



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 213 732** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **C 07 D 213/56, 213/61, 213/73,
213/84, 213/89, 237/08, 239/26,
401/10, 405/12, A 61 K 31/496,
31/501, 31/506, A 61 P 7/02/(C 07
D 401/10, 213:00, 241:00), (C 07 D
405/12, 213:00, 307:77)**

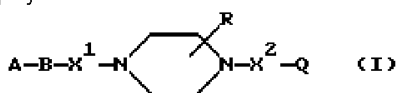
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99112135/04, 04.11.1997
(24) Дата начала действия патента: 04.11.1997
(30) Приоритет: 08.11.1996 GB 9623283.0
29.07.1997 GB 9715893.5
(43) Дата публикации заявки: 10.04.2001
(46) Дата публикации: 10.10.2003
(56) Ссылки: SU 1486061 A3, 07.09.1989. RU
92004567 A1, 27.03.1995. WO 96/10022 A1,
04.04.1996. WO 96/24586 A1, 15.08.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 08.06.1999
(86) Заявка РСТ:
GB 97/03033 (04.11.1997)
(87) Публикация РСТ:
WO 98/21188 (22.05.1998)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", патентному пов. Н.Г.Лебедевой,
рег.№ 0112

(71) Заявитель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)
(72) Изобретатель: ПРЕСТОН Джон (GB),
СТОКЕР Эндрю (GB), ТЕРНЕР Пол
(GB), СМИТЕРС Майкл Джеймс (GB), РЭЙНЕР
Джон Уолл (GB)
(73) Патентообладатель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57)
Настоящее изобретение относится к
гетероциклическим производным общей
формулы



в которой А представляет
моноклическое гетероциклическое кольцо,
выбранное из группы, содержащей пиридил,
пиримидинил и пиридазинил, необязательно
замещенное одним или двумя атомами или
группами, выбранными из галогена, циано,
оксо, amino, C₁₋₄алкила; В представляет
p-фенилен, необязательно замещенный
заместителем, выбранным из C₁₋₄алкила,
C₁₋₄алкоксикарбонила, группы (CH₂)_nY¹,
CON(L³Y¹)₂, где n означает целое число от

0 до 4, Y¹ - гидроксигруппа, L³ представляет
C₂₋₄алкилен; R представляет водород,
C₁₋₄алкоксикарбонил, либо
гидроксигруппа C₁₋₄алкил; X¹ означает CO;
X² означает SO₂; Q означает нафтил,
фенилC₃₋₄алкенилен либо бензофуранил,
замещенный галогеном; и их
фармацевтически приемлемые соли.
Соединения формулы I ингибируют фермент
фактора X_a и могут применяться для лечения
заболеваний, вызываемых нарушениями,
которые связаны с фактором X_a, например,
для лечения заболеваний, вызванного
тромбозом и нарушениями в системе
свертывания крови. Кроме того, объектом
изобретения является фармацевтическая
композиция для применения при
продуцировании ингибирующего фактор
X_a действия. 2 с. и 2 з. п. ф-лы, 1 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 213 732** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 213/56, 213/61,
213/73, 213/84, 213/89, 237/08,
239/26, 401/10, 405/12, A 61 K
31/496, 31/501, 31/506, A 61 P
7/02/(C 07 D 401/10, 213:00,
241:00), (C 07 D 405/12, 213:00,
307:77)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

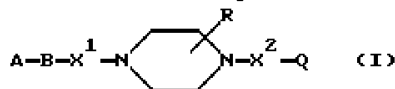
(21), (22) Application: 99112135/04, 04.11.1997
(24) Effective date for property rights: 04.11.1997
(30) Priority: 08.11.1996 GB 9623283.0
29.07.1997 GB 9715893.5
(43) Application published: 10.04.2001
(46) Date of publication: 10.10.2003
(85) Commencement of national phase: 08.06.1999
(86) PCT application:
GB 97/03033 (04.11.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/21188 (22.05.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", patentnomu pov. N.G.Lebedevoj,
reg.№ 0112

(71) Applicant:
ZENEKA LIMITED (GB)
(72) Inventor: PRESTON Dzhon (GB),
STOKER Ehndru (GB), TERNER Pol
(GB), SMITERS Majkl Dzhejms (GB), REhJNER
Dzhon Uoll (GB)
(73) Proprietor:
ZENEKA LIMITED (GB)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, heterocyclic compound, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to heterocyclic derivatives of the general formula (I): A-B-



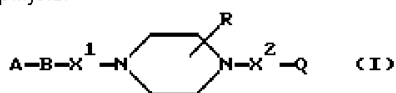
wherein A represents monocyclic heterocyclic ring taken among group including pyridyl, pyrimidinyl and pyridazinyl optionally substituted with one or two atoms or groups taken among halogen atom, cyano-, amino-group, C₁₋₄-alkyl; B represents p-phenylene optionally substituted with substituent taken among C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, group (CH₂)_nY¹, CON(L³Y¹)₂ where n is a whole

number from 0 to 4; Y¹ is hydroxy-group; L³ represents C₁₋₄-alkylene; R represents hydrogen atom, C₁₋₄-alkoxycarbonyl either hydroxy-C₁₋₄-alkyl; X¹ means CO; X² means SO₂; Q means naphthyl, phenyl-C₂₋₄-alkenylene either benzofuranyl substituted with halogen atom; and to their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) inhibit enzyme activity of factor X_a and can be used for treatment of diseases caused by disorders associated with factor X_a, for example, for treatment of diseases caused by thrombosis and disorders in system of blood coagulation. Except for, invention relates to pharmaceutical composition used for application for producing factor X_a with inhibitory effect. EFFECT: valuable medicinal properties of compounds. 4 cl, 1 tbl, 13 ex

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

Формула изобретения:

1. Гетероциклические производные общей формулы



в которой А представляет моноциклическое гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, содержащей пиридил, пиримидинил и пиридазинил, необязательно замещенное одним или двумя атомами или группами, выбранными из галогена, циано, оксо, amino, C₁₋₄алкила;

В представляет п-фенилен, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкоксикарбонила, группы (CH₂)_nY¹, группы CON(L³Y¹)₂, где n означает целое число от 0 до 4, Y¹ - гидроксид и L³ представляет C₂₋₄алкилен;

R представляет водород, C₁₋₄алкоксикарбонил либо гидроксид C₁₋₄ алкил;

X¹ означает CO;

X² означает SO₂;

Q означает нафтил, фенилC₂₋₄алкенилен либо бензофуранил, замещенный галогеном; или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где А представляет 4-пиримидинил, или 4-пиридил.

3. Соединение по п.1, выбранное из 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазина;

1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пир

идил)бензоил]пиперазина;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазина;

или его фармацевтически приемлемой соли.

5 4. Фармацевтическая композиция для применения при продуцировании ингибирующего фактора Ха действия, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемые разбавитель и носитель.

10 Приоритет по пунктам и признакам:

08.11.1996 - по п.1 - для соединений формулы I, имеющих все указанные значения А, В, R, X¹, X², и Q, кроме соединений, где А представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, замещенное оксогруппой; п.2; п.3 - для первого по ходу изложения соединения; п.4 - для композиций на основе соединений формулы I, имеющих указанные для нее значения А, В, R, X¹, X², и Q, кроме композиций на основе соединений, где А представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, замещенное оксогруппой, и кроме композиций на основе второго и третьего по ходу изложения в п.3 соединений.

25 09.07.1997 - по п.1 - для соединений формулы I, где А представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, замещенное оксогруппой; п.3 - для второго и третьего по ходу изложения соединений; п.4 - для композиций на основе соединений формулы I, где А представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, замещенное оксогруппой, и композиций на основе второго и третьего по ходу изложения в п.3 соединений.

35

40

45

50

55

60

Изобретение относится к гетероциклическим производным или к их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают антитромботическими и антикоагулянтными свойствами и таким образом полезны в способах лечения человека и животных. Изобретение относится также к способам получения гетероциклических производных, к фармацевтическим композициям, содержащим эти производные, и к их применению в изготовлении лекарственных средств с целью обеспечения ими антитромботического и антикоагулянтного эффекта.

Полагают, что антитромботическое и антикоагулянтное действие, производимое соединениями изобретения, достигается за счет их сильного ингибиторного действия против активированной протеазы системы свертывания, известный как фактор Хагемана (Фактор Ха). Фактор Ха является одним из звеньев каскада протеаз, вовлеченных в сложный процесс свертывания крови. Протеаза, известная как тромбин, является конечной протеазой в каскаде, а Фактор Ха является предшествующей протеазой в каскаде, которая расщепляет протромбин с образованием тромбина.

Известно, что определенные соединения обладают ингибиторными свойствами против Фактора Ха и этот вопрос рассматривался в обзоре R.B.Wallis, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173-1179. Таким образом известно, что

два белка, один известен как антистатин и другой - как противосвертывающий белок клеща (TAP), являются специфическими ингибиторами Фактора Ха, которые обладают антитромботическими свойствами в различных моделях тромбозомболического заболевания у животных.

Известно также, что определенные непептидной природы соединения обладают ингибиторными свойствами против Фактора Ха. Из низкомолекулярных ингибиторов, упомянутых в обзоре R.B.Wallis, все имеют сильно основную группу, такую как амидинофенильную или амидинонафтильную группу.

Как удалось обнаружить, некоторые гетероциклические производные обладают ингибиторной активностью против Фактора Ха. Многие из соединений настоящего изобретения обладают преимуществом в том, что являются избирательными ингибиторами Фактора Ха, то есть фермент Фактора Ха сильно ингибируется при концентрациях испытуемого соединения, которые не ингибируют или ингибируют в меньшей степени фермент тромбин, который также является членом ферментативного каскада свертывания крови.

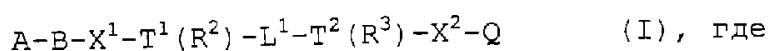
Заявка РСТ Международная Публикация № WO9610022 описывает определенные гетероциклические пиперазиновые соединения в качестве ингибиторов Фактора Ха. Заявка РСТ Международная Публикация № WO9728129, опубликованная после даты приоритета настоящей заявки, также описывает некоторые гетероциклические пиперазиновые соединения в качестве ингибиторов Фактора Ха. Заявка РСТ Международная Публикация № WO9730971, опубликованная после даты приоритета настоящей заявки, раскрывает соединения бензамидинового типа как

ингибиторы Фактора Ха.

Соединения настоящего изобретения обладают активностью при лечении или предупреждении разных медицинских нарушений, при которых показана антикоагулянтная терапия, например, при лечении или предотвращении тромбозов и тромбоэмболических состояний, таких как заболевания коронарной артерии и сосудов мозга. Другие примеры подобных медицинских расстройств включают различные сердечно-сосудистые состояния и состояния сосудов мозга, такие как инфаркт миокарда, образование атеросклеротических бляшек, венозные и артериальные тромбозы, синдромы свертывания, сосудистые повреждения, включая реокклюзию и рестеноз после пластической операции на сосудах и шунтирования коронарной артерии, образование тромба после применения оперативной техники на кровеносных сосудах или после общей хирургии, такой как замена тазобедренного сустава, введение искусственных клапанов сердца или по рециркуляции крови, церебральный инфаркт, церебральный тромбоз, удар, церебральная эмболия, легочная эмболия, ишемия и стенокардия (включая нестабильную стенокардию).

Соединения изобретения также используют как ингибиторы коагуляции крови в условиях ex-vivo, таких как, например, хранение цельной крови или других биологических образцов, которые предполагают содержание Фактора Ха и в которых свертывание является пагубным.

Таким образом в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



A означает необязательно замещенное 5- или 6-членное моно-

циклическое ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, выбранных из атомов азота, кислорода и серы;

В означает необязательно замещенное фениленовое кольцо;

T¹ означает СН или N;

T² означает СН или N;

с условием, что, по крайней мере, один из T¹ и T² означает N;

X¹ означает SO, SO₂, C(R⁴)₂ или CO, когда T¹ означает СН или N; или, кроме того, X¹ означает O или S, когда T¹ означает СН; и где каждый R⁴ представляет независимо водород или C₁₋₄алкил;

L¹ означает C₁₋₄алкилен или C₁₋₃алкиленкарбонил;

R² означает водород или C₁₋₄алкил;

R³ означает водород или C₁₋₄алкил;

или R² и R³ соединяются с образованием C₁₋₄алкилена или -CH₂CO-группы; где кольцо, образованное посредством T¹, R², R³, T² и L¹, необязательно замещено, с условием, что когда T¹ и T² оба представлены N, L¹ не является метиленом и R² и R³ вместе не являются метиленом;

X² означает S(O)_y, где y представляет один или два, C(R⁵)₂ или CO; и каждый R⁵ представляет водород или C₁₋₄алкил;

Q означает фенил, нафтил, фенилC₁₋₄алкил; фенилC₂₋₄алкенил; фенилC₂₋₄алкинил или гетероциклическую составляющую, содержащую вплоть до 4-ех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы и Q является необязательно замещенным; и их фармацевтически приемлемые соли.

В этом описании название "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, но упоми-

вание об индивидуальных алкильных группах, таких как "пропил", относится специфически к прямой цепи только. Аналогичное условие применяется к другим общим названиям.

Следует понимать, что определенные гетероциклические производные настоящего изобретения могут существовать как в сольватированной, так и несольватированной формах, таких как например, гидратированные формы. Следует понимать, что изобретение включает все подобные сольватированные формы, которые обладают ингибиторной активностью против Фактора Ха.

Далее следует понимать, что поскольку некоторые из соединений формулы, определенной выше, могут существовать в оптически активной или рацемической формах благодаря одному или более асимметричным атомам углерода, изобретение включает любую подобную оптически активную или рацемическую форму, которая обладает ингибиторной активностью против Фактора Ха. Синтез оптически активных форм может быть выполнен посредством общепринятых методов органической химии, хорошо известных в данной области, например, с помощью синтеза из исходных оптически активных материалов или с помощью разделения рацемической формы.

А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота в кольце. Предпочтительно А представляет собой пиридильное, пиримидинильное или пиридазинильное кольцо, например, 4-пиридил, 2-пиридил, 4-пиридазинил, 5-пиримидинил, 4-пиримидинил или 3-пиридил. Из них 4-пиримидинил, 4-пиридазинил и 4-пиридил являются пред-

почтительными, из которых 4-пиримидинил и 4-пиридил являются самыми предпочтительными.

В одном аспекте А является незамещенным. В другом аспекте А является замещенным одним, двумя или тремя атомами или группами, выбранными из галогена (например, фтора, хлора или брома), оксо, карбокси, трифторметила, циано, амина, гидроксид, нитро, C₁₋₄алкила (например, метила или этила), C₁₋₄алкокси (например, метокси или этокси), C₁₋₄алкоксикарбонил, C₁₋₄алкиламино (например, метиламино или этиламино) или ди-C₁₋₄алкиламино (например, диметиламино или диэтиламино). Во избежание сомнений, заместители на А могут присутствовать, где возможно, на гетероатоме кольца, такие как, например, N-оксиды. Предпочтительными заместителями являются C₁₋₄алкил и гало. Предпочтительно А является незамещенным.

В представляет собой необязательно замещенное фениленовое кольцо, где связи с А и X¹ могут быть в мета- или пара-положении. Предпочтительные связи с А и X¹ находятся в пара-положении, т.е. В означает пара-фениленовую группу.

В одном аспекте В является незамещенным. В другом аспекте В является замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, трифторметила, трифторметокси, циано, нитро, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила и C₂₋₄алкинила, из заместителя -(CH₂)_nY¹, в котором n составляет от 0 до 4 и Y¹ выбирается из гидроксид, амина, карбокси, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенилокси, C₂₋₄алкинилокси, C₁₋₄алкиламино, ди-C₁₋₄алкиламино, пирролидин-1-ила, пиперидина, морфолино, тиоморфолино, 1-оксотiomорфолино, 1,1-диоксотiomорфолино, пи-

перазин-1-ила, 4-С₁₋₄алкилпиперазин-1-ила, С₁₋₄алкилтио, С₁₋₄алкилсульфинила, С₁₋₄алкилсульфонила, С₂₋₄алканоиламино, бензамидо, С₁₋₄алкил-сульфонамидо и фенилсульфонамидо, из заместителя $-(CH_2)_nY^1$, в котором n составляет от 0 до 4 и Y² выбирается из карбокси, карбамоила, С₁₋₄алкоксикарбонила, N-С₁₋₄алкилкарбамоила, N,N-ди-С₁₋₄алкилкарбамоила, пирролидин-1-илкарбонила, пиперидинокарбонила, морфолинокарбонила, тиоморфолинокарбонила, 1-оксотiomорфолинокарбонила, 1,1-диоксотiomорфолинокарбонила, пиперазин-1-илкарбонила, 4-С₁₋₄алкилпиперазин-1-илкарбонила, С₁₋₄алкилсульфонамидокарбонила, фенилсульфонамидокарбонила и бензилсульфонамидокарбонила, из заместителя формулы $-X^3-L^2-Y^2$, в котором X³ представляет группу формулы CON(R⁵), CON(L²-Y²), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) или N(L²-Y²), L² представляет С₁₋₄алкилен, Y² имеет любое из значений, определенных непосредственно для него выше, и каждый R⁵ представляет независимо водород или С₁₋₄алкил, и из заместителя формулы $-X^3-L^3-Y^1$, в котором X³ представляет группу формулы CON(R⁵), CON(L³-Y¹), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) или N(L³-Y¹), L³ представляет С₂₋₄алкилен, Y¹ имеет любое из значений, определенных непосредственно для него выше, и каждый R⁵ представляет независимо водород или С₁₋₄алкил, и где любая гетероциклическая группа в заместителе В несет 1 или 2 заместителя, выбранных из карбокси, карбамоила, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкоксикарбонила, N-С₁₋₄алкилкарбамоила и N,N-ди-С₁₋₄алкилкарбамоила, и где любая фенильная группа в заместителе В необязательно несет 1 или 2 заместителя, выбранных из галогена, трифторметила, циано, С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₁₋₄алкокси, С₂₋₄алкенилокси и С₂₋₄алкинилокси. Предпочтительным является то, что В замещен

карбоксии, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄алкоксикарбонильными.

Предпочтительно В является незамещенным.

В отдельном аспекте, когда T¹ означает СН или N, X¹ означает СО, SO₂ или СН₂, или когда T¹ означает СН, X¹, кроме того, представляет собой О или S. Предпочтительно X¹ является СО.

Во избежание сомнений T¹ прямо присоединяется к группам X¹ и L¹, а T² - прямо присоединяется к группам L¹ и X².

L¹ означает C₁₋₄алкилен, например, метилен, этилен или пропилен (предпочтительнее этилен) или означает C₁₋₃алкиленкарбонил, например, метиленкарбонил (-CH₂CO-).

R² означает водород или C₁₋₄алкил, например, метил или этил. R³ означает водород или C₁₋₄алкил, например, метил или этил.

В предпочтительном аспекте R² и R³ соединяются с образованием C₁₋₄алкиленовой группы, например, метиленовой, этиленовой или пропиленовой группы (предпочтительнее этиленовой), или метиленкарбонильной (-CH₂CO-) группы.

В отдельном аспекте R² и R³ соединяются с образованием вместе с T¹, T² и L¹ гетероциклического кольца, в котором, по крайней мере, один из T¹ и T² представляет собой N. Примерами подобных гетероциклических колец являются пиперазин (где T¹ и T² оба являются N), пиперидин (где либо T¹, либо T² является N, и другой означает СН) и пирролидин (где либо T¹, либо T² является N, и другой означает СН). Предпочтительным является, когда гетероциклическое кольцо, образованное R² и R³, представляет собой пиперазин.

В одном аспекте гетероциклическое кольцо, образованное

T^1 , T^2 , L^1 , R^2 и R^3 , является незамещенным. В другом аспекте это кольцо замещается одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, оксо, карбокси и C_{1-4} алкоксикарбонила; или из следующих:

$-(CH_2)_n-R$, $-(CH_2)_n-NRR^1$, $-CO-R$, $-CO-NRR^1$, $-(CH_2)_n-CO-R$ и $-(CH_2)_n-CO-NRR^1$; где n составляет 0, 1 или 2, предпочтительнее n - 1 или 2;

R и R^1 выбираются независимо из водорода, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, гидрокси C_{1-4} алкила, карбокси C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкоксикарбонил C_{1-4} алкила или, где возможно, R и R^1 могут вместе образовывать 5- или 6-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное (предпочтительно насыщенное) гетероциклическое кольцо, которое может включать кроме азота, с которым R и R^1 связаны, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы.

В отдельном аспекте гетероциклическое кольцо, образованное R и R^1 , предпочтительно выбирается из 1-пирролидинила, 1-имидазолинила, 1-пиперидино, 1-пиперазинила, 4-морфолино и 4-тиоморфолино. В отдельном аспекте гетероциклическое кольцо, образованное R и R^1 , может быть незамещенным. В альтернативном аспекте кольцо, образованное R и R^1 , замещается одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, гидрокси или карбокси. Предпочтительно, когда гетероциклическое кольцо, образованное T^1, T^2, L^1, R^2 и R^3 , замещено : оксо, карбокси, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкоксикарбонилем. Предпочтительно, когда гетероциклическое кольцо, образованное T^1, T^2, L^1, R^2 и R^3 , является незамещенным.

В отдельном аспекте X^2 означает SO_2 , CH_2 или CO . Предпочтительнее, когда X^2 означает SO_2 .

В одном аспекте Q является незамещенным. В другом аспекте Q замещается одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, трифторметила, трифторметокси, циано, гидроксидокси, амино, нитро, трифторметилсульфонила, карбокси, карбамоила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенилокси, C_{2-4} алкинилокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкоксикарбонила, N - C_{1-4} алкилкарбамоила, N,N -ди- C_{1-4} алкилкарбамоила, C_{2-4} алканоила, C_{2-4} алканоиламино, гидроксид- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, карбокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксикарбонил- C_{1-4} алкила, карбамоил- C_{1-4} алкила, N - C_{1-4} алкилкарбамоил- C_{1-4} алкила, N,N -ди- C_{1-4} алкилкарбамоил- C_{1-4} алкила, фенила, гетероарила, фенокси, фенилтио, фенилсульфинила, фенилсульфонила, бензила, бензоила, гетероариллокси, гетероарилтио, гетероарилсульфинила и гетероарилсульфонила, и где вышеуказанный гетероарильный заместитель или гетероарильная группа в гетероарил-содержащем заместителе представляет 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и где вышеуказанные фенил, гетероарил, фенокси, фенилтио, фенилсульфинил, фенилсульфонил, гетероариллокси, гетероарилтио, гетероарилсульфинил, гетероарилсульфонил, бензил или бензоильный заместитель необязательно несут 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из галогена, трифторметила, циано, гидроксидокси, амино, нитро, карбокси, карбамоила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{1-4}

алкоксикарбонила, $\underline{N}$ - C_{1-4} алкилкарбамоила, $\underline{N}, \underline{N}$ -ди- C_{1-4} алкилкарбамоила и C_{2-4} алканоиламино.

Подходящими для Q, когда он представлен нафтилом, является, например, 1-нафтил или 2-нафтил; когда он представлен фенил C_{1-4} алкилом, подходящим является, например, бензил, фенэтил и 3-фенилпропил, когда он представлен фенил C_{2-4} алкенилом, подходящим является, например, стирил, циннамил или 3-фенилпроп-2-енил; и когда он представлен фенил C_{2-4} алкинилом, подходящим является, например, 2-фенилэтинил, 3-фенилпроп-2-инил и 3-фенилпроп-1-инил. Предпочтительнее, когда Q представлен нафтилом или особенно 2-нафтилом.

Подходящим значением для Q, когда он представлен гетероциклической группой, содержащей вплоть до 4-ех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, является, например, 5- или 6-членная группа, которая является единственным кольцом или сконденсированной с одним или двумя бензольными кольцами, такая как фурил, бензофуранил, тетрагидрофурил, хроманил, тиенил, бензотиенил, пиридил, пиперидино, хинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, изохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизо-хинолинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пирадазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, пирролил, пирролидинил, индолил, индолинил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, морфолино, 4 $\underline{H}$ -1,4-бензоксазинил, 4 $\underline{H}$ -1,4-бензотиазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, оксадиазолил, фуразанил, тиадиазолил, тетразолил, дибензофуранил и дибензотиенил, которая может быть присоединена через любое доступное положение, в том числе,

для соответствующей X^2 группы, такой как, например, SO_2 , $C(R^5)_2$ или CO , - через любой доступный атом азота, и которая может нести вплоть до трех заместителей, как определено здесь выше, включая заместитель на любом доступном атоме азота.

