma korisni su kao antikoagulansi u liječenju ili sprečavanju tromboembolijskih poremećaja kod sisavaca. Pojam "tromboembolijski poremećaj" u ovom tekstu uključuje arterijske ili venske kardiovaskularne ili cerebrovaskularne tromboembolijske poremećaje, uključujući, na primjer, nestabilnu anginu, prvi ili ponovljeni infarkt miokarda, ishemičnu iznenadnu smrt, prijelazni ishemični napad, udar, aterosklerozu, vensku trombozu, trombozu dubokih vena, tromboflebitis, arterijsku emboliju, koronarnu i cerebralnu arterijsku trombozu, cerebralnu emboliju, bubrežnu emboliju, plućnu emboliju.

Antikoagulacijski učinak spojeva ovog izuma postignut je zahvaljujući inhibicijskom djelovanju Faktora Xa. Aktivirani Faktor Xa, čija je glavna praktična uloga stvaranje trombina ograničenom proteolizom protrombina, ima centralni položaj koji povezuje intrinzični i ekstrinzični aktivacijski mehanizam u konačnom uobičajenom putu krvne koagulacije. Stvaranje trombina, konačne serinske proteaze na putu prema stvaranju fibrinskog ugruška, iz njegovog prekursora se pojačava stvaranjem protrombinskog kompleksa (Faktor Xa, Faktor V, Ca^{2+} i fosfolipida). Budući da se računa da jedna molekula Faktora Xa može stvoriti 138 molekula trombina (E/od/, S., Varao¹, K.: *Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb. Res. 1979, 15, 617-629*), faktor inhibicije Xa može biti učinkovitiji od onesposobljavanja trombina u prekidanju rada krvnog koagulacijskog sustava.

Učinkovitost spojeva ovog izuma kao inhibitori Faktora Xa je određena koristeći pročišćeni ljudski Faktor Xa i sintetički supstrat. Brzina hidrolize Faktora Xa kromogenskog supstrata S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) je izmjerena u prisutnosti i u odsutnosti spojeva ovog izuma. Hidroliza supstrata rezultirala je u otpuštanju pNA, koje je mjereno spektrofotometrički mjerenjem porasta apsorpcije na 405 nM. Smanjenje brzine u promjeni apsorpcije na 405 nM u prisutnosti inhibitora ukazuje na inhibiciju enzima. Rezultati ovog pokusa su izraženi kao inhibitorna konstanta, K_i .

Determinante Faktora Xa su napravljene u 0.10 M natrij fosfatnom puferu, pH 7.5, sadržavajući 0.20 M NaCl, i 0.5 % PEG 8000. Michaelisova konstanta, K_m , za hidrolizu supstrata je određena na 25° koristeći postupak Lineweavera i Burka.

Vrijednosti K_i su određene tako da je 0.2-0.5 nM ljudskog Faktora Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) reagiralo sa supstratom (0.20 mM-1 mM) u prisutnosti inhibitora. Reakcije su trajale 30 minuta, a brzine (brzine absorbancije se mijenjaju u odnosu na vrijeme) su izmjerene u vremenskom razdoblju od 25-30 minuta. Slijedeći odnosi su korišteni za izračunavanje K_i vrijednosti.

$$\frac{v_0 - v_s}{v_s} = \frac{I}{K_i (1 + S/K_m)}$$

gdje:

v_0 je brzina kontrole u odsutnosti inhibitora;

v_s je brzina u prisutnosti inhibitora;

I je koncentracija inhibitora;

K_i je disocijacijska konstanta enzima:

inhibitorski kompleks;

S je koncentracija supstrata;

K_m je Michaelisova konstanta.

Antitrombinski učinak spojeva ovog izuma može se prikazati u modelu tromboze vene cava-e kod štakora. U tom modelu su korišteni Male Sprague-Dawley štakori težine od 350-450 grama, koji su anestetizirani sa smjesom ksilazina (10 mg/kg i.m.) i ketamina (110 mg/kg i.m.). Karotidna arterija, vratna vena i bedrena vena su kanulirane kako bi se uzeli uzorci krvi, infuzijom unio lijek i injicirala hipotonična otopina soli. Abdominalna vena cava je izolirana i svi njezini ogranci su povezani ispod lijeve bubrežne vene. Stvaranje tromba je inducirano brzim ubrizgavanjem 1 ml hipotonične otopine soli (0.225%) u venu cava-u. Nakon 15 sekundi slijedi 15-minutna staza izoliranog segmenta (otprilike 1cm) vene cava-e. Formirani tromb u veni cava je uklonjen i odmah izvagan.

Ispitivani spojevi ili nosači su dani u obliku kontinuirane intravenske infuzije ili peroralno, počevši 1 sat prije ubrizgavanja hipotonične otopine soli. Uzorci arterijske krvi (1.5 ml) za određivanje vremena stvaranja ugrušaka se uzimaju prije i 1 sat poslije infuzije ili peroralne primjene ispitivanog spoja ili nosača. Postotak inhibicije stvaranja tromba se određuje za svaku liječenu skupinu. ID50 vrijednosti (doza koja stvara 50% inhibicije stvaranja tromba) se određuju linearnom regresijom.

Spojevi ovog izuma mogu se uzimati sami ili u kombinaciji s jednim ili više dodatnih terapijskih sredstava. Oni uključuju druge antikoagulanse ili sredstva koja inhibiraju koagulaciju, protu-trombocitna ili sredstva koja inhibiraju trombocite, inhibitore trombina, ili trombolitička ili fibrinolitička-sredstva.

5

Spojevi se daju sisavcu u terapijski učinkovitoj količini. "Terapijski učinkovita količina" označava spoj formule I, koji kada se sisavcu daje sam ili u kombinaciji s dodatnim terapijskim sredstvom, je učinkovit u sprečavanju ili poboljšavanju tromboembolijskih bolesnih stanja ili razvijanja bolesti.

10 "Davanje u kombinaciji" ili "kombinirana terapija" znači da se spoj formule I i jedan ili više dodatnih terapijskih sredstava daju istovremeno sisavcu koji se liječi. Kada se daju u kombinaciji, svaka komponenta se može uzeti u isto vrijeme, ili jedna za drugom prema bilo kojem redosljedu u različitim vremenskim razdobljima. Stoga, svaka se komponenta može dati zasebno, ali vremenski dovoljno blizu kako bi se postigao željeni terapijski učinak.

15 Druga antikoagulacijska sredstva (ili sredstva koja inhibiraju koagulaciju), koja se mogu koristiti u kombinaciji sa spojevima ovog izuma uključuju varfarin i heparin, kao i druge inhibitore Faktora Xa, kao što su oni opisani u gore navedenim publikacijama u Stanju tehnike.

20 Pojam sredstva protiv trombocita (ili sredstva koja inhibiraju trombocite), u ovom tekstu, označava sredstva koja inhibiraju funkciju trombocita, kao na primjer inhibiranjem agregacije, adhezije ili granularne sekrecije trombocita. Takva sredstva uključuju različite poznate nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIDS) kao što su aspirin, ibuprofen, naproksen, sulindak, indometacin, mefenamat, droksikam, diklofenak, sulfpirazon, i piroksikam, uključujući i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili prolijek oblike. Od NSAIDS-a, aspirin (acetylsalicilna kiselina ili ASA) i piroksikam. Druga odgovarajuća protu-trombocitna sredstva uključuju tiklopidin, uključujući i njegove farmaceutski prihvatljive soli ili prolijek oblike. Tiklopidin je također poželjan spoj, budući da se dobro podnosi prilikom prolaska kroz probavni trakt. Nadalje, druga pogodna sredstva koja inhibiraju trombocite uključuju antagoniste tromboksan-A2-receptora i inhibitore tromboksan-A2-sintetaze, kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili prolijek oblike.

30 Pojam inhibitori trombina (ili protutrombinski agensi), u ovom tekstu, odnosi se na inhibitore trombinske serin proteaze. Inhibiranjem trombina prekidaju se različiti procesi posredovani trombinom, kao na pr. aktivacija trombocita posredovana trombinom (t.j., na primjer, agregacija trombocita, i/ili granularna sekrecija inhibitora-1 plazminogenog aktivatora i/ili serotonina) i/ili stvaranje fibrina. Takvi inhibitori uključuju derivate boroarginina i boropeptid, hirudin i argatroban, uključujući i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili prolijek oblike. Derivati boroarginina i boropeptidi uključuju N-acetil i derivate peptida boronične kiseline, kao što su C-terminalni derivati a-aminoboronične kiseline lizina, ornitina, arginina, homoarginina i njihovi odgovarajući analozi izotioronija. Pojam hirudin, u ovom tekstu, uključuje odgovarajuće derivate ili analoge hirudina, koji se u tekstu spominju kao hirulozi, kao na pr. disulfatohirudin. Inhibitori boropeptidnog trombina uključuju spojeve koje su opisali Kettner i sur., SAD patent br. 5,187,157 i Europskoj patentnoj prijavi objavljenoj pod brojem 293 881 A2, koji su uključeni u ovaj tekst prema referenci. Drugi odgovarajući derivati boroarginina i inhibitori boropeptidnog trombina uključuju one opisane u PCT patentnoj prijavi objavljenoj pod brojem 92/07869 i Europskoj patentnoj prijavi objavljenoj pod brojem 471 651 A2, koje su u potpunosti uključene u ovaj tekst prema referencama.

45 Pojam trombolitička (ili fibrinolitička) sredstva (ili trombolitici ili fibrinolitici), u ovom tekstu, označava sredstva koja liziraju krvne ugruške (trombe). Takva sredstva uključuju aktivator tkivnog plazminogena, anistreplazu, urokinazu, streptokinazu, uključujući i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili prolijek oblike. Pojam anistreplaza, u ovom tekstu, se odnosi na neizolirani aktivacijski kompleks plazminogena streptokinaze, kao što je opisano, na primjer, u Europskoj patentnoj prijavi br. 028,489, koja je u potpunosti uključena u ovaj tekst prema referenci. Pojam urokinaza, u ovom tekstu, označava jednostruke i dvostruke lance urokinaze, a jednostruki lanci se u ovom tekstu nazivaju i prourokinaze.

50 Davanje spojeva formule I ovog izuma u kombinaciji s takvim dodatnim terapijskim agensom, može biti uzrok učinkovite prednosti nad samim spojevima i agensima, a također je prednost i u tome što se mogu uzimati njihove manje doze. Smanjena doza smanjuje potencijalne nuspojave, i na taj način se omogućava povišena razina sigurnosti.

55 Spojevi ovog izuma mogu biti korisni kao standardni ili referentni spojevi, na primjer kao standard za količinu ili kontrolu, u testovima ili pokusima koji uključuju inhibiciju Faktora Xa. Takvi spojevi se mogu nabaviti u komercijalno dostupnom priboru, na primjer, za upotrebu u farmaceutskim ispitivanjima koja uključuju Faktor Xa. Spojevi ovog izuma se također mogu koristiti u dijagnostičkim ispitivanjima koja uključuju Faktor Xa.

Doziranje i formulacija

60

Spojevi ovog izuma mogu se davati u takvim oblicima za peroralnu primjenu kao što su tablete, kapsule (svaki od kojih uključuje i formulacije sa zadržanim otpuštanjem ili tempiranim otpuštanjem), pilule, prašci, granule, eliksiri, tinkture,

suspenzije, sirupi, i emulzije. Također se mogu davati u intravenskom (bolus ili infuzija), intraperitonealnom, subkutanom, ili intramuskulom obliku, a u svima se koriste oblici lijeka poznati upućenima iz područja farmaceutske prakse. Mogu se davati sami, ali obično će se davati s farmaceutskim nosačem izabranim na temelju izabranog načina davanja i standardne farmaceutske prakse.

5

Propisani način doziranja spojeva ovog izuma će, razumljivo, varirati u ovisnosti o poznatim čimbenicima, kao što su farmakodinamičke karakteristike pojedinog sredstva i načina i puta unošenja u organizam; vrsta, dob, spol, zdravlje, zdravstveno stanje, i težina primaoca; narav i trajanje simptoma; vrsta usporedne terapije; učestalost terapije; put davanja, bubrežna i jetrena funkcija pacijenta, i željeni učinak. Liječnik ili veterinar mogu odrediti i prepisati učinkovitu količinu lijeka potrebnu za sprečavanje, suzbijanje ili zaustavljanje napretka tromboembolijskih poremaćaja.

10

Prema prihvaćenim propisima, dnevna oralna doza svakog aktivnog sastojka, kad bi se koristio za indicirane učinke, bila bi od otprilike 0.001 do 1000 mg/kg tjelesne težine, poželjno bi bilo otprilike 0.01 do 100 mg/kg tjelesne težine dnevno, a najviše poželjno bi bilo otprilike 1.0 do 20 mg/kg/danu. Najprikladnije intravenske doze bile bi od otprilike 1 do 15 otprilike 100 mg/kg/minuti pri konstantnoj brzini infuzije. Spojevi ovog izuma mogu se davati u jednoj dnevnoj dozi, ili se ukupna dnevna doza može dati u podijeljenim dozama dva, tri ili četiri puta dnevno.

15

Spojevi ovog izuma mogu se davati i intranazalnom obliku topičkom primjenom odgovarajućih intranazalnih sredstava, ili transdermalnim putem, koristeći transdermalnih kožnih "patcheva". Kada se daju u obliku transdermalnog prienosnog sustava, davanje lijeka će, razumljivo, radije biti kontinuirano nego isprekidano vremenskim razmacima.

20

Spojevi se obično daju pomiješani s odgovarajućim farmaceutskim diluentima, ekscipijensima, ili nosačima (koji se zajedničkim imenom u ovom patentu zovu farmaceutski nosači) odgovarajuće izabrani s obzirom na namjeravani način davanja lijeka t.j., u obliku tableta za peroralnu primjenu, kapsula, eliksira, sirupa, i slično, i u skladu s uobičajenom farmaceutskom praksom.

25

Na primjer, za peroralnu primjenu u obliku tableta ili kapsula, aktivna komponenta lijeka može se kombinirati s oralnim, netoksičnim, farmaceutski prihvatljivim, inertnim nosačem, kao na pri. laktozom, škrobom, saharozom, glukozom, metil celulozom, magnezij stearatom, dikalcijevim fosfatom, kalcijevim sulfatom, manitolom, sorbitolom i sličnima; za 30 peroralnu primjenu u tekućem obliku, oralne komponente lijeka se mogu kombinirati s bilo kojim oralnim, netoksičnim, farmaceutski prihvatljivim inertnim nosačem, kao što je etanol, glicerol, voda i slični. Štoviše, ukoliko je to poželjno ili potrebno, odgovarajuća vezivna sredstva, lubrikansi, dezintegrirajuća sredstva, i sredstva za bojenje se također mogu umiješati u smjesu. Odgovarajuća vezivna sredstva uključuju škrob, želatinu, prirodne šećere kao što su glukoza ili 35 beta-laktoza, sladila na bazi kukuruza, prirodne ili sintetičke gume kao što su akacija, tragakant, ili natrij alginat, karboksimetilceluloza, polietilen glikol, voskovi, i slični. Lubrikanti koji se koriste u navedenim oblicima doziranja uključuju natrij oleat, natrij stearat, magnezij stearat, natrij benzoat, natrij acetat, natrij klorid, i slične. Dezintegrirajuća sredstva uključuju, bez ograničenja, škrob, metil celulozu, agar, bentonit, ksantan gumu, i slična.

35

Spojevi iz ovog izuma mogu se davati u obliku liposomskog prienosnog sustava, kao što su mali unilamelarni vezikuli, 40 veliki unilamelarni vezikuli, i multilamelarni vezikuli. Liposomi mogu nastati iz različitih fosfolipida, kao što je kolesterol, stearylamin ili fosfatidilkolini.

40

Spojevi ovog izuma se također mogu povezati s topivim polimerima kao ciljanim nosačima lijeka. Takvi polimeri mogu uključiti polivinilpirolidon, piran kopolimer, polihidroksipropilmetakrilamid-fenol, ili polietilenoksid-polilizin 45 supstituiran s ostacima palmitoila. Nadalje, spojevi ovog izuma se mogu spojiti u skupinu biološki razgradivih polimera korisnih za postizanje kontroliranog otpuštanja lijeka, na primjer, polimlječna kiselina, poliglikolna kiselina, kopolimeri polimlječne i poliglikolne kiseline, poliepsilon kaprolakton, polihidroksi butirična kiselina, poliortoesteri, poliacetali, polihidropirani, policijanoacilati, i križno vezani ili amfipatski blok kopolimeri hidrogela.

45

Oblici doziranja (farmaceutski sastavi) pogodni za primjenu mogu sadržavati od otprilike 1 miligram do otprilike 100 50 miligrama aktivnog sastojka po jedinici doze. U tim farmaceutskim sastavima aktivni sastojak će obično biti prisutan u količini od otprilike 0.5-95% težine u odnosu na ukupnu težinu smjese.

50

Želatinske kapsule mogu sadržavati aktivni sastojak i nosače u praškastom obliku, kao što su laktoza, škrob, derivati 55 celuloze, magnezij stearat, stearinska kiselina, i slične. Slični diluenti se mogu koristiti kako bi se dobile komprimirane tablete, 1 tablete i kapsule se mogu izraditi kao proizvodi s odrl'avanjem otpuštanjem kako bi se postiglo kontinuirano otpuštanje lijeka tijekom nekoliko sati. Komprimirane tablete mogu biti obložene šećerom ili zaštitnim filmom kako bi se maskirao okus i kako bi se zaštitila tableta od atmosferskih utjecaja, ili se mogu enterički obložiti za selektivnu razgradnju u probavnom traktu.

55

Tekući oblici za oralnu primjenu mogu sadržavati boje i dodatke za poboljšanje okusa kako bi pacijent bolje prihvatio 60 lijek.

60

Općenito, voda, odgovarajuće ulje, otopina soli, vodena otopina dekstroze (glukoze), i srodne šećerne otopine i glikoli kao što su propilen glikol ili polietilen glikoli su prihvatljivi nosači parenteralnih otopina. Poželjno je da otopine za parenteralnu primjenu sadrže sol aktivnog sastojka topivog u vodi, odgovarajuće stabilizirajuće sredstvo, i ukoliko je potrebno, puferske tvari. Antoksidansi kao što su natrij bisulfit, natrij sulfit, ili askorbinska kiselina, bilo sami ili u kombinaciji, su pogodna stabilizirajuća sredstva. Također se koriste i limunska kiselina i njezine soli i natrij EDTA. Povrh toga, parenteralne otopine mogu sadržavati konzervanse, kao što su benzalkonij klorid, metil- ili propil-paraben i klorobutanol.

Odgovarajući farmaceutski nosači su opisani u Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, uobičajenom priručniku za ovo područje.

Korisni reprezentativni farmaceutski oblici doza za primjenu spojeva opisanih u ovom izumu su slijedeći:

Kapsule

Veliki broj pojedinačnih kapsula se pripravlja punjenjem standardnih dvodjelnih tvrdih želatinskih kapsula, svake s po 100 miligrama aktivnog sastojka u prahu, 150 miligrama laktoze, 50 miligrama celuloze, i 6 miligrama magnezij stearata.

Mekane želatinske kapsule

Smjesa aktivnog sastojka u jestivom ulju kao što je sojino ulje, ulje lanenih sjemenki ili maslinovo ulje se pripravlja i ubrizgava pomoću pumpe (*positive displacement pump*) u želatinu kako bi se dobile mekane želatinske kapsule koje sadrže 100 miligrama aktivnog sastojka. Kapsule se operu i osuše.

Tablete

Veliki broj tableta se priprema prema uobičajenim postupcima tako da jedinica doze bude 100 miligrama aktivnog sastojka, 0.2 miligrama koloidalnog silikon dioksida, 5 miligrama magnezij stearata, 275 miligrama mikrokristalinske celuloze, 11 miligrama škroba i 98.8 miligrama laktoze. Odgovarajući zaštitni filmovi se mogu nanijeti kako bi se poboljšao okus ili usporila apsorpcija.

Injekcije

Parenteralna smjesa pogodna za primjenu injekcijom se pripravlja miješanjem 1.5% od ukupne mase aktivnog sastojka u 10% volumena propilen glikola i vode. Otopina postaje izotonična dodavanjem natrij klorida i steriliziranjem.

Suspenzija

Vodena suspenzija se pripravlja za oralnu primjenu tako da svakih 5 ml sadrži 100 mg konačno podijeljenog aktivnog sastojka, 200 mg natrij karboksimetil celuloze, 5 mg natrij benzoata, 1.0 g otopine sorbitola, U.S.P., i 0.025 ml vanilina.

Kada se spojevi ovog izuma kombiniraju s drugim antikoagulacijskim agensima, na primjer, dnevna doza može biti otprilike 0.1 do 100 miligrama spoja formule 1 i otprilike 1 do 7.5 miligrama drugog antikoagulansa, po tjelesne težine pacijenta. U dozi za tabletu, spojevi ovog izuma obično mogu biti prisutni u količini od otprilike 5 do 10 miligrama po jednoj dozi, a drugi antikoagulans u količini od otprilike 1 do 5 miligrama po jednoj dozi.

Kada se spojevi formule 1 daju u kombinaciji sa sredstvom protiv zgrušavanja, prema poznatoj praksi, uobičajena dnevna doza može biti od otprilike 0.01 do 25 miligrama spoja formule 1 i otprilike 50 do 150 miligrama sredstva protiv zgrušavanja, poželjno bi bilo otprilike 0.1 do 1 miligram spoja formule 1 i otprilike 1 do 3 miligrama sredstva protiv zgrušavanja, po kilogramu tjelesne težine pacijenta.

Kada se spojevi formule 1 daju u kombinaciji s trombolitičkim agensom, uobičajena dnevna doza može biti otprilike 0.1 do 1 miligram spoja formule 1, po kilogramu tjelesne težine pacijenta, i u slučaju trombolitičkih sredstava, uobičajena doza trombolitičkog sredstva kada se primjenjuje samo, može biti smanjena za otprilike 70-80% kada se daje sa spojem formule 1.

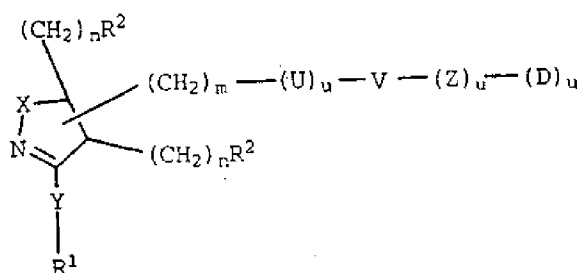
Kada se dva ili više gore navedena druga terapijska sredstva daju sa spojem formule 1, obično količina svakog sastojka u uobičajenoj dnevnoj dozi i uobičajenom obliku doze može biti smanjena u odnosu na uobičajenu dozu sredstva kada se daje samo, u pogledu dodatnog ili sinergističkog učinka terapijskog sredstva kada se uzima u kombinaciji.

Posebice kada se primjenjuje u obliku jedne dozne jedinice, postoji mogućnost nastajanja kemijske interakcije između povezanih aktivnih sastojaka. Zbog toga, kada se spoj formule 1 i drugi terapijski agens kombiniraju u jednu doznu

jedinicu oni se formuliraju tako da, iako su aktivni sastojci u jednom doznom obliku, fizički kontakt između sastojaka je minimalan (to jest, smanjen). Na primjer, jedan aktivni sastojak može biti enterički obložen. Enteričkim oblaganjem jednog od aktivnog sastojka, moguće je ne samo smanjiti kontakt između kombiniranih aktivnih sastojaka, već i, kontrolirati otpuštanje jednog od sastojka u probavnom traktu, tako da se jedan od dvaju sastojaka ne oslobađa u želucu, već radije u crijevima. Jedan od aktivnih sastojaka se također može obložiti s tvari koja djeluje na odgođeno otpuštanje kroz probavni trakt i također smanjuje fizički kontakt između kombiniranih aktivnih sastojaka. Nadalje, komponenta za odgođeno otpuštanje može se dodatno enterički obložiti, tako da se otpuštanje ove komponente vrši samo u crijevima. Drugi bi pristup uključivao formuliranje kombiniranog proizvoda u kojem bi jedna komponenta bila obložena s polimerom za suzdržano i/ili enteričko otpuštanje, a druga komponenta bi bila obložena s polimerom kao što je niskoviskozni hidroksipropil metilceluloza (HPMC) ili drugim odgovarajućim tvarima poznatim u području, kako bi se nadalje odvojile aktivne komponente. Polimerno oblaganje služi za stvaranje dodatne prepreke kako ne bi došlo do interakcije s drugom komponentom.

15 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi formule I:



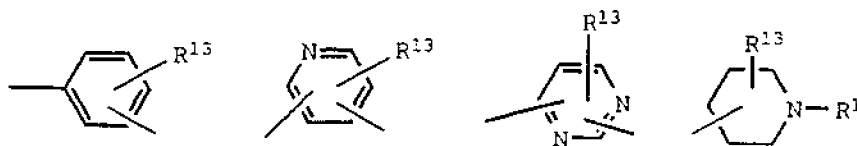
uključujući i njihove farmaceutski pogodne soli i prolijek oblike, i sve njihove stereoizomerne oblike i smjese navedenih stereoizomernih oblika, **naznačeni time**, da:

U kada je prisutan (t.j., kada je $u=1$), je izabran iz

- CO-NH-(CH₂)_o-
- CO-(CH₂)_o-
- SO₂-NH-(CH₂)_o-
- SO₂-(CH₂)_o-
- NHSO₂-(CH₂)_o-, pod uvjetom da $m \neq 0$
- NHCO-(CH₂)_o-, pod uvjetom da $m \neq 0$
- NH-(CH₂)_o-, pod uvjetom da $m \neq 0$
- O-(CH₂)_o-, pod uvjetom da $m \neq 0$
- S-(CH₂)_o-, pod uvjetom da $m \neq 0$
- CH=CH-(CH₂)_o-

X je O, S, NR¹⁵

Y je izabran iz



R¹ je izabran iz

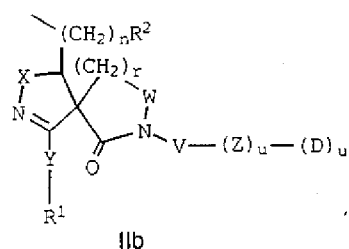
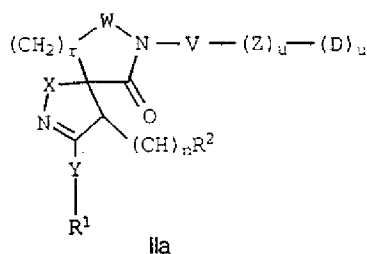
- (CH₂)_pNR⁵R⁶
- C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
- NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶
- NHC(NR¹⁴)H
- CONR⁵R⁶

R² je izabran iz

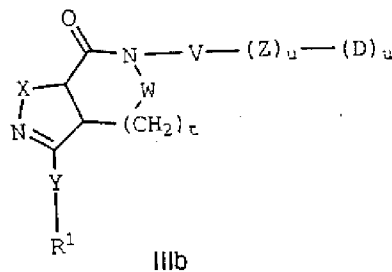
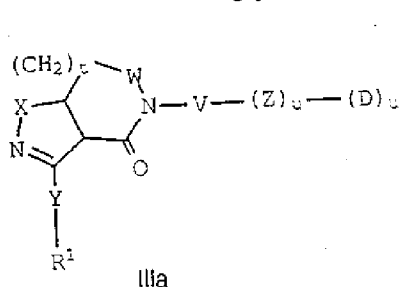
H

- C₁-C₆ alkila
 C₁-C₆alkoksi
 CO₂R⁵
 CONHR⁵
 5 CONHCH₂CO₂R⁵
 CONH(CH₂)_n-R¹⁰
 R¹⁰
 CO-R⁵
 COCO₂R⁵
 10 COCONHR⁵
 SO_nR⁵
 SO₂NHR⁵
 NHR⁷
 CH=CHCO₂R⁵
 15 CH=CHCONHR⁵
 O-(CH₂)_n-R¹⁰
 SO_n-(CH₂)_n-R¹⁰
 NH-(CH₂)_n-R¹⁰

20 U i R² zajedno daju spiro spoj formula IIa i IIb, ili spoj formula IIa ili IIIb:



gdje W = CO, CH₂, CHOR⁵ i r = 1-3

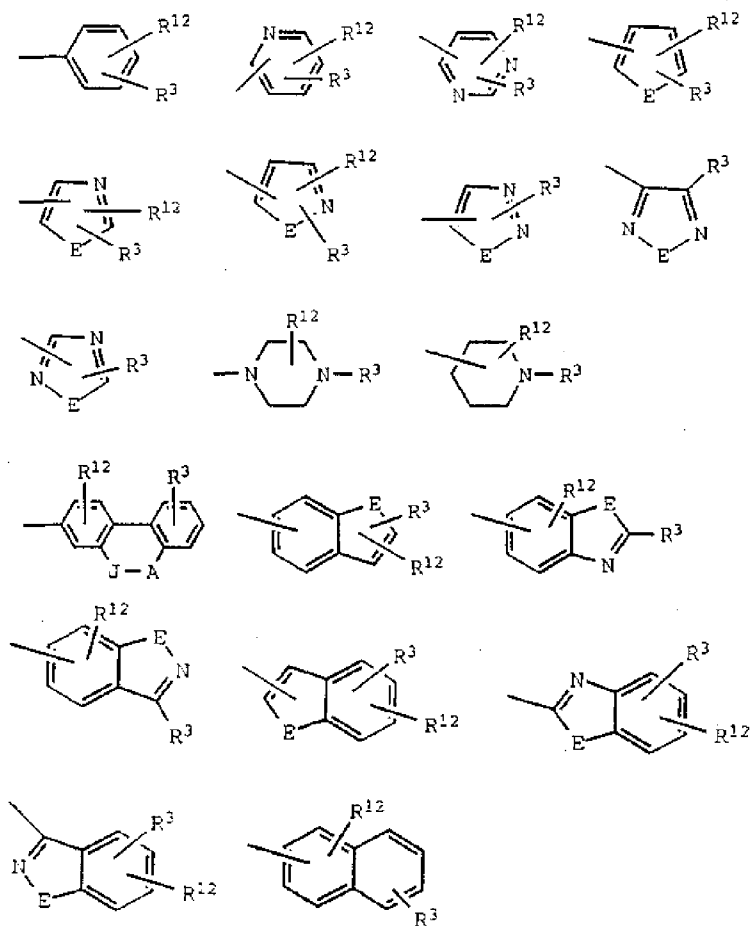


gdje W = CO, CH₂, CHOR⁵ i t = 0-2

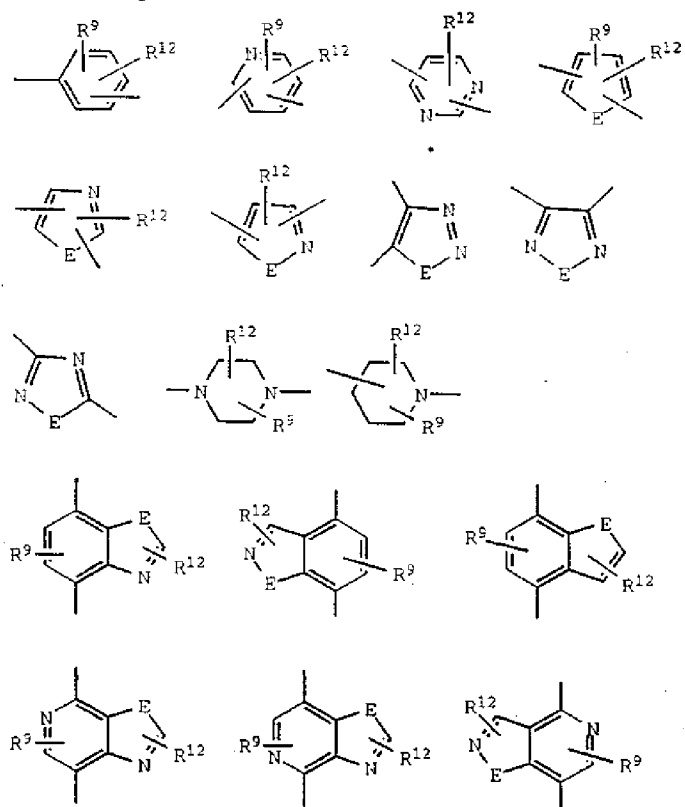
25 R³ je izabran iz

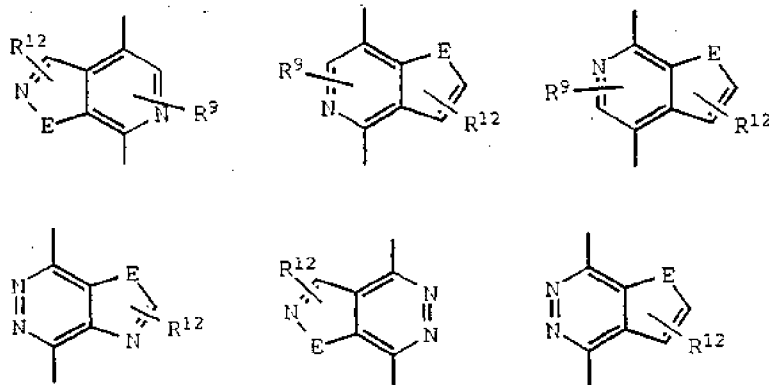
- (CH₂)_sNR⁵R⁶
 C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 30 NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)H
 CONR⁵R⁶

V je izabran iz slijedećih kada su Z i D oboje odsutni:



V je izabran iz slijedećih kada su Z i/ili D prisutni:

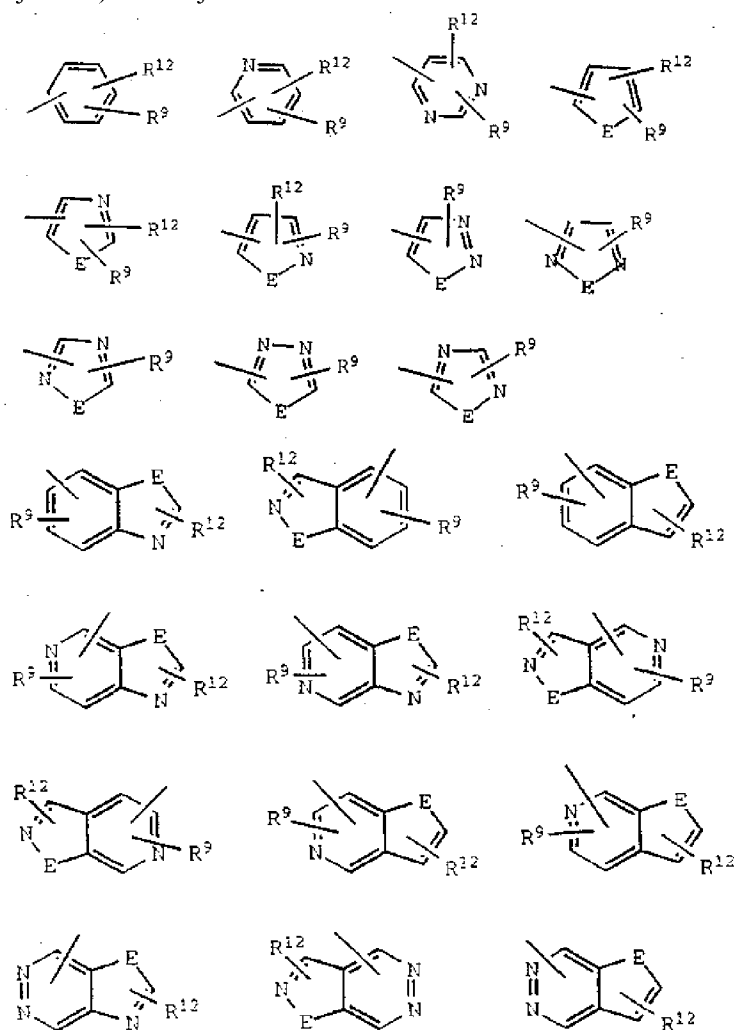




Z kada je prisutan (t.j., kada je $u = 1$) izabran je iz

- 5 jednostruke veze,
 -CO-,
 -(CH₂)₆,
 -SO_n⁻,
 -SO₂NHR⁴, pod uvjetom da je D odsutan
 10 -NH-,
 -NR⁷,
 -O-

D kada je prisutan (t.j., kada je $u = 1$) izabran je iz



15

E je izabran iz N, NR⁵, O, S;

J je izabran iz O, NR⁷;

A je izabran iz CO, CH₂, SO, SO₂;

R⁴ je izabran iz H

5 C₁-C₆ alkila (CH₂)_n-fenila (CH₂)_n-CONHR⁵ (CH₂)_n-CONHR⁵CH₂CO₂R⁵

R⁵ i R⁶ su pri svakom pojavljivanju nezavisno

H

C₁-C₆ alkil

10 (CH₂)_n-fenil

R⁷ je izabran iz

H

15 C₁-C₆ alkila

SO₂R⁵

COR⁵

(CH₂)_i-R¹⁰

(CH₂)_n-fenil

20

R⁸ je izabran iz

H

C₁-C₆ alkila

25 halogena

NO₂

CF₃

OR⁵

30 R⁹ je izabran iz

H

C₁-C₅ alkila

halogena

35

NO₂

NHR⁷

SO₂NHR¹¹

CF₃

OR⁵

40

CO₂R⁵

CONR⁵R⁷

CN

(CH₂)_pNR⁵R⁶

C(NR¹⁴)NR⁵R⁶

45

NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶

NHC(NR¹⁴)H

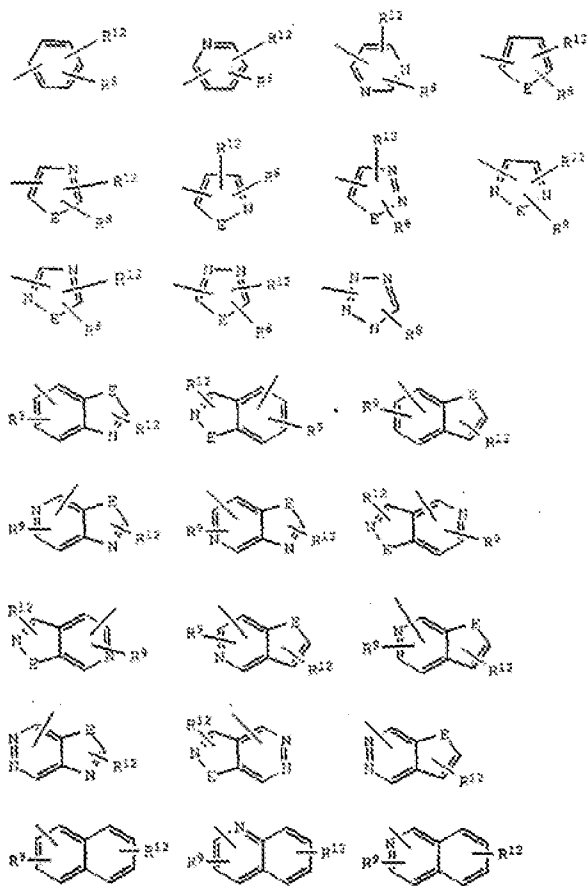
SO_n-R⁵

SO_n-CF₃

imidazola, pirazola, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola i

50 tetrazola, koji svaki posebno mogu biti supstituirani s CF₃, halogenom, NO₂, C₁-C₅ alkilom, ili C₁-C₅ alkoksi;

R¹⁰ je izabran iz



R¹¹ je izabran iz

- 5 H
- C₁-C₆ alkila
- (CH₂)_n-fenila
- COR⁵
- CO₂R⁵

10 R¹² je izabran iz

- H
- C₁-C₆ alkila
- 15 C₁-C₆ alkoksi
- halogena
- NO₂
- NHR⁷
- CN
- 20 CF₃
- SONHR¹¹

R¹³ je izabran iz

- H
- 25 OH
- C₁-C₁₀ alkila
- C₁-C₁₀ alkoksi
- nitro
- halo
- 30 CF₃

R¹⁴ je izabran iz

- H
- OH

C₁-C₁₀ alkila
 C₁-C₁₀ alkoksi
 CO₂- C₁-C₁₀ alkila
 CO- C₁-C₁₀ alkila
 5 CONH- C₁-C₁₀ alkila
 CONH-fenila
 CO₂(CH₂)_n-fenila

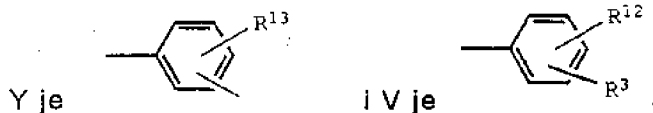
R¹⁵ je izabran iz

10 H
 C₁-C₆ alkila
 C₁-C₆ alkoksi
 CO₂R¹⁴
 15 CONHR¹⁴
 CONHCH₂CO₂R⁵
 CONH(CH₂)_q-R¹⁰
 (CH₂)_nR¹⁰
 CO-R⁵
 20 COCO₂R⁵
 COCONHR⁵
 SO₂NHR⁵

pri svakom pojavljivanju su svaki od slijedećih nezavisno:

25 m = 0-2
 n = 0-4, osim u -SO_n-,
 n = 0-2;
 o = 0-2
 30 p = 0-1
 q = 0-4
 r = 1-2
 s = 0-2
 t = 0-2
 35 u = 0-1,

pod uvjetom, da kada je X jednako NR¹⁵, Z i D su oboje odsutni,



tada barem jedan od R¹ i R³ moraju biti

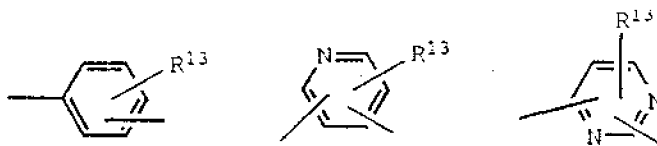
40 C(NR¹⁴)NR⁵R⁶
 NHC(NR¹⁴)NR⁵R⁶ ili
 NHC(NR¹⁴)H.

45 2. Spojevi iz zahtjeva 1, **naznačeni time**, da

U je prisutan i izabran je iz

50 -CO-NH-(CH₂)o-
 -CO-(CH₂)o-
 -SO₂-NH-(CH₂)o-
 -SO₂-(CH₂)o-
 -NH-(CH₂)o-,
 -O-(CH₂)o-

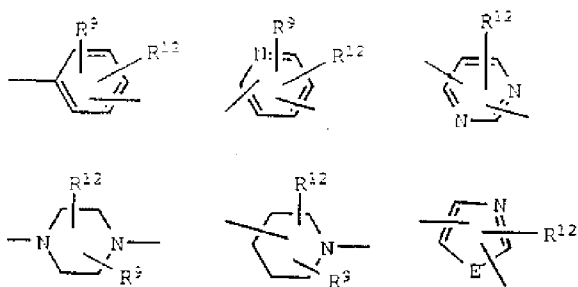
55 X je O
 Y je izabran iz



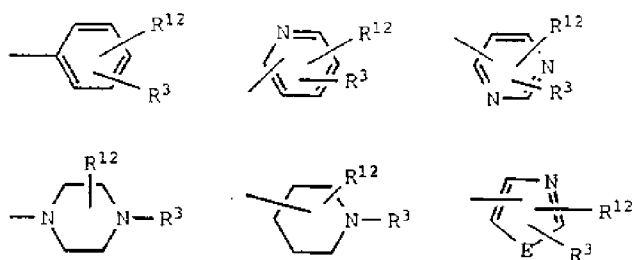
R^1 je izabran iz $C(NR^{14})NR^5R^6NHC(NR^{14})NR^5R^6$
 R^2 je izabran iz

- 5
 H
 C₁-C₆ alkila
 C₁-C₆ alkoksi
 CO₂R⁵
 10 CONHR⁵
 CONHCH₂CO₂R⁵
 CONH(CH₂)_q-R¹⁰
 R¹⁰
 CO-R⁵
 15 COCO₂R⁵
 COCONHR⁵
 SO_nR⁵
 SO₂NHR⁵
 NHR⁷
 20 CH = CHCO₂R⁵
 CH=CHCONHR⁵
 O-(CH)_n-R¹⁰
 SO_n-(CH)_n-R¹⁰
 25 NH-(CH)_n-R¹⁰

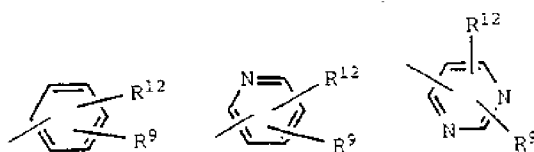
V je izabran iz slijedećih kada su Z i/ili D prisutni:



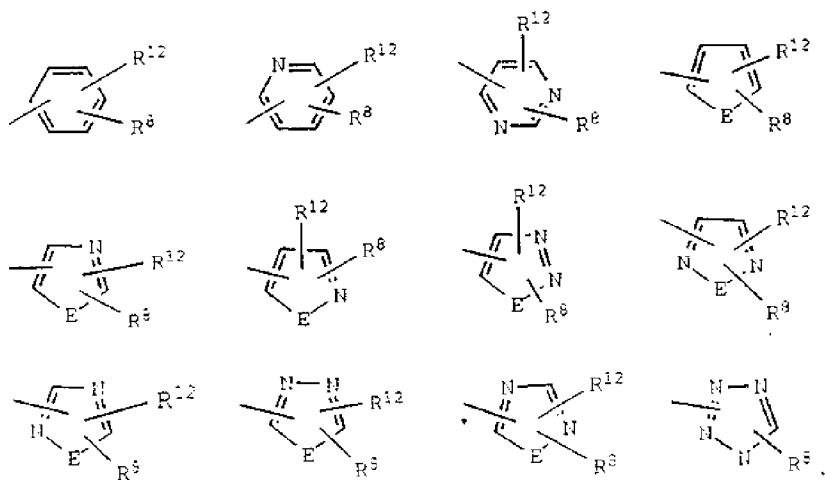
V je izabran iz slijedećih kada su Z i D oboje odsutni:



30 D kada je prisutan (t.j., kada je u = 1) izabran je iz

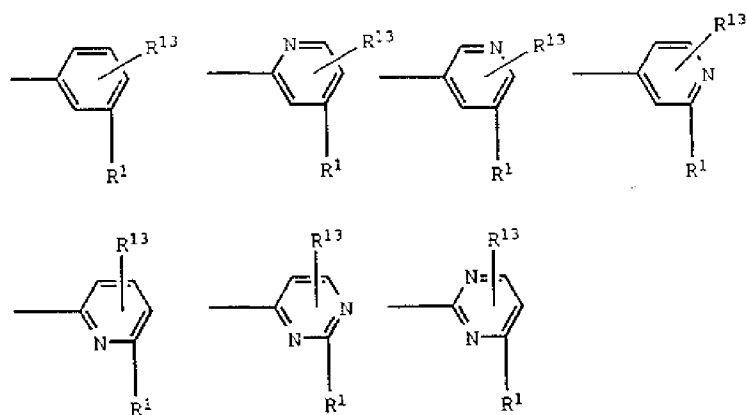


R^{10} je izabran iz



3. Spojevi iz zahtjeva 2, **naznačeni time**, da

- 5 U je -CO-NH-(CH₂)_o-
Y je izabran iz

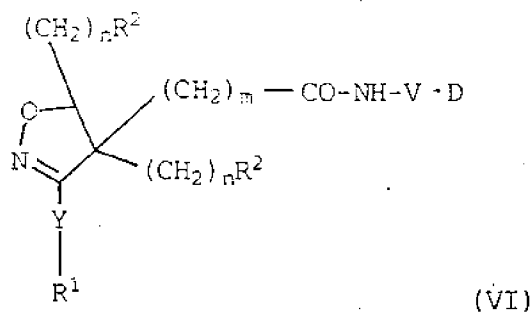
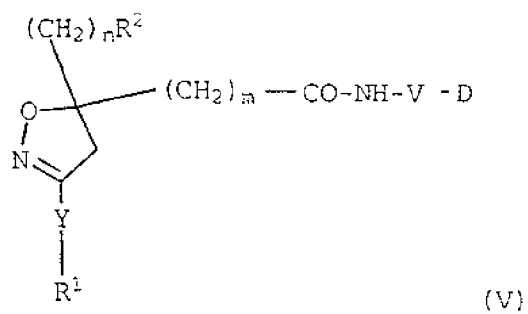


R¹ je C(NR¹⁴)NR⁵R⁶

Z je odsutan ili prisutan i izabran je iz -O- i NR⁷-

10

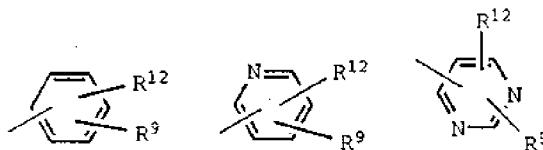
4. Spojevi iz zahtjeva 3 koji imaju strukture V i VI:



naznačeni time, da

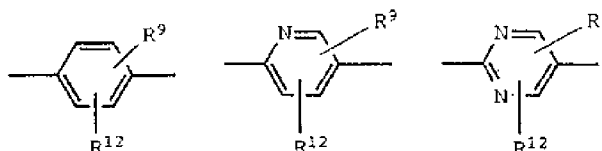
R^1 je $C(NR^{14})NR^5R^6$ i

D je izabran iz



5

V je izabran iz slijedećih:



- 10 5. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je izabran iz skupine koja uključuje slijedeće spojeve, kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli i prolijeke oblike, i sve njihove stereoizomerne oblike i smjese navedenih stereoizomernih oblika:

3-(3-amidinofenil)-5-[(2-naftilsulfonil)amino]metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil]aminokarbonil]-5-(kARBOMETOKSIMETIL)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-7-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)metil[1-oksa-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ene-6,8-dione

3-amidinofenil 3-(4-amidinofenil)-5-[(aminokarbonil)izoksazolin-5-il]acetamid

4-amidinofenil 3-(3-amidinofenil)-5-[(kARBOMETOKSI)izoksazolin-5-il]acetamid

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-[(kARBOMETOKSIMETIL)aminokarbonilmetil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-
[(karboksimetil)izoksazolin

3-(4-amidinofenil)-5-[(3-amidinofenil)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-
amidinofenil)metilaminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilpiperidin-1-
il)karbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-pirimidin-5-il)piperidin-1-
il)karbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-benzensulfonilfenil-1-
il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4-amidinofenil)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-
il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-
il)aminokarbonil]-5-(karoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-
il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(1,1'-bifenil-4-

ii)aminokarbonil]-5-(hidroksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3'-n-propil-
[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(4'-amino-[1-1']-bifenil-4
-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1-1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1-1']-
bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksietilen)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-

il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-
(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-
(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-(karboksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetilaminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil]-5-[(imidazol-4-
il)etilaminokarbonilmetil]izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetilaminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifenil-4-il)aminokarbonil]-5-(metil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(karbometoksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(karboksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[2-(2'-aminosulfonilfenil-1-

II)piridin-5-il]aminokarbonil]-5-
(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-
(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-
(aminokarbonilmetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-
(hidroksietil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-
(metoksietil)izoksazolin

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

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-
(karbometoksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(karboksimetil)izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-karbometoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-karbometoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-{1,1'}-bifenil-4-il]aminokarbonil]-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

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

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

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil]-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)pirimidin-2-il]aminokarbonil]-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-trifluorometilsulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]aminokarbonil]-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-

trifluorometilsulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-
il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-3-kloro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-3-fluoro-
[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometil-3-kloro-
[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-metoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilaminosulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-metilaminosulfonilfenil-1-
il)piridin-2-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-fluoro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-metilsulfonil-kloro-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-[1,1']-
bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il]aminokarbonil-5-(imidazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-3-
fluoro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-trifluorometilsulfonil-3-
kloro-[1,1']-bifenil-4-il]aminokarbonil-5-(tetrazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-[2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il]aminokarbonil-5-(imidazol-1-il)metil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil-5-metoksimetil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-4-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil-5-trifluorometil-izoksazolin

3-(3-amidinofenil)-5-(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifenil-
4-il)aminokarbonil-4-metoksimetil-izoksazolin

6. Farmaceutska smjesa, **naznačena time**, da uključuje terapijski učinkovitu količinu spoja iz bilo kojeg od zahtjeva od 1 do 5 i farmaceutski prikladan nosač.

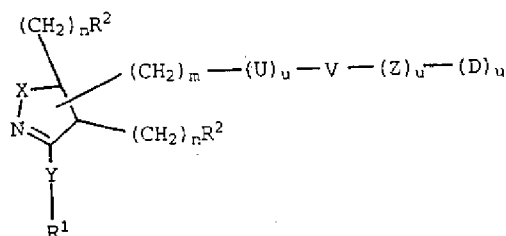
5

7. Postupak liječenja ili sprečavanja tromboembolijskog poremećaja kod sisavca, **naznačen time**, da uključuje davanje sisavcu terapijski učinkovite količine spoja iz bilo kojeg od zahtjeva od 1 do 5.

10 SAŽETAK

Izoksazolini, izotiazolini i pirazolini kao inhibitori Faktora Xa, farmaceutske smjese koji sadrže navedene spojeve, i postupci uporabe navedenih spojeva kao antikoagulacijskih sredstava u liječenju i sprečavanju tromboembolijskih poremećaja. Spojevi mogu biti predstavljeni formulom:

15



u kojoj je X jednako O, S ili NR¹⁵.