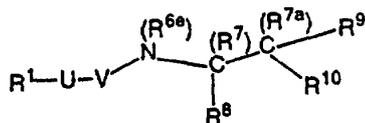


### Техническая область изобретения

Данное изобретение в широком смысле относится к азотсодержащим гетероароматическим соединениям, которые являются ингибиторами трипсиноподобных ферментов протеазы серина, в частности, фактора Ха, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам их применения в качестве антикоагулянтных средств для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений.

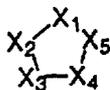
### Описание предшествующего уровня

В публикации WO 95/18111 описываются антагонисты рецепторов фибриногена, содержащие основные и кислотные концевые группы, формулы



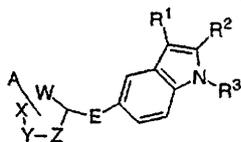
где R<sup>1</sup> представляет собой основные концевые группы, U - связывающая группа, представляющая собой алкилен или гетероатом, V может представлять собой гетероцикл и правая часть молекулы содержит кислотные концевые группы. Заявленные в данном изобретении соединения не содержат кислотных концевых групп, приведенных в публикации WO 95/18111.

В патенте США № 5463071 (Himmelsbach et al.) описываются ингибиторы клеточной агрегации, которые представляют собой 5-членные гетероциклы формулы



где гетероцикл может представлять собой ароматический цикл и группы A-B-C и F-E-D присоединяются к кольцевой системе. A-B-C может представлять собой широкий спектр заместителей, включая основные группы, присоединенные к ароматическому кольцу. Однако F-E-D группа, как оказалось, должна представлять собой кислотную функциональность, что является отличием от данного изобретения. Кроме того, применение этих соединений в качестве ингибиторов фактора Ха не описывается.

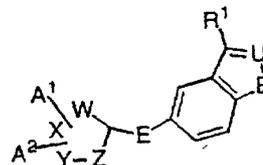
В патенте США № 5317103 (Baker et al.) обсуждаются 5-HT<sub>1</sub> агонисты, которые представляют собой индолзамещенные пятичленные гетероароматические соединения формулы



где R<sup>1</sup> может представлять собой пирролидин или пиперидин и A может представлять собой основную группу, включающую аминамино. Однако Baker et al. не указывают, что A может представлять собой замещенную кольцевую систему, подобную системе, которая со-

держится в заявленных в данном изобретении гетероароматических соединениях.

В публикации WO 94/02477 (Baker et al.) обсуждаются 5-HT<sub>1</sub> агонисты, которые представляют собой имидазолы, триазолы или тетразолы формулы



где R<sup>1</sup> представляет собой азотсодержащую кольцевую систему или азотсодержащий замещенный циклобутан и A может представлять собой основную группу, включающую аминамино. Однако Baker et al. не указывают, что A может представлять собой замещенную кольцевую систему, подобную системе, которая содержится в заявленных в данном изобретении гетероароматических соединениях.

В публикации J. Med. Chem. 1978, 21(7), 613-623 (Tidwell et al.) описывается ряд диариламидин-производных, содержащих 3,5-бис(4-амидинофенил)пиррол. Этот ряд соединений испытывали по действию на тромбин, трипсин и панкреатический калликреин. Рассматриваемое в настоящее время изобретение не включает соединения этих типов.

Активированный фактор Ха, главная практическая роль которого состоит в генерировании тромбина посредством ограниченного протеолиза протромбина, занимает центральное положение, которое связывает внутренний и внешний механизмы активации в конечном обычном ходе коагуляции крови. Генерация тромбина, конечной серин протеазы в ходе генерации фибринового сгустка из его предшественника усиливается посредством образования протромбиназного комплекса (фактор Ха, фактор V, Ca<sup>2+</sup> и фосфолипид). Поскольку подсчитано, что одна молекула фактора Ха может генерировать 138 молекул тромбина (Elodi, S., Vardi, K.: Optimization of conditions for the catalytic effect of the IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb Res. 1979, 15, 617-629), ингибирование фактора Ха может быть более эффективным способом, чем инактивация тромбина при прерывании системы коагуляции крови.

Следовательно, эффективные и специфичные ингибиторы фактора Ха являются необходимыми в качестве потенциально ценных терапевтических средств для лечения тромбоэмболических осложнений. Следовательно, желательно открытие новых ингибиторов фактора Ха.

### Краткое описание изобретения

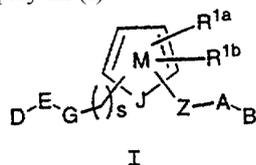
Таким образом, предметом данного изобретения являются новые азотсодержащие ароматические гетероциклы, которые полезны в

качестве ингибиторов фактора Ха, или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Другим предметом данного изобретения являются фармацевтические композиции, включающие фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарственной формы.

Еще одним предметом данного изобретения является способ лечения тромбозомболических осложнений, включающий введение в организм, нуждающийся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарственной формы.

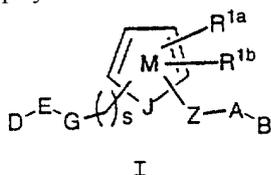
Эти и другие предметы, которые станут очевидными из приведенного далее подробного описания, были достигнуты при помощи открытия авторов данного изобретения того, что соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарственные формы, где А, В, D, E, G, J, M, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, s и m/z определены ниже, являются эффективными ингибиторами фактора Ха.

#### Подробное описание предпочтительных воплощений

[1] Таким образом, в первом воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формулы I



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, где кольцо М содержит, кроме J, 0-3 атома N, при условии, что если М содержит 2 атома N, тогда R<sup>1b</sup> отсутствует, и если М содержит 3 атома N, тогда R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> отсутствуют;

J представляет собой N или NH;

D выбран из CN, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NHC(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>CH(=NR<sup>7</sup>), C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, при условии, что D присоединен в мета- или пара-положении относительно G к кольцу E;

E выбран из фенила, пиридила, пиримидила, пиазанила, пиридазинила и пиперидинила, замещенных 1R; альтернативно, D-E-G вместе представляют пиридил, замещенный 1 R;

R выбран из H, галогена, (CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> алкила, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

G отсутствует или выбран из NHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> и SCH<sub>2</sub>, при условии, что когда s равно 0, тогда G присоединен к атому углерода кольца M;

Z выбран из C<sub>1-4</sub>алкилена, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> и (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, при условии, что Z не образует N-N, N-O, N-S, NCH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>O или NCH<sub>2</sub>S связь с кольцом M или группой A;

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо отсутствуют или выбраны из -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>1</sup>, NCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>, или соединены с образованием 5-8-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, замещенного 0-2 R<sup>4</sup> и содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>1</sup> выбран из H, C<sub>1-3</sub>алкила, галогена, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, OC(O)R<sup>2</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, OC(O)NR<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4</sup>;

R<sup>1'</sup> выбран из H, C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2a</sup>, S(O)R<sup>2b</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup> и SO<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>;

R<sup>2</sup> в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, бензила, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

R<sup>2a</sup> в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, бензила, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

R<sup>2b</sup> в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкила, бензила, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

R<sup>2c</sup> в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкила, бензила, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

альтернативно, R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> соединены с образованием 5- или 6-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца,

замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, которое содержит 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>3</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и фенила;

R<sup>3a</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и фенила;

A выбран из

C<sub>3-10</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, включающей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4</sup>;

B выбран из

X-Y, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C<sub>3-10</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4a</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4a</sup>;

X выбран из C<sub>1-4</sub>алкилена, -CR<sup>2</sup>(CR<sup>2</sup>R<sup>2b</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CR<sup>2</sup>(NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-, -CR<sup>2</sup>(OR<sup>2</sup>)-, -CR<sup>2</sup>(SR<sup>2</sup>)-, -C(O)CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>C(O)-, -S(O)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>2</sup>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>NR<sup>2</sup>C(O)-, -NR<sup>2</sup>C(O)O-, -OC(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>NR<sup>2</sup>-, O-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>O- и -OCR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-;

Y выбран из

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, при условии, что X-Y не образует N-N, O-N или S-N связи,

C<sub>3-10</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4a</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4a</sup>;

R<sup>4</sup> в каждом случае выбран из =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, CH(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NHC(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>,

альтернативно, один R<sup>4</sup> представляет 5-6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>4a</sup> в каждом случае выбран из =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, CH(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NHC(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup> и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

альтернативно, один R<sup>4a</sup> представляет 5-6-членный ароматический гетероцикл, содержащий

1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-1 R<sup>5</sup>;

R<sup>4b</sup> в каждом случае выбран из =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>3</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3a</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, CH(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NH<sup>3</sup>C(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>фенила, S(O)<sub>p</sub>CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>p</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, S(O)<sub>p</sub>фенила и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкила, фенила, замещенного 0-2 R<sup>6</sup>, и бензила, замещенного 0-2 R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, CH(=NH)NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из H, OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонила, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>фенила, C<sub>6-10</sub> арилокси, C<sub>6-10</sub>арилоксикарбонила, C<sub>6-10</sub>арилметилкарбонила, C<sub>1-4</sub>алкилкарбонилокси, C<sub>1-4</sub>алкоксикарбонила, C<sub>6-10</sub>арилкарбонилокси, C<sub>1-4</sub>алкоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил C<sub>1-4</sub>алкоксикарбонила;

R<sup>8</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-6</sub>алкила и (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>фенила;

альтернативно, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> соединены с образованием 5- или 6-членного насыщенного кольца, которое содержит 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>9</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-6</sub>алкила и (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>фенила;

n в каждом случае выбран из 0, 1, 2 и 3;

m в каждом случае выбран из 0, 1 и 2;

r в каждом случае выбран из 0, 1 и 2;

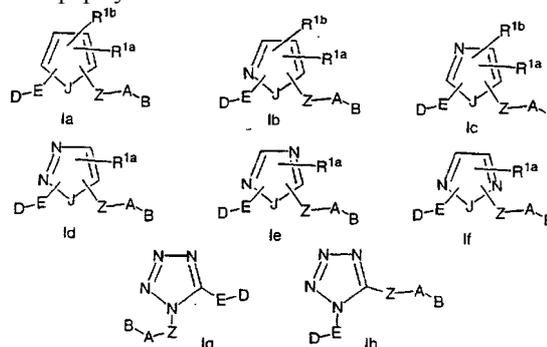
г в каждом случае выбран из 0, 1, 2 и 3;

s в каждом случае выбран из 0, 1 и 2; и

t в каждом случае выбран из 0 и 1;

при условии, что обе группы D-E-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- и -Z-A-B не являются бензамидами.

[2] В предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул Ia-Ih



где группы D-E и Z-A-B присоединены к соседним атомам кольца;

Z выбран из CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH, NHCH<sub>2</sub>, C(O), CH<sub>2</sub>C(O), C(O)CH<sub>2</sub>, NHC(O), C(O)NH,

$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$  и  $\text{NHSO}_2$ , при условии, что Z не образует N-N, N-O,  $\text{NCH}_2\text{N}$  или  $\text{NCH}_2\text{O}$  связь с кольцом M или группой A;

A выбран из одной из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $\text{R}^4$ ;

фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуранил, бензотиофуранил, индолил, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, индазол, бензизоксазол, бензизотиазол и изоиндазол;

B выбран из: Y, X-Y,  $\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ ,  $\text{C}(\text{=NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и  $\text{NR}^2\text{C}(\text{=NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ ;

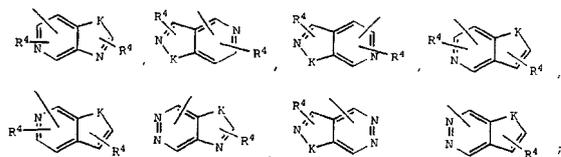
X выбран из  $\text{C}_{1-4}$ алкилена,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{=NR})-$ ,  $-\text{CR}^2(\text{NR}^2\text{R}^{2a})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$ ,  $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$ ,  $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ ,  $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$ ,  $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{NR}^2-$ , O,  $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{O}-$  и  $-\text{OCR}^2\text{R}^{2a}-$ ;

Y представляет  $\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

альтернативно, Y выбран из одной из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $\text{R}^{4a}$ ;

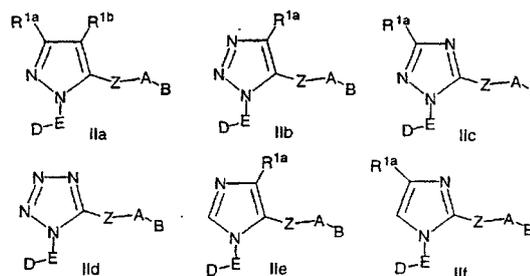
циклопропил, циклопентил, циклогексил, фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазол, изоксазол, изоксазолил, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуранил, бензотиофуранил, индолил, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, индазол, бензизоксазол, бензизотиазол и изоиндазол;

альтернативно, Y выбран из следующих бициклических гетероарильных кольцевых систем



K выбран из O, S, NH и N.

[3] В более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул IIa-IIf



где Z выбран из  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$  и  $\text{NHSO}_2$ , при условии, что Z не образует N-N или  $\text{NCH}_2\text{N}$  связи с кольцом M или группой A.

[4] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул IIa-IIf, где E представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

D выбран из  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  и  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ , при условии, что D присоединен к кольцу E в мета- или пара-положении относительно M; и R выбран из H,  $\text{OCH}_3$ , Cl и F.

[5] В еще одном более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул IIa-IIf, где D-E выбран из 3-аминофенила, 3-амидофенила, 3-аминометилфенила, 3-аминокарбонилфенила, 3-(метиламинометил)фенила, 3-(1-аминоэтил)фенила, 3-(2-амино-