Подходящим значением для гетероарильного заместителя на Q или для гетероарильной группы в гетероарил-содержащем заместителе на Q, который включает 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3-ех гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, является, например, фурил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пирадазинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, оксадиазолил, фуразанил и тиадиазолил, которые могут быть присоединены через любое доступное положение, в том числе, для соответствующей X^2 группы, такой как, например, SO_2 , $C(R^5)_2$ или CO , - через любой доступный атом азота, и которые могут нести вплоть до трех заместителей, как определено здесь выше, включая заместитель на любом доступном атоме азота.

Подходящими значениями для возможных заместителей для В и Q являются:

для C_{1-4} алкила:	метил, этил и пропил;
для C_{1-4} алкоксикарбонила:	метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и третбутоксикарбонил;
для $\underline{N}$ - C_{1-4} алкилкарбамоила:	$\underline{N}$ -метилкарбамоил, $\underline{N}$ -этилкарбамоил и $\underline{N}$ -пропилкарбамоил;

для <u>N,N</u> -ди- C_{1-4} алкилкарбамоила:	<u>N,N</u> -диметилкарбамоил, <u>N</u> -этил- <u>N</u> -метилкарбамоил и <u>N,N</u> -ди- этилкарбамоил;
для гидрокси C_{1-4} алкила:	гидроксиметил, 1-гидрокси- этил, 2-гидроксиэтил и 3- гидроксипропил;
для C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкила:	метоксиметил, этоксиэтил, 1- метоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил и 3-метоксипро- пил;
для карбокси C_{1-4} алкила:	карбоксиметил, 1-карбокси- этил, 2-карбоксиэтил и 3- карбоксипропил;
для C_{1-4} алкоксикарбонил- C_{1-4} алкила:	метоксикарбонилметил, этокси- карбонилметил, трет-бутокси- карбонилметил, 1-метоксикар- бонилэтил, 1-этоксикарбонил- этил, 2-метоксикарбонилэтил, 2-этоксикарбонилэтил, 3-мет- оксикарбонилпропил и 3-эт- оксикарбонилпропил;
для карбамоил C_{1-4} алкила:	карбамоилметил, 1-карбамоил- этил, 2-карбамоилэтил и 3- карбамоилпропил;
для <u>N</u> - C_{1-4} алкилкарбамоил- C_{1-4} -алкила:	<u>N</u> -метилкарбамоилметил, <u>N</u> -этилкарбамоилметил, <u>N</u> -пропилкарбамоилметил, 1-(<u>N</u> -метилкарбамоил) этил,

	1- (<u>N</u> -этилкарбамоил) этил,
	2- (<u>N</u> -метилкарбамоил) этил,
	2- (<u>N</u> -этилкарбамоил) этил и
	3- (<u>N</u> -метилкарбамоил) пропил;
для <u>N</u> , <u>N</u> -ди- C_{1-4} алкилкарбамоил- C_{1-4} -алкила:	<u>N</u> , <u>N</u> -диметилкарбамоилметил,
	<u>N</u> -этил- <u>N</u> -метилкарбамоилметил,
	<u>N</u> , <u>N</u> -диэтилкарбамоилметил,
	1- (<u>N</u> , <u>N</u> -диметилкарбамоил) этил,
	1- (<u>N</u> , <u>N</u> -диэтилкарбамоил) этил,
	2- (<u>N</u> , <u>N</u> -диметилкарбамоил) этил,
	2- (<u>N</u> , <u>N</u> -диэтилкарбамоил) этил и
	3- (<u>N</u> , <u>N</u> -диметилкарбамоил) пропил
для галогена:	фтор, хлор, бром;
для C_{1-4} алкокси:	метокси, этокси;
для C_{1-4} алкиламино:	метиламино, этиламино;
для ди- C_{1-4} алкиламино:	диметиламино, диэтиламино;
для C_{1-4} алкенила:	винил и аллил;
для C_{2-4} алкинила:	этинил и проп-2-инил;
для C_{2-4} алкенилокси:	винилокси и аллилокси;
для C_{2-4} алкинилокси:	этинилокси и проп-2-инилокси;
для C_{1-4} алкилтио:	метилтио, этилтио и пропил- тио;
для C_{1-4} алкилсульфинила:	метилсульфинил, этилсульфинил и пропилсульфинил;
для C_{1-4} алкилсульфонила:	метилсульфонил, этилсульфонил и пропилсульфонил;
для C_{2-4} алканоиламино:	ацетамидо, пропионамидо и бу- тирамидо.

Предпочтительный класс соединений настоящего изобретения является таким, в котором:

A означает пиридил, пиримидинил или пиридазинил;

B означает пара-фенилен;

X¹ означает CO, SO₂ или CH₂, предпочтительнее CO;

T¹ и T² являются оба N;

L¹ означает этилен или пропилен;

R² и R³ связываются друг с другом с образованием этиленовой или пропиленовой или метиленкарбонильной группы;

гетероциклическое кольцо, образованное T¹, T², L¹, R² и R³, является замещенным или незамещенным;

X² означает SO₂;

Q означает стирил, необязательно замещенный (предпочтительнее 4-замещенный); нафтил, необязательно замещенный (предпочтительнее 6-замещенный), или фенил, необязательно замещенный (предпочтительнее 4-замещенный) фтором, хлором или бромом; и фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные соединения изобретения включают:

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-пиридил)бензоил]пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридинил)бензоил]пиперазин;

1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-3-метоксикарбонил-4-[4-(4-пи-

римидинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-метилпиримидин-4-ил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2,6-диметилпиримидин-4-ил) бензоил] пиперазин;

1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(3-фтор-4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-3-гидроксиметил-4-[4-(4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-3-этоксикарбонил-4-[4-(4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридазинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-метил-4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(4-хлор-E-стирилсульфонил)-4-[4-(4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(3-пиридазинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-3-оксо-4-[4-(4-пиримидинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-циано-4-пиридил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[2-метокси-4-(4-пиридазинил)

бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)

бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил) бензоил] гомо-
пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(3,5-диамино-1,2,4-триа-
зол-1-ил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-3-(4-тиоморфолинокарбонил)-4-
[4-(4-пиримидинил) бензоил] пиперазин;

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(3-фуранил) бензоил] пипе-
разин и

1-(6-метоксинафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил) бензоил] пи-
перазин.

Особенно предпочтительными соединениями изобретения
являются:

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил) бензоил]
пиперазин;

1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил) бензоил] пипе-
разин и

1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридазинил) бензоил]
пиперазин.

Гетероциклическое производное формулы I, или фармацев-
тически приемлемая его соль могут быть получены любым спо-
собом, известным для получения родственных соединений. По-
добные способы рассматриваются как дальнейший предмет изо-
бретения и иллюстрируются следующими показательными спосо-
бами, в которых, если не указано особо, А, В, X¹, T¹, T², L¹,
R², R³, X² и Q имеют любое значение, определенное в описании

выше, где любая функциональная группа, например, амино, алкиламино, карбокси или гидроксиды необязательно защищаются защитной группой, которую можно удалить при необходимости.

Необходимые исходные материалы могут быть получены с помощью стандартных методов органической химии.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которая включает:

(а) Для получения соединений формулы (I), где T^1 означает N и X^1 означает CO: реакцию амина формулы (II):



в присутствии подходящего основания, с кислотой формулы (III):



или ее реакционноспособным производным;

Подходящим реакционноспособным производным кислоты формулы (III) является, например, ацилгалоид, например, ацилхлорид, образованный реакцией кислоты и неорганического хлорангидрида, например тионилхлорида; смешанный ангидрид, например, ангидрид, образованный реакцией кислоты с эфиром хлоругольной кислоты, таким как изобутиловый эфир хлоругольной кислоты или с активированным амидом, таким как 1,1'-карбонилдиимидазол; активированный сложный эфир, например, эфир, образованный реакцией кислоты и фенола, такого как пентафторфенол, сложного эфира, такого как пентафторфенилтрифторацет или спирта, такого как N-гидроксibenзотриазол или N-гидроксисукцинимид; ацилазид, например, азид,

образованный реакцией кислоты и азида, такого как дифенилфосфорилазид; ацил цианид, например, цианид, образованный реакцией кислоты и цианида, такого как диэтилфосфорилцианид; или продукт реакции кислоты и карбодиимида, такого как N-N'-дициклогексилкарбодиимид или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимид.

Реакцию проводят в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат щелочного или щелочноземельного металла, алкоголят, гидроокись или гидрид, например, карбонат натрия, карбонат калия, этилат натрия, бутилат калия, гидроокись натрия, гидроокись калия, гидрид натрия или гидрид калия, или органометаллическое основание, такое как алкил-литий, например, *n*-бутил-литий, или диалкиламинолитий, например, литий диизопропиламид, или, например, органическое аминное основание, например, пиридин, 2,6-диметилпиридин (2,6-лутидин), коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, морфолин или диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен. Реакцию также предпочтительно выполняют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, например, метиленхлориде, хлороформе, четыреххлористом углероде, тетрагидрофуране, 1,2-диметоксиэтано, N,N-диметилформамиде, N,N-диметилацетамиде, N-метилпирролидин-2-оне, диметилсульфоксиде или ацетоне, и при температуре в области, например, от -78°C до 150°C, подходящей температурой является температура окружающей среды.

Подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканойльная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная

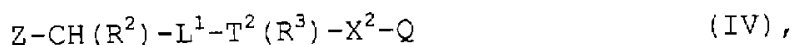
группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметокси-карбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензоильная. Условия снятия вышеуказанных защитных групп изменяются по необходимости в зависимости от выбора этой группы. Таким образом, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа или ароильная группа могут быть удалены, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как гидроокись щелочного металла, например, гидроокись лития или натрия. Альтернативным путем ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа может быть удалена, например, обработкой подходящей кислотой, такой как соляная, серная, фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий-на-угле, или путем обработки кислотой Льюиса, например, бор трис (трифторацетатом). Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или обработки гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, ароильная группа, например, бензоильная, или арилметильная, например, бензильная. Условия снятия вышеуказанных защитных групп изменяются по необходи-

мости в зависимости от выбора этой группы. Таким образом, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароматическая группа, могут быть удалены, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий-на-угле.

Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, этерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которую можно удалить, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которую можно удалить, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которую можно удалить, например, с помощью гидрирования над катализатором, таким как палладий-на-угле.

(b) Для получения таких соединений формулы (I), где T¹ обозначает CN и X¹ обозначает O: реакцию соединения формулы (IV):



где Z обозначает заменяемую группу,

выполняемую в присутствии подходящего конденсирующего агента с фенольным соединением формулы (V):



Подходящей заменяемой группой Z является, например,

галоген или сульфонилкислородная группа, например, фтор, хлор, бром, метилокси- или 4-тозилсульфонилкислородная группа.

Подходящим связывающим реагентом, когда Z означает галоген или сульфонилкислородную группу, является, например, подходящее основание, например, карбонат щелочного или щелочноземельного металла, гидроксид или гидрид, например, натрия карбонат, гидроксид или гидрид, например, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия или гидрид калия. Реакцию алкилирования предпочтительно выполняют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, например, N,N-диметилформамиде, N,N-диметилацетамиде, диметилсульфоксиде, ацетоне, 1,2-диметоксиэтаноле или тетрагидрофуране, и при температуре в области, например, от 10°C до 150°C, подходящей является температура окружающей среды. Аналогичная процедура может быть выполнена для получения таких соединений формулы (I), где T¹ означает CN и X¹ означает S.

Подходящим реагентом для реакции связывания спирта формулы (IV), где Z означает гидроксильную группу и где гидроксильную группу превращают *in situ* в заменяемую группу, как определено выше, является, например, реагент, полученный, когда вышеуказанный спирт реагирует с ди-C₁₋₄алкилазодикарбоксилатом в присутствии триарилфосфина или три-C₁₋₄арилфосфина, например, с диэтилазодикарбоксилатом в присутствии трифенилфосфина или трибутилфосфина. Реакцию предпочтительно выполняют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, например, ацетоне, 1,2-диметоксиэтаноле или тетрагидрофуране, и при температуре в области от 10°C до 80°C, под-

ходящей является температура окружающей среды.

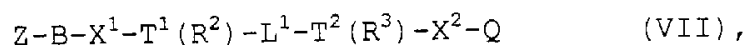
(с) Для получения таких соединений формулы (I), где T^1 означает N и X^1 означает $CH(R^4)$: восстановительное аминирование кетосоединения формулы (VI):



где R^4 обозначает водород или C_{1-4} алкил, с амином формулы (II), определенной выше.

Любой восстановитель, известный в данной области для проведения реакции восстановительного аминирования, может быть применен. Подходящим восстановителем является, например, гидрид, например, алюминий гидрид щелочного металла, такой как литийалюминийгидрид, или предпочтительнее боргидрид щелочного металла, такой как боргидрид натрия, цианборгидрид натрия, триэтилборгидрид натрия, триметоксиборгидрид натрия и триацетоборгидрид натрия. Реакцию выполняют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, например, тетрагидрофуране и серном эфире для более сильнодействующего восстановителя, такого как литийалюминийгидрид, и, например, метиленхлориде или протонном растворителе, таком как метанол и этанол для менее сильнодействующего восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия. Реакцию проводят при температуре в области от $10^\circ C$ до $80^\circ C$, подходящей является температура окружающей среды.

(d) Реакцию соединения формулы (VII):



где Z означает заменяемую группу, такую как хлор, с активированным производным кольца А.

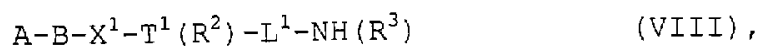
Подходящие активированные производные включают металлизированные производные, такие как с цинком или оловом, и производные бора. Активированные производные кольца А реагируют с соединением формулы (VII), где Z означает трифлат- или галоген, такую как иод, бром или хлор, с образованием поперечного связывания. Подходящим условием является, когда реакция катализируется путем использования в качестве катализатора металла переходного состояния, такого как палладий, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий (0).

Альтернативным условием является то, что кольцо А возможно содержит заменяемую группу Z, а кольцо В активируется, и реакцию выполняют, как описано выше.

Соединения формулы (VII), которые содержат галозаместитель на В, Q или L¹, являются неподходящими для этого способа.

(е) Путем образования А кольца на соединениях формулы (VII), где Z означает функциональную группу, способную к циклизации. Подходящие реагенты и условия описаны ниже при получении соединений формулы (III) циклизацией.

(f) Для получения соединений, где T² обозначает N: реакцию соединения формулы (VIII):



с соединением формулы (IX):



где Z означает заменяемую группу, например, хлор, при условиях, подобным условиям, описанным в пункте (а).

(g) Для получения соединений, где T¹ означает N и X¹ означает SO или SO₂: реакцию соединения формулы (II), как определено выше, с соединением формулы (X):



где x означает один или два и Z означает заменяемую группу; при соответствующих подходящих условиях связывания, подобных условиям способа, описанного в пункте (а) выше.

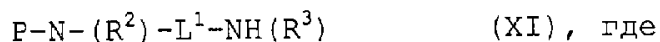
(h) Для получения соединений формулы (I) путем присоединения T² к Q и таким образом получения -T-X²-Q-части, могут быть применены способы, аналогичные описанным в пунктах (а), (с) и (g) для получения B-X¹-T¹-части.

(i) Для получения соединений формулы (I), где X¹ означает группу формулы SO, SO₂, в которой B несет группу C₁₋₄алкилсульфинил, C₁₋₄алкилсульфонил, 1-оксотiomорфолино или 1,1-диоксотiomорфолино, где X² означает группу формулы SO или SO₂, в которой Q несет группу C₁₋₄алкилсульфинил, C₁₋₄алкилсульфонил, фенилсульфинил, фенилсульфонил, гетероарилсульфинил или гетероарилсульфонил: окисление соответствующего соединения формулы (I), которая содержит X¹ в качестве тиогруппы.

Подходящим окислителем является, например, любой агент, известный в данной области для окисления тино до сульфонила и/или сульфонила, например, перекись водорода,

надкислота (такая как 3-хлорнадбензойная или надуксусная кислота), соль щелочного металла надсерной кислоты (такая как калиевая соль мононадсерной кислоты), трехокись хрома или газообразный кислород в присутствии платины. Окисление проводят в основном в мягких условиях и с требуемым стехиометрическим количеством окислителя, чтобы снизить риск переокисления и повреждения других функциональных групп. В основном реакцию проводят в подходящем растворителе или разбавителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, ацетон, тетрагидрофуран или трет-бутилметилловый эфир и при температуре, например, окружающей среды, которая находится в области от 15°C до 35°C. Подходящие реагенты и условия описаны, например, в Page G.O.; Synth. Commun. 23, (1993) 6, 765-769. Когда требуется соединение, содержащее сульфинильную группу, то для окисления используют более слабый окислитель, например, натрий или калий метаперйодат, причем в полярном растворителе, таком как уксусная кислота или этанол. Следует учесть, что когда требуется соединение формулы (I), содержащее сульфонильную группу, оно может быть получено окислением соответствующего сульфинильного соединения, а также соответствующего тиосоединения. Соединения формулы (I), которые содержат кислород лабильные группы (такие как А кольцо, являющееся пиридилом), являются, вероятно, неподходящими промежуточными соединениями для этой стадии способа, если окисление подобной группы нежелательно.

Соединения формулы (I), где T² обозначает N, могут быть получены реакцией соединения формулы (XI):



P означает защитную группу, с соединением формулы (IX), определенной выше, аналогичным образом, описанным в способе (f) выше, с последующим удалением защитной группы. Кроме того соединения формулы (II) могут быть получены аналогичным образом, как описано выше в способах (h) и (i).

Соединения формулы (IV) могут быть получены аналогичным образом, как описано для получения соединений формулы (II).

Соединения формулы (III) могут быть получены путем связывания соединения формулы (XII), где Z означает заменяемую группу, предпочтительно галоген,



с активированным производным кольца A, как описано, например, в способе (d) выше. Идеальным условием является, когда реакция катализируется палладием, как описано в примере 1 (с) и примере 3 (а) ниже. Подходящие реагенты и условия описаны у Martin A.R.; Acta. Chem. Scand., 47, 221-230, (1993); Mitchell T.N.; Synthesis, 803, (1992) and Stille, J.K, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 508-524, (1996).

Подходящие некатализируемые реакции связывания включают те реакции, которые описаны у Shiao, M-J. et. al., Synlett., 655, (1992).

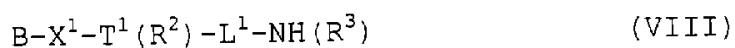
Синтез промежуточных соединений олова, которые могут требоваться для реакций, катализируемых палладием, описаны у Hyllarides, M.D. et al., Journal of Organometallic Chemistry, 367, 259-265, (1989).

Альтернативным способом соединения формулы (III) могут

быть получены путем образования А кольца на основе соединений формулы (XII), где Z означает функциональную группу, способную к циклизации, с помощью реакции циклизации. Подходящие реагенты и условия описаны у Brederick H. Chem. Ber.; 96, 1505, (1963); Fuchigami, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, p. 3607, (1976); Huffman, K.R., J. Org. Chem., 28, p. 1812, (1963); Palusso, G., Gazz. Chim. Ital., 90, p. 1290, (1960) и Ainsworth C.J., Heterocycl. Chem., 3, p. 470, (1966). Подобные реакции особенно годятся для образования 5-членных А колец. Подходящие способы для синтеза исходных материалов в таких реакциях циклизации описаны, например, у Zhang M.Q. et al., J. Heterocyclic. Chem., 28, 673, (1991) and Kosugi M. Et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 767-768, (1987).

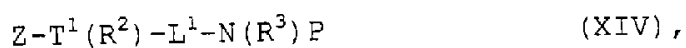
Соединения формулы (V), (VI) и (X) могут быть получены аналогичным образом, как описано для получения соединений формулы (III).

Соединения формулы (VII), где T² обозначает N, могут быть получены реакцией соединения формулы (VIII):



с соединением формулы (IX), как определено выше, аналогичным образом, как описано выше в способе (f).

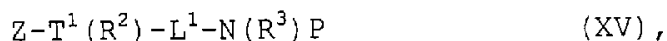
Соединения формулы (XIII) могут быть получены реакцией соединения формулы (XIV):



где Z означает заменяемую группу или водород и P означает защитную группу, аналогичным образом, как описано в способах (a), (b) и (c) выше, с последующим эффективным удалением

ем защитной группы.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены реакцией соединения формулы (XV):



где Z означает заменяемую группу или водород и P означает защитную группу, аналогичным образом, как описано в способах (a), (b) и (c) выше, с последующим эффективным удалением защитной группы.

Соединения формулы (IX), где X^2 означает SO и SO₂, могут быть получены окислением соединения формулы (IX), где X^2 означает S, аналогичным образом, как описано в способе (h) выше. Подходящие реагенты и условия описаны у Newman, M.S., et al., Organic Synthesis. Vol. 51, p. 139. Способы для получения тиааналогов Q описаны у Kharasch, N. et. al., J. Am. Chem. Soc., 73, p. 3240, 1951.

Когда требуется фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), она может быть получена, например, реакцией вышеуказанного соединения с подходящей кислотой или основанием, используя общепринятую процедуру.

Когда требуется оптически активная форма соединения формулы (I), она может быть получена, например, путем выполнения одной из вышеуказанных процедур, используя оптически активный исходный материал или с помощью разделения рацемической формы вышеуказанного соединения, используя подходящую для этого процедуру, например, с помощью образования диастереомерных солей, применения хроматографической техники, превращения с использованием специфических ферментативных методов для разделения оптически активных соедине-

ний, или с помощью добавления временной хиральной группы для облегчения разделения.

Как сказано ранее, соединения формулы (I) являются ингибиторами фермента Фактора Ха. Действие этого ингибирования можно продемонстрировать, используя одну или более общепринятых процедур, описанных ниже:

а) Определение степени ингибирования Фактора Ха.

Анализ *in vitro* основан на методе Kettner et al., J. Biol. Chem., 1990, 265, 18289-18297, в котором различные концентрации испытуемого соединения растворяют в буфере с pH 7,5, содержащем 0,5% полиэтиленгликоля (PEG 6000), и инкубируют при 37°C с Фактором Ха человека (0,001 ед/мл, 0,3 мл) в течение 15 минут. Затем добавляют хромогенный субстрат S-2765 (Kabi Vitrum AB, 20 мкМ) и смесь инкубируют при 37°C в течение 20 минут и измеряют абсорбцию при 405 нм. Определяют максимальную скорость реакции ($V_{\max}$) и сравнивают со скоростью реакции в контрольном образце, не содержащем испытуемое соединение. Ингибиторную способность выражают с помощью величины IC_{50} .

б) Определение степени ингибирования тромбина

Процедуру способа а) повторяют, за исключением того, что используют тромбин человека (0,005 ед/мл) и хромогенный субстрат S-2238 (Kabi Vitrum AB, 7 мкМ).

с) Измерение антикоагулянтной активности

Анализ *in vitro* выполняют следующим образом: венозную кровь

человека, крысы или кролика собирают и добавляют прямо к раствору цитрата натрия (3,2 г/100 мл, 9 частей крови к 1 части цитратного раствора). Плазму крови получают центрифугированием (1000 g, 15 минут) и хранят при 2-4°C. Общепринятые тесты определения протромбинового времени (PT) выполняют в присутствии различных концентраций испытуемого соединения и высчитывают концентрацию испытуемого соединения, требуемую для удвоенного времени свертывания, в дальнейшем обозначаемую как CT2. В анализе PT испытуемое соединение и плазму крови инкубируют при 37°C в течение 10 минут. Затем добавляют тканевой тромбопластин с кальцием (Sigma Limited, Poole, England) и определяют образование фибрина и время, необходимое для формирования сгустка.

d) Тест активности на десиминированную внутрисосудистую коагуляцию у крыс *iv vivo*

Голодные крысы самцы Alderley Park (300-450 г) получают через оральный зонд предварительную дозу соединения (5 мл/кг) или пустышку (5% DMSO/PEG200) в течение различных периодов времени до того момента, как их анестезируют с Intraval® (120 мг/кг внутривенно). Левую яремную вену и правую сонную артерию обнажают и вставляют канюлю. Кровь (1 мл) отбирают из сонной артерии через канюлю в 3,2%-ный тринатрий цитрат. Цельную кровь (0,5 мл) затем обрабатывают с ЭДТА и используют для определения числа тромбоцитов, в то время как остаток центрифугируют (5 минут, 20000 g) и полученную плазму замораживают для последующего определения уровня лекарственного средства, фибриногена или комплекса

тромбина с антитромбином (TAT). Рекомбинантный тканевой фактор человека (Dade Innovin Cat. B 4212-50), реконструированный по производственной спецификации, вливают в вену (2 мл/кг/ч) через канюлю в течение 60 минут. Немедленно по окончании вливания 2 мл образца крови отбирают и определяют количество тромбоцитов, уровень лекарственного средства, концентрацию фибриногена плазмы и TAT комплекса. Подсчет тромбоцитов выполняют с использованием анализатора крови Coulter T540. Фибриноген плазмы и уровни TAT определяют с использованием анализа свертывания (Sigma Cat. 880-B) и TAT ELISA (Behring), соответственно. Концентрацию соединения в плазме определяют с помощью биоанализа, используя человеческий Фактор Ха и хромогенный субстрат S2765 (Kabi), результаты соотносят с калибровочной кривой (Fragmin) и выражают в единицах анти-Фактора Ха. Данные анализируют следующим образом: вызванное тканевым фактором снижение количества тромбоцитов нормализуется в отношении количества тромбоцитов, подсчитанных у предозированных крыс, и активность лекарственного средства выражается как процент ингибирования вызванной тканевым фактором тромбоцитопении в сравнении с данными, полученными на контрольных животных, которые получали пустышку. Соединения являются активными, если имеет место статически достоверное ($p < 0,05$) ингибирование тромбоцитопении, вызванной тканевым фактором.

е) Анализ антикоагулянтной активности *ex vivo*

Испытуемое соединение вводят внутривенно или перорально группе крыс Alderley Park Wistar. Через разные интервалы

времени животных анестезируют, собирают кровь и проводят определение протромбинового времени коагуляции (PT), аналогичное тому, которое описано выше.

f) Измерение антитромботической активности *in vivo*

Образование тромба вызывается с использованием метода аналогичного описанному Vogel et al., Thromb. Research., 1989, 54. 399-410. Группу крыс Alderley Park Wistar анестезируют и выполняют операцию, чтобы обнажить полую вену. Коллатеральные вены перевязывают и накладывают два нетугих шва, на 0,7 см в сторону, вокруг нижней поллой вены. Испытуемое соединение вводят внутривенно или перорально. При соответствующих интервалах времени после этого вводят тканевой тромбопластин (30 мкл/кг) через яремную вену, и через 10 секунд стягивают двумя швами, чтобы вызвать застой в перевязанной части поллой вены. Спустя 10 минут вырезают перевязанную ткань и извлекают из нее тромб, промокают его и взвешивают.

В основном соединения формулы (I) обладают активностью при следующих концентрациях или дозах, по крайней мере, в одном из вышеуказанных тестов от а) до с):

тест а): IC₅₀ (Фактор Ха) в области, например, 0,001-25 мкМ;

тест б): IC₅₀ (тромбин), например, больше, чем 40 мкМ;

тест с): ST2 (PT) в области, например, 0,1-50 мкМ.

Предметом изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для использования в медицинской терапии.

Другим предметом изобретения является фармацевтическая композиция, которая включает гетероциклическое произ-

водное формулы (I) или фармацевтически приемлемую его соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиция может быть в форме, подходящей для перорального использования, например, таблетки, капсулы, водного или масляного раствора, суспензии или эмульсии; для местного использования, например, в форме крема, мази, геля или водного или маслянистого раствора или суспензии; для назального использования, например, в форме лекарственного порошка для вдыхания носом, аэрозоля или назальных капель; для вагинального или ректального использования, например, в форме суппозитория; для введения с помощью ингаляции, например, тонко измельченного порошка, такого как сухой порошок, микрокристаллической формы или жидкого аэрозоля; для подъязычного или трансбуккального использования, например, в форме таблетки или капсулы; или для парентерального использования (включающего внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое введение или инфузию), например, стерильного водного или маслянистого раствора или суспензии. Вообще упомянутые композиции могут быть приготовлены обычным образом, используя общепринятые инертные наполнители.

Количество активного ингредиента (т.е. гетероциклического производного формулы (I) или фармацевтически приемлемой его соли), который комбинируют с одним или более инертных наполнителей для получения единичной дозированной формы, будет обязательно изменяться в зависимости от состояния организма хозяина, получающего лечение, и данного способа введения. Например, композиция, предназначенная для

перорального введения человеку, будет в основном содержать, например, от 0,5 мг до 2 г активного агента, составленного с соответствующим и подходящим количеством инертных наполнителей, которое может изменяться от около 5 до около 98% по весу общей композиции. Единичные дозированные формы будут в основном содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

Согласно следующему предмету изобретения обеспечивается гетероциклическое производное формулы (I) или фармацевтически приемлемая его соль для использования в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Изобретение также включает применение подобного активного ингредиента в приготовлении лекарственного средства для использования при:

- (i) достижении ингибирующего эффекта по отношению к фактору Ха;
- (ii) достижении противосвертывающего эффекта;
- (iii) достижении антитромботического эффекта;
- (iv) лечении заболевания или медицинского состояния, вызванного нарушениями Фактора Ха;
- (v) лечении заболевания или медицинского состояния, вызванного тромбозом;
- (vi) лечении нарушений в системе свертывания; и/или
- (vii) лечении тромбоза или эмболии, вовлекающих вызванную Фактором Ха коагуляцию.

Изобретение также включает способ достижения эффекта, как определено здесь выше, или лечения заболевания или расстройства, как определено здесь выше, которое включает вве-

ление теплокровным животным, которые нуждаются в подобном лечении, эффективного количества активного ингредиента, как определено здесь выше.

Величина дозы соединения формулы (I) для терапевтических и профилактических целей конечно будет изменяться в соответствии с природой и тяжестью медицинского состояния, возрастом и полом животного или больного, который подвергается лечению, и со способом введения. Как было упомянуто выше, соединения формулы (I) используются в лечении или предотвращении целого ряда медицинских нарушений, при которых показана антикоагулянтная терапия. При использовании соединения формулы (I) для подобной цели оно вводится в основном так, что суточная пероральная доза составляет, например, от 0,5 до 100 мг/кг веса тела в день, причем дается, если необходимо, в разделенных на части дозах. Вообще более низкие дозы вводятся, когда применяют парентеральное введение, например, доза для внутривенного введения составляет от 0,01 до 10 мг/кг веса тела в день. Для предпочтительных и особенно предпочтительных соединений изобретения используются в основном более низкие дозы, например, суточная доза составляет от 0,1 до 10 мг/кг веса тела в день. В основном предпочтительный диапазон доз для перорального или парентерального введения составляет от 0,01 до 10 мг/кг веса тела в день.

Хотя соединения формулы (I) представляют ценность главным образом в качестве терапевтических или профилактических средств для теплокровных животных, включая человека, они также полезны в тех случаях, когда необходимо иметь

противосвертывающий эффект, например, во время хранения цельной крови ex vivo или при разработке биологических тестов для соединений, проявляющих антикоагулянтные свойства.

Соединения изобретения могут вводиться как единственные средства терапии или они могут вводиться в сочетании с другими фармакологически активными агентами, такими как тромболитический агент, например, тканевой активатор плазминогена или его производное или стрептокиназа. Соединения изобретения могут также вводиться, например, с известным ингибитором агрегации тромбоцитов (например, аспирином, антагонистом тромбксана или ингибитором тромбксансинтазы), известным гиполипидемическим агентом или известным антигипертензивным агентом.

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, в которых, если не указано особо:

(i) упаривание выполняют на роторном испарителе в вакууме и разработанные процедуры выполняют после удаления остаточных твердых частиц путем фильтрации;

(ii) операции выполняют при комнатной температуре, т.е. в области 18-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как аргон;

(iii) колоночную хроматографию (с помощью флэш-процедуры) и жидкостную хроматографию под средним давлением (MPLC) выполняют в основном на силикагеле Merck Kieselgel silica (Art. 9385) или Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) обращенно - фазовом силикагеле, полученном из E. Merck, Darmstadt, Germany; с другой стороны проводят жидкостную хроматографию под высоким давлением (ВЭЖХ) с использованием

препаративной колонки Dynamaх C-18 60 Å с обращенной фазой;

(iv) выходы даны только для иллюстрации и не являются обязательно максимально достижимыми;

(v) целевые продукты формулы (I) имеют удовлетворительные микроанализы и их структуры подтверждены ядерным магнитным резонансом (NMR) и масс-спектрометрией; если не указано особо, CD_3SOCD_3 растворы целевых продуктов формулы (I) используются для определения спектральных данных посредством NMR, величины химических сдвигов измеряют по дельта шкале; следующие сокращения используют: s, синглет; d, дуплет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет;

(vi) промежуточные соединения в основном не были полностью охарактеризованы и их чистоту оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, инфракрасной спектроскопии (IR) и анализа NMR;

(vii) точки плавления определяли с использованием автоматического прибора для измерения точки плавления Mettler SP62 или с помощью масляной бани; точки плавления целевых продуктов формулы (I) определяли в основном после кристаллизации из обычного органического растворителя, такого как этанол, метанол, ацетон, эфир или гексан, или из их смеси;

и

(viii) следующие сокращения используют:

DMF	<u>N,N</u> -диметилформамид (ДМФА)
EtOAc	этилацетат (ЭА)
DMSO	диметилсульфоксид (ДМСО).

Пример 1

Метиловый эфир 4-(4-пиримидинил)бензойной кислоты (0,41 г, 1,9 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в этаноле (20 мл) и водном растворе 2 N NaOH (20 мл). Затем добавляют водный раствор 2 N HCl до тех пор, пока не начнет выпадать осадок. Полученную суспензию концентрируют в вакууме и образуют азеотроп с толуолом. Затем добавляют тионилхлорид (100 мл) и DMF (1 каплю) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и дважды образуют азеотроп с дихлорметаном с получением 4-(4-пиримидинил)бензоил хлорида. Этот хлорангидрид суспендируют в дихлорметане (100 мл) и к нему добавляют хлоргидрат 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазина (0,545 г, 1,5 ммоль) как твердое вещество в две порции с последующим добавлением триэтиламина (2,2 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество разделяют между ЭА (100 мл) и водой (2x100 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением масла черного цвета, которое подвергают хроматографии (SiO₂: 40%, 50%, 60% ЭА / гексан) и получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазин в виде твердого продукта белого цвета; ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ = от 2,94 до 3,18 ppm (m, 4H), δ = от 3,40 до 3,83 ppm (m, 4H), δ = 7,49 ppm (d, 2H), δ = 7,83 ppm (m, 2H), δ = 8,10 ppm (dd, 1H), δ = от 8,14 до

8,23 ppm (m, 4H), δ = 8,43 ppm (d, 1H), δ = 8,49 ppm (s, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H); MS (M+H)⁺ 536.

Метилловый эфир 4-(4-пиримидинил)бензойной кислоты получают следующим образом:

(а) 4(3H)-пиримидон (7,00 г, 72,8 ммоль) в тионилхлориде (50 мл) и ДМФА (3 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Прозрачного раствора не получается, поэтому добавляют следующую порцию тионилхлорида (50 мл) и реакционную смесь нагревают в течение следующего 1 часа. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Затем добавляют эфир (500 мл) и твердые частицы "затирают". Полученные твердые частицы продукта желтого цвета отфильтровывают и промывают эфиром. В фильтрате образуется осадок. Его отфильтровывают и получают 4-хлорпиримидин в виде твердых частиц бледно-коричневого цвета (4,97 г); ¹H NMR (250MHz, ДМСО-d₆) δ = 6,62 ppm (d, 1H), δ = 8,07 ppm (dd, 1H), δ = 9,11 ppm (s, 1H); MS (M+H)⁺ 115.

(б) 4-Карбоксифенилборную кислоту (10,22 г, 61,2 ммоль) в метаноле (70 мл) с концентрированной серной кислотой (0,5 мл) нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Полученное масло продукт разделяют между ЭА (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением соответствующего слож-

ного метилового эфира в виде твердых частиц белого цвета (9,85 г); ^1H NMR (250MHz, DMSO-d_6) $\delta = 3,85$ ppm (s, 3H), $\delta = 7,89$ ppm (s, 4H), $\delta = 8,19$ ppm (s, 2H); MS $(\text{M}+\text{H})^-$ 179.

(с) 1,1'-Бис(дифенилфосфин)ферроцен (2,48 г, 4,5 ммоль) и ацетат палладия (II) (1,0 г, 4,5 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивают при 50°C в атмосфере азота в течение 30 минут, затем смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем добавляют полученный в (b) метиловый эфир 4-карбоксифенилборной кислоты (2,2 г, 11,2 ммоль), полученный в (a) хлоргидрат 4-хлоропиримидина (1,69 г, 11,2 ммоль) и фторид калия (3,9 г, 67 ммоль) с последующим добавлением воды (25 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Затем реакционную смесь разделяют между ЭА (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением масла черного цвета, которое подвергают хроматографии (SiO_2 : 100% ЭА) и получают метиловый эфир 4-(4-пиримидинил)бензойной кислоты в виде твердых частиц коричневого цвета (1,17 г); ^1H NMR (250MHz, DMSO-d_6) $\delta = 3,91$ ppm (s, 3H), $\delta = 8,13$ & $8,36$ ppm (dd, 4H), $\delta = 8,19$ ppm (dd 1H), $\delta = 8,94$ ppm (d 1H), $\delta = 9,32$ ppm (d 1H); MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 215.

Пример 2

Метиловый эфир 4-(4-пиримидинил)бензойной кислоты (0,72 г, 3,4 ммоль) в этаноле (100 мл) и водном растворе

2 N NaOH (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют водный раствор 2 N HCl до тех пор, пока не начнет выпадать осадок. Полученную суспензию концентрируют в вакууме и образуют азеотроп с толуолом. Затем добавляют тионилхлорид (100 мл) и ДМФА (1 каплю) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и образуют азеотроп с толуолом с получением 4-(4-пиримидинил)бензоата. Хлорангидрид суспендируют в дихлорметане (100 мл) и к смеси добавляют одной порцией хлоргидрат 4-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-2-метоксикарбонилпиперазина (1,0 г, 2,7 ммоль) в виде твердого продукта с последующим добавлением триэтиламина (3,8 мл, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт разделяют между ЭА (200 мл) и водой (2x200 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением твердого продукта коричневого цвета, который подвергают хроматографии (SiO₂: 100% ЭА) и получают 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-3-метоксикарбонил-4-[4-(4-пиримидинил)бензоил]пиперазин в виде твердых частиц беловатого цвета. Этот твердый продукт вновь подвергают хроматографии (SiO₂: 30%, 40%, 60%, 65% ЭА/гексан) и получают кристаллическое вещество белого цвета (1,051 г); ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ = 2,75 ppm (m, 1H), δ = от 2,92 до 4,64 ppm & 5,35 ppm (m, 9H), δ = 7,52 ppm (d, 2H), δ = 7,73 ppm (dd, 1H), δ = 7,80 ppm (dd, 1H), δ = от 8,10 ppm (d, 1H), δ

= от 8,14 до 8,31 ppm (m, 5H), δ = 8,51 ppm (d, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H); MS (M+H)⁺ 551.

Пример 3

4-(4-Пиридил)бензойную кислоту (238 мг, 1,2 ммоль) суспендируют в ДМФА (5 мл) с триэтиламином (0,17 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, затем охлаждают до 5°C. Затем к смеси добавляют карбонилдиимидазол (194 мг, 1,2 ммоль) и реакционную смесь нагревают медленно до комнатной температуры свыше 1 часа. Затем добавляют одной порцией хлоргидрат 4-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазина (470 мг, 1,2 ммоль) в виде твердого продукта и реакционную смесь перемешивают в течение 2-ух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют ЭА (50 мл) и дважды промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x50 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт подвергают хроматографии (SiO₂: 2%, 4%, 6%, 8%, 10% метанол / ЭА) и получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин в виде твердых частиц белого цвета (90 мг); ¹H NMR (DMCO-d₆) δ = 3,07 ppm (s, 4H), δ = 3,59 ppm (s, 4H), δ = 7,27 & 7,46 ppm (dd, 4H), δ = 7,18 & 8,64 ppm (dd, 4H), δ = 7,34 ppm (m, 2H), δ = 8,17 ppm (dd, 2H), δ = 8,39 ppm (d, 1H), δ = 8,47 ppm (s, 1H); MS (M+H)⁺ 536.

4-(4-Пиридил)бензойную кислоту получают следующим образом:

(а) 4-Цианфенилборную кислоту (1,49 г, 10 ммоль), хлоргидрат 4-бромпиридина (1,97 мл, 10 ммоль), 10%-ный палладий-на-угле (332 мг) и безводный карбонат натрия (2,15 г, 20 ммоль) нагревают с обратным холодильником в смеси этанола (12 мл) и воды (3 мл) течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтруют через кизельгур, затем концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт белого цвета разделяют между ЭА (3x100 мл) и водой (100 мл). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт подвергают хроматографии (SiO_2 : 50%, 60%, 70%, 80% ЭА / изо-гексан) и получают 4-(4-пиридил)бензонитрил в виде кристаллического вещества белого цвета (1,60 г); ^1H NMR (DMCO-d_6) $\delta = 7,77$ ppm (dd, 2H), $\delta = 7,99$ ppm (m, 4H), $\delta = 8,69$ ppm (dd, 2H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 181.

(b) 4-(4-Пиридил)бензонитрил (0,5 г, 2,8 ммоль) растворяют в концентрированной серной кислоте (10 мл) и нагревают при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем вливают в ледяную воду. Гранулы гидроокси натрия добавляют до тех пор, пока не образуется осадок. Его отфильтровывают и получают 4-(4-пиридил)бензамид в виде твердого продукта белого цвета (0,40 г). ^1H NMR (DMCO-d_6) $\delta = 7,77$ ppm (d, 2H), $\delta = 7,89$ ppm (d, 2H), $\delta = 8,02$ ppm (d, 2H), $\delta = 8,65$ ppm (br, s, 2H);

MS (M+N)⁺ 199.

(с) 4-(4-Пиридил)бензамид (0,35 г, 1,8 ммоль) суспендируют в этаноле (5 мл). 10%-ный по весу водный раствор гидроокиси натрия добавляют и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2-ух часов, затем смесь охлаждают до комнатной температуры. pH реакционной смеси доводят до pH 7 с помощью концентрированной серной кислоты. Образующийся осадок белого цвета извлекают фильтрацией и получают 4-(4-пиридил)бензойную кислоту (238 мг).

Пример 4

4-(2-Пиридил)бензойную кислоту (199 мг, 1 ммоль) суспендируют в ДМФА (5 мл) и добавляют триэтиламин (0,14 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, затем охлаждают до 5°C. Затем добавляют карбонилдиимидазол (162 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры свыше 1 часа. Хлоргидрат 4-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазина (393 мг, 1 ммоль) добавляют в твердом виде одной порцией и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в ЭА (50 мл) и промывают водным раствором бикарбоната натрия (2x50 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт белого цвета подвергают хроматографии (SiO₂: 100%ЭА) и получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-пиридил)бензоил]пиперазин в виде твер-

рых частиц белого цвета (92 мг); ^1H NMR (DMCO- d_6) δ = 3,09 ppm (s, 4H), δ = 3,62 ppm (s, 4H), δ = 7,37 ppm (t, 1H), δ = от 7,51 до 7,99 ppm (m, 4H), δ = 7,42 ppm и 8,08 ppm (dd, 4H), δ = 8,17 ppm (dd, 2H), δ = 8,40 ppm (d, 1H), δ = 8,47 ppm (s, 1H), δ = 8,66 ppm (dd, 2H); MS (M+H) $^+$ 536.

Пример 5

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфонил)-4-(4-иодбензоил)пиперазин (920 мг, 1,7 ммоль), диэтил 3-пиридилборан (250 мг, 1,7 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (110 мг, 0,34 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (69 мг, 0,06 ммоль) и гидроокись калия (286 мг, 5,1 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2-ух часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество подвергают флэш-хроматографии (SiO_2 : 100% CH_2Cl_2 , 50% ЭА / гексан, 100% ЭА) и получают масло. Его растворяют в ЭА (100 мл) и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Этилацетатный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением пенистого вещества белого цвета, которое растирают в порошок с гексаном. Это твердое вещество подвергают хроматографии (SiO_2 : 40%, 50%, 60%, 70% ЭА / гексан) и получают 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(3-пиридил)бензоил]пиперазин в виде твердых частиц белого цвета (322,4 мг); ^1H NMR (DMCO- d_6) δ = 3,1 ppm (s, 4H), δ = 3,6 ppm (s, 4H), δ = 7,46 ppm

(d, 2H), δ = от 7,5 до 7,67 ppm (m, 1H), δ = от 7,70 до 7,79 ppm (m, 3H), δ = 7,83 ppm (dd, 1H), δ = 8,09 ppm (dt, 1H), δ = от 8,15 ppm до 8,31 ppm (m, 3H), δ = 8,50 ppm (s, 1H), δ = 8,60 ppm (dd, 1H), δ = 8,90 ppm (d, 1H); MS (M+H)⁺ 492.

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфонил)-4-(4-иодбензоил)пиперазин получают следующим образом:

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфонил)пиперазин (0,65 г, 2,1 ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл) и добавляют триэтиламин (2,9 мл, 21 ммоль) при комнатной температуре. Затем добавляют 4-иодбензоилхлорид (0,56 г, 2,1 ммоль) одной порцией в виде твердого продукта и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, затем разделяют между ЭА (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Этилацетатный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество подвергают хроматографии (SiO₂; 50% ЭА/гексан) и получают 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-(4-иодбензоил)пиперазин в виде твердых частиц белого цвета (0,97 г); ¹H NMR (DMCO-d₆) δ = 3,05 ppm (s, 4H), δ = 3,53 ppm (s, 4H), δ = 7,11 ppm & 7,74 ppm (dd, 4H), δ = от 7,65 до 7,84 ppm (m, 2H), δ = от 8,10 ppm до 8,28 ppm (m, 3H), δ = 8,47 ppm (s, 1H); MS (M+H)⁺ 540.

Пример 6

4-(2-Метил-4-(3-пиридил)бензоил)пиперазин (0,41 г, 1,5

ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют 6-хлорнафталинсульфонилхлорид (0,38 г, 1,5 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в ЭА (100 мл) и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Этилацетатный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный твердый продукт подвергают хроматографии (SiO_2 : 50%, 60%, ЭА / гексан) и получают 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил]пиперазин в виде твердых частиц белого цвета (508,4 мг); ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 2,15 ppm (s, 3H), δ = от 2,94 до 3,25 ppm (m, 6H), δ = 3,78 ppm (m, 2H), δ = 7,23 ppm (d, 1H), δ = от 7,44 до 7,62 ppm (m, 3H), δ = 7,70 ppm (dd, 1H), δ = 7,84 ppm (dd, 1H), δ = 8,08 ppm (m, 1H), пиридил 5-H), δ = от 8,12 до 8,28 ppm (m, 3H), δ = 8,48 ppm (s, 1H), δ = 8,59 ppm (dd, 1H), δ = 8,88 ppm (d, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 506.

4-(2-Метил-4-(3-пиридил)бензоил)пиперазин получают следующим образом:

а) 4-Бром-2-метилбензойную кислоту (11,55 г, 53,7 ммоль) суспендируют в тионилхлориде (40 мл). Добавляют 1 каплю ДМФА и полученную смесь перемешивают при 69°C до тех пор, пока не прекратится выделение газа. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и образуют дважды азеотроп с толуолом. Полученный маслянистый продукт растворяют в дихлорме-

тане (100 мл) и охлаждают до 5°C. Добавляют трет-бутил-1-пиперазин карбоксилат (10,0 г, 53,7 ммоль) порциями свыше 1 часа с последующим добавлением триэтиламина (37,5 мл, 260 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в ЭА (750 мл) и промывают водным раствором 2N гидроокиси натрия и затем рассолом. Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с образованием масла та коричневого цвета. Продукт кристаллизуют из смеси ЭА/гексан с получением кристаллов бежевого цвета (9,01 г); ^1H NMR (DMCO- d_6) δ = 1,40 ppm (s, 9H), δ = 2,20 ppm (s, 3H), δ = 3,10 ppm (m, 2H), δ = 3,26 ppm (m, 2H), δ = 3,41 ppm (m, 2H), δ = 3,62 ppm (s, 2H), δ = 7,15 ppm (d, 1H), δ = 7,44 ppm (dd, 1H), δ = 7,52 ppm (d, 1H); MS (M+H) $^+$ 383.

b) Продукт из пункта а) (3,83 г, 10 ммоль), диэтил 3-пиридилборан (1,47 г, 10 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (0,65 г, 2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,40 г, 0,35 ммоль) и гидроокись калия (1,68 г, 30 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2-ух часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разделяют между ЭА (250 мл) и водой (2x500 мл). Этилацетатный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло подвергают флэш-хроматографии (SiO_2 ; 100%-ный ЭА) и получают

трет-бутиловый эфир 4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил]пиперазинкарбоновой кислоты в виде твердых частиц коричневого цвета (1,78 г); ^1H NMR (DMCO-d_6) $\delta = 1,41$ ppm (s, 9H), $\delta = 2,60$ ppm (s, 3H), $\delta = 3,17$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,27$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,44$ ppm (m, 2H), $\delta = 3,66$ ppm (s, 2H), $\delta = 7,61$ ppm (d, 1H), $\delta = 7,49$ ppm (dd, 1H), $\delta = 7,59$ ppm (dd, 1H), $\delta = 7,61$ ppm (s, 1H), $\delta = 8,08$ ppm (m, 1H), $\delta = 8,58$ ppm (dd, 1H), $\delta = 8,90$ ppm (d, 1H); MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 382.

с) Продукт из пункта б) (1,66 г, 4,35 ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. Добавляют трифторуксусную кислоту (10 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, затем разделяют между ЭА и 2 N раствором гидроокиси натрия. Этилацетатный слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 4-[2-метил-4-(3-пиридил)бензоил]пиперазина в виде бесцветного масла (410 г).

Пример 7

Раствор 4-(4-пиридил)бензойной кислоты (398 мг), оксибензтриазола (338 мг) и дициклогексилкарбодиимида (453 мг) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем к образовавшейся суспензии белого цвета добавляют 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)пиперазин (621 мг) и перемешивание продолжают при температуре окружающей среды в течение следующих 16 часов. Реакционную смесь фильтруют и

фильтрат концентрируют в вакууме с образованием пенистого вещества, которое частично очищают флэш-хроматографией при 3 psi (давление в фунтах на квадратный дюйм) на силикагеле (Merck ART 9385), элюируя 2,5%-ным по объему метанолом в дихлорметане плюс 0,1%-ный раствор аммиака SG 0,88. Получают пенистый продукт белого цвета (473 мг). Часть этого пенистого продукта (110 мг) очищают с помощью препаративной колоночной ВЭЖХ на Dynamaх® C-18 60 Å, элюируя 0,1%-ной трифторуксусной кислотой в водном ацетонитриле в градиенте ацетонитрила от 30% до 70%. Раствор сушат замораживанием и получают пенистое вещество белого цвета. Таким образом получают соединение 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин в виде трифторацетатной соли (83,5 мг); т. пл. 175-176°C; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆ при 373°K) δ = 3,17 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,62-7,86 (m, 6H), 8,08-8,48 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,66 (d, 2H) ppm; MS: m/z 492/494 (M+H)⁺ (1 Cl образец).

Пример 8

4-(2-Метил-4-пиридил)бензойную кислоту (62 мг), 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин (94 мг) и хлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (61 мг) растворяют в ДМФА (2,5 мл) и полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Избыток ДМФА удаляют в вакууме, добавляя воду (10 мл) и образующийся осадок фильтруют, тщательно промывают водой и высушивают над P₂O₅. Полученное твердое вещество очищают с помощью

флэш-хроматографии при 3 psi на силикагеле (Merck ART 9385), элюируя 2,5%-ным по объему раствором метанола в дихлорметане. Таким образом получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(2-метил-4-пиридил)бензоил]пиперазин (99 мг); т. пл. 204-205°C; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2,48 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,57 (широкий s, 4H), 7,46 (t, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,17 (q, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, 2H) ppm; MS: m/z 550/552 (M+H)⁺ (1 Br образец).

4-(2-Метил-4-пиридил)бензойную кислоту получают следующим образом:

а) Нитрит изо-амила (7,9 г) медленно добавляют к раствору этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (4,95 г) в 2-пиколине (100 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревают при 100°C в течение 2-ух часов, затем избыток 2-пиколина удаляют в вакууме и получают масло.

черного цвета. Полученную смесь изомеров очищают флэш-хроматографией при 3 psi на силикагеле (Merck ART 9385), элюируя 25%-ным по объему ЭА в изогексане. Таким образом получают этиловый эфир 4-(2-метил-4-пиридил)бензойной кислоты (0,2 г) в виде смолы коричневого цвета достаточной чистоты для продолжения синтеза: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,32 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm; MS: m/z 242 (M+H)⁺.

б) Этиловый эфир 4-(2-метил-4-пиридил)бензойной кисло-

ты (185 мг) растворяют в метаноле (7,5 мл) и 1,0 М NaOH (3,75 мл) и нагревают при 60°C в течение 3-ех часов. Полученную смесь концентрируют до небольшого объема, затем добавляют воду (10 мл), раствор нейтрализуют до pH 7 с помощью 1,0 М HCl, образовавшийся осадок фильтруют и высушивают над P₂O₅ и получают 4-(2-метил-4-пиридил)бензойную кислоту в виде твердых частиц светло-коричневого цвета (73 мг); т. пл. 293-294°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,52 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm; MS: m/z 214 (M+H)⁺.

Пример 9

4-(4-Пиридазинил)бензойную кислоту (300 мг), 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин (484 мг) и хлоргидрат 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (317 мг) растворяют в ДМФА (7,5 мл) и полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляют воду (50 мл) и образующийся при этом осадок отфильтровывают, тщательно промывают холодной водой и высушивают над P₂O₅. Таким образом получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[4-(4-пиридазинил)бензоил]пиперазин (535 мг); т. пл. 128-130°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ при 373°K) δ = 3,12 (s, 4H), 3,57 (s, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,58 (s, 1H) ppm; MS: m/z 537/539 (M+H)⁺ (1 Br образец).

4-(4-Пиридазинил)бензойную кислоту получают следующим образом:

а) Раствор нитрита натрия (1,44 г) в воде (3,0 мл) медленно добавляют при перемешивании к раствору этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (3,3 г) в 48%-ной фторборной кислоте (9,4 мл) при 0°C. По окончании добавления смесь перемешивают при 0°C в течение еще 0,5 часа, затем фильтруют и промывают холодной фторборной кислотой (5,0 мл), затем этанолом и окончательно серным эфиром. Таким образом полученный этиловый эфир (4-дiazонийтетрафтороборат)бензойной кислоты (4,60 г) смешивают сухим с ацетатом калия (3,40 г) и 18-краун-6 (0,23 г), затем обрабатывают пиридазином (25 мл) при температуре окружающей среды. Смесь быстро становится черной с выделением газообразного азота. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 часов избыток пиридазина удаляют в вакууме и полученный остаток черного цвета растворяют в ЭА (50 мл) и промывают водой (50 мл). Органический слой высушивают над сульфатом магния и упаривают до остатка черного цвета. Полученную таким образом смесь изомеров затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле Merck ART 9385, элюируя ЭА с получением этилового эфира 4-(4-пиридазинил)бензойной кислоты (1,04 г); т. пл. 110-112°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,42 (t, 3H), 4,43 (q, 2H), 7,68 (dxd, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 9,28 (d, 1H), 9,50 (d, 1H) ppm; MS: m/z 229 (M+H)⁺.

б) Этиловый эфир 4-(4-пиридазинил)бензойной кислоты (580 мг) растворяют в метаноле (12,5 мл) и 1,0 М NaOH (12,7

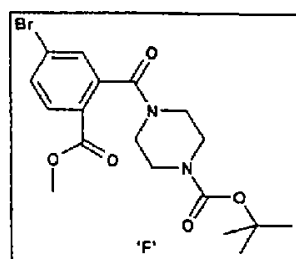
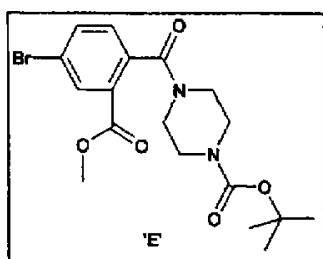
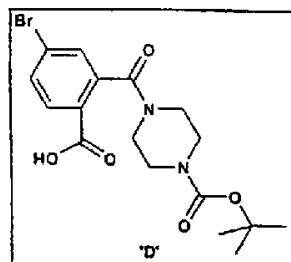
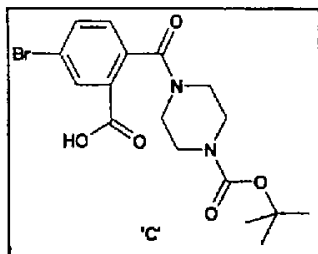
мл) и нагревают при 60°C в течение 4-ех часов. Полученную смесь концентрируют до небольшого объема, затем добавляют воду (25 мл), pH раствора доводят до pH 7 с помощью 1,0 М HCl, образующийся осадок отфильтровывают и высушивают над P₂O₅ с получением 4-(4-пиридазинил)бензойной кислоты в виде твердых частиц светло-коричневого цвета (503 мг); т. пл. > 330°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,05 (m, 5H), 9,32 (d, 1H), 9,67 (s, 1H) ppm; MS: m/z 201 (M+H)⁺.

Пример 10

6-Бромнафт-2-илсульфонилхлорид (470 мг) добавляют одной порцией к смеси 1-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил) бензоил]пиперазина (500 мг) и триэтиламина (311 мг) в дихлорметане (5 мл) при температуре окружающей среды. Через 10 минут смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают флэш-хроматографией при 3 psi на силикагеле (Merck ART 9385), элюируя сначала дихлорметаном, затем 1%-ным и 2%-ным по объему метанолом в дихлорметане. Таким образом получают 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (866 мг) в виде пенистого вещества; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 3,03 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,94 (широкий s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (dxd, 2H), 7,70-7,82 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (dxd, 2H) ppm; MS: m/z 594/596 (M+H)⁺ (1 Br образец).

4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин

получают следующим образом:



Раствор трет-бутилоксикарбонилпиперазина (14,4 г) в хлороформе (20 мл) добавляют по каплям к раствору 4-бром-фталевого ангидрида (17,5 г) в хлороформе (50 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение еще 1 часа, затем концентрируют в вакууме до получения масла. Получают смесь изомеров (31,9 г) (структуры 'C' и 'D').

Карбонат калия (10,7 г) и диметилсульфат (9,71 г) добавляют к раствору изомерной смеси кислот (C+D) в ацетоне (60 мл) и смесь перемешивают в течение 2-ух часов при температуре окружающей среды. Раствор, содержащий эфиры (E+F), фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением

вещества в виде смолы (33,0 г), которое очищают с помощью препаративной ВЭЖХ на силикагеле PhaseSer NP Silica, 15-35 мкм, 60 Å, элюируя 25%-50%-ным по объему ЭА в изо-гексане. Таким образом получают вещество со структурой 'Е' (12,86 г), изомер с меньшей подвижностью при хроматографии; т. пл. 131-132°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H), 3,14 (t, 2H), 3,36 (широкий s, 2H), 3,56 (широкий s, 2H), 3,77 (широкий s, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,71 (dxd, 1H), 8,17 (d, 1H) ppm; MS: m/z 427/429 (M+H) $^+$ (1 Br образец).

Из раствора вещества структуры 'Е' (4,27 г) в сухом ДМФА (40 мл) вытесняют кислород путем барботирования аргона в течение 5 минут, затем добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,15 г), дихлорид бис-трифенилфосфинпалладия (0,70 г) и окись серебра (1) (2,32 г) и смесь перемешивают в течение 5 минут при 100°C, затем добавляют триметил-(4-пиридил)-станнан (3,63 г) и нагревают при 100°C в течение 15 минут. Смесь затем охлаждают и перемешивают температуре окружающей среды в течение 20 часов, затем фильтруют через кизельгур и концентрируют в вакууме до остатка черного цвета, который перемешивают с 1,0 М фторидом калия (20 мл) в течение 1 часа, затем экстрагируют ЭА (3x25 мл). Экстракты высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения масла черного цвета, которое частично очищают с помощью флэш-хроматографии при 3 psi на силикагеле (Merck ART 9385), элюируя 25% и 50%-ным по объему ЭА в изо-гексане, затем 2% и 4%-ным по объему метанолом в дихлорметане. Окончательную очистку проводят с помощью жидкостной хроматографии при среднем давлении

нии на BIOTAGE®P45, элюируя ЭА при 10 psi и получают 1-трет-бутоксикарбонил-4-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин (1,94 г); т. пл. 144-146°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,46 (s, 9H), 3,20 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,84 (dxd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,73 (d, 2H) ppm; MS: m/z 370 (M+H)⁺.

2,2 молярный раствор хлористого водорода в серном эфире (2,9 мл) добавляют к раствору соединения структуры 'B' (1,05 г) в дихлорметане (10 мл) и смесь перемешивают в течение 4-ех часов при температуре окружающей среды. Жидкость декантируют, а остаточную смолу растирают с серным эфиром с получением твердых частиц белого цвета, которые обрабатывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагируют ЭА (3x10 мл). Объединенные органические экстракты высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют с получением 1-[2-метоксикарбонил-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазина (500 мг) в виде пены белого цвета; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,45 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,62 (dxd, 2H), 7,93 (dxd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,53 (dxd, 2H) ppm; MS: m/z 326 (M+H)⁺.

Пример 11

Суспензию 4-(4-пиридил)бензойной кислоты (натриевая соль) (190 мг, 0,86 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают при перемешивании оксалилхлоридом (0,2 мл, 2,3 ммоль)

и ДМФА (каталитическое количество). После перемешивания в течение 2-ух часов добавляют следующую порцию оксалилхлорида (0,2 мл, 2,3 ммоль) и ДМФА (каталитическое количество) и суспензию перемешивают в течение следующих 4-ех часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток после подсушивания суспендируют в дихлорметане (20 мл) и обрабатывают с помощью 2-(гидроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазина (300 мг, 0,78 ммоль) и триэтиламина (0,36 мл, 2,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл). Образуется обильный осадок, который отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ЭА (10 мл) с получением 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-3-(гидроксиметил)-4-[4-(4-пиридил)бензоил]пиперазина в виде бесцветных твердых частиц (250 мг); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 3-4 ppm (широкий, 2H), δ = 7,2 ppm (d, 2H), δ = 7,7 ppm (d, 2H), δ = 7,8 ppm (m, 4H), δ = 8,2 ppm (t, 2H), δ = 8,4 ppm (s, 1H), δ = 8,45 ppm (s, 1H), δ = 8,6 ppm (d, 2H); сигналы, обусловленные ЭА (1 молярный эквивалент), также присутствуют; MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 566/568 (1 Br образец); элементным анализом найдено: C, 56,8; H, 4,9; N, 6,3%; $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{SO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ вычислено: C, 56,9; H, 4,9; N, 6,4%.

3-(Гидроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин получают следующим образом:

Моноацетат 3-(гидроксиметил)пиперазина (1,1 г, 6,25 ммоль) и триэтиламин (2,2 мл, 2,5 эквивалента) перемешивают

при комнатной температуре в дихлорметане (50 мл) и суспензию обрабатывают с помощью 6-бромнафт-2-илсульфонилхлорида (2,0 г, 6,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и затем разбавляют дихлорметаном (50 мл); раствор промывают последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Высушивают (PS бумага) и упаривают раствор и получают вещество в виде бесцветной пены (1 г). Его затем подвергают хроматографии на силикагеле (SiO_2 ; дихлорметан:метанол 19:1 по объему) и получают 2-(гидроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфонил) пиперазин в виде бесцветной пены (670 мг), который используют без дальнейшей очистки; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2,3 ppm (t, 1H), δ = 2,5 ppm (dt, 1H), δ = 2,9-3,1 ppm (m, 3H), δ = 3,5 ppm (dd, 1H), δ = 3,6 ppm (m, 3H), δ = 7,6-8,0 ppm (m, 4H), δ = 8,1 ppm (s, 1H), δ = 8,3 ppm (s, 1H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 385/387 (1 Br образец).

Пример 12

Суспензию, приготовленную из 4-(4-пиридил)бензойной кислоты (133 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (5 мл), при перемешивании обрабатывают последовательно гидратом 1-гидроксibenзотриазола (108 мг, 0,8 ммоль), хлоргидратом 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (153 мг, 0,8 ммоль) и 1-(5-хлорбензофуран-2-илсульфонил)пиперазином (201 мг, 0,67 ммоль). После перемешивания в течение ночи растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают хроматографии на силикагеле (Merck ART 9385, элюируя дихлорметаном, содержащим 2% по объему метанола) и получают 1-(5-хлорбензофуран-2-

илсульфонил)-4-[4-пиридил)бензоил]пиперазин в виде бесцвет-
ных твердых частиц (40 мг); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 3,2-3,4$ ppm
(широкий s, 4H), $\delta = 3,6-4,0$ ppm (широкий s, 4H), $\delta = 7,35$
ppm (s, 1H), $\delta = 7,5$ ppm (m, 6H), $\delta = 7,7$ ppm (m, 3H), $\delta =$
8,7 ppm (d, 2H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 482/484.

1-(5-Хлорбензофуран-2-илсульфонил)пиперазин получают
следующим образом:

Раствор пиперазина (1,15 г, 13,4 ммоль) и триэтиламина
(4,7 мл, 46,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при перемешива-
нии охлаждают до приблизительно 5°C и затем добавляют рас-
твор 5-хлорбензофуран-2-сульфонилхлорида (1,69 г, 7,8
ммоль) в дихлорметане (10 мл). Перемешивание продолжают в
течение 15 минут, затем реакционную смесь нагревают до тем-
пературы окружающей среды свыше 2-ух часов при перемешива-
нии. К реакционной смеси добавляют воду и органический
слой отделяют; этот слой промывают водой (дважды), рассолом
(один раз), затем высушивают над сульфатом магния, фильтруют и упари-
вают с получением продукта в виде смолы желтого цвета. Эту смолу
подвергают хроматографии на силикагеле (Merck ART 9385, элюируя ди-
хлорметаном, содержащим увеличивающиеся части метанола, вплоть до 10%
по объему) с получением продукта в виде твердых частиц желтого цвета;
растирание диэтиловым эфиром дает 5-хлорбензофуран-2-
илсульфонилпиперазин в виде бесцветного твердого вещества (1,11 г),
которое используют без дальнейшей очистки, ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2,8-3,0$
ppm (t, 4H), $\delta = 3,2-3,4$ ppm (t, 4H), $\delta = 7,3$ ppm (s, 1H), $\delta = 7,45$
ppm (dd, 2H), $\delta = 7,7$ ppm (s, 1H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 301/303.

Необходимый исходный материал - 5-хлорбензофуран-2-илсульфонилхлорид получают как писано в Европейской Патентной Заявке 0 355 827 (Mocnida, Производные тидантоина).

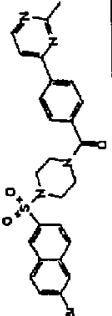
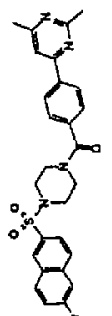
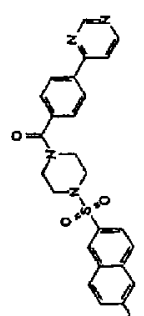
Пример 13

Дальнейшие примеры приведены в Таблице 1

RU 2 2 1 3 7 3 2 C 2

RU 2 2 1 3 7 3 2 C 2

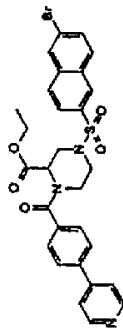
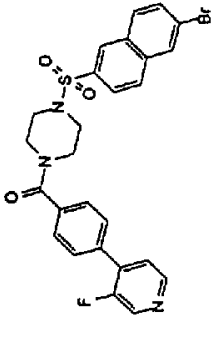
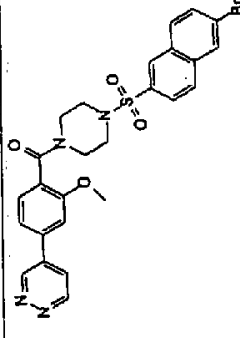
Таблица 1

No	Соединение	Способ	MS: m/z	¹ H NMR (MHz, растворитель)
1		4-(2-метилпиримидин-4-ил)бензоилхлорид ¹ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин	551/553 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=2,66 (s, 3H), 3,08 (brs, 4H), 3,53 (brm, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,84 (m, 3H), 8,18 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,76 (d, 1H) ppm.
2		4-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)бензойная кислота ² + 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин: реакция с использованием 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида	565/567 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=2,46 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,08 (brm, 4H), 3,55 (brm, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 8,16 (m, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) ppm.
3		4-(4-пиримидинил)бензойная кислота + 1-(6-хлорнафт-2-илсульфонил)пиперазин: реакция с использованием 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида	493/495 (M+H) ⁺ 1 Cl образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,0-3,2 (m, 4H), 3,4-3,8 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,1-8,3 (m, 5H), 8,5 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,25 (s, 1H) ppm.

¹Получен согласно способу, описанному в примере 1 и 1 (с), начиная от 2-метил-4-хлорпиримидина.

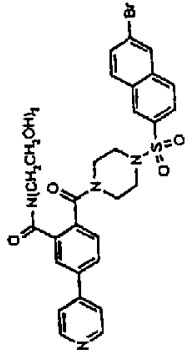
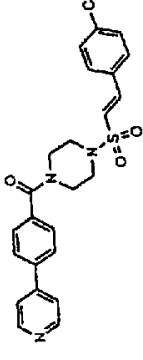
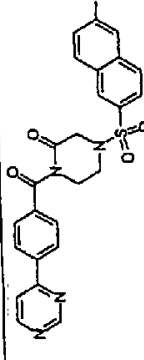
²Получена согласно способу, описанному в примере 1 (с), начиная от 2,6-диметил-4-хлорпиримидина и последующего гидролиза эфира.

Таблица 1 (прод.)

№	Соединение	Способ	MS: m/z	¹ H NMR (Mxz, растворитель)
4		4-(4-пиридил)бензоилхлорид + 4-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-2-этоксикарбонилпиперазин	608/610 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, CDCl ₃) δ=2, 6-3, 2 (t, 3H), 2, 3-2, 56 (b, 1H), 2, 56-2, 74 (b, 1H), 3, 60-3, 82 (m, 2H), 4, 16-4, 40 (m, 3H), 4, 40-4, 56 (m, 1H), 5, 44-5, 56 (b, 1H), 7, 38-7, 56 (m, 4H), 7, 56-7, 70 (d, 2H), 7, 70-7, 82 (td, 2H), 7, 82-7, 94 (m, 2H), 8, 14 (s, 1H), 8, 32 (s, 1H), 8, 64-8, 72 (d, 2H) ppm.
5		4-(3-фтор-4-пиридил)бензойная кислота ³ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин: реакция с использованием 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида	554/556 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3, 15 (s, 4H), 3, 48-3, 88 (bm, 4H), 7, 57 (d, 2H), 7, 68-7, 80 (m, 3H), 7, 92 (t, 2H), 8, 25 (t, 2H), 8, 50 (s, 1H), 8, 58 (m, 2H), 8, 74 (s, 1H) ppm.
6		2-метокси-4-(4-пиридазинил)бензойная кислота ⁴ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)пиперазин: реакция с использованием 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида	567/569 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=2, 94 (m, 4H), 3, 22 (m, 2H), 3, 63 (s, 3H), 3, 72 (s, 2H), 7, 26 (d, 1H), 7, 45 (d, 1H), 7, 47 (s, 1H), 7, 82 (t, 2H), 8, 02 (dxd, 1H), 8, 26 (d, 1H), 8, 02 (d, 1H), 8, 40 (s, 1H), 8, 48 (s, 1H), 9, 27 (d, 1H), 9, 64 (m, 1H) ppm.

³Получена согласно способу, описанному в примере 1 (с), начиная от 3-фтор-4-иодпиридина и последующего гидролиза эфира.
⁴Получена согласно способу, описанному в примере 9 (а) и (б), начиная от метилового эфира 4-амино-2-метоксибензойной кислоты.

Таблица 1 (прод.)

No	Соединение	Способ	MS: m/z	¹ H NMR (MXz, растворитель)
10		1-(6-бромнафт-2-илсульфонил)-4-[2-карбоксихлор-4-(4-пиридил)бензоил]пиперазин ⁸ + диэтаноламин: реакция с использованием 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида + 1-гидроксисибензотриазола.	667/669 (M+H) ⁺ 1 Br образец	(300MHz, DMSO-d ₆ at 373°K) δ=3,18 (t, 4H), 3,31 (t, 4H), 3,47 (m, 8H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 (m, 2H) ppm
11		4-(4-пиридил)бензойная кислота + 1-[(E)-4-хлорстирилсульфонил]пиперазин ⁹ : реакция с использованием 1,3-дициклогексилкарбодиимида + 1-гидроксисибензотриазола.	468/470 (M+H) ⁺ 1 Cl образец	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,20 (m, 4H), 3,65 (bs, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,65 (d, 2H) ppm.
12		6-бромнафт-2-илсульфонилхлорид + 2-оксо-1-[4-(4-пиридинил)бензоил]пиперазин ¹⁰	552 (M+H) ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ=3,64 (dd, 2H), 4,00 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,70-7,95 (m, 4H), 7,97-8,05 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,30 (s, 1H) ppm.

⁸Получен из эфира, описанного в примере 10 с помощью гидролиза основанием.

⁹Описан в международной публикации WO96/10022 Ex57 стр. 109, последний параграф.

¹⁰Получен реакцией 4-(4-пиридинил)бензоилхлорида с 1-трет-бутоксикарбонил-3-оксопиперазином и последующей обработкой с трифторуксусной кислотой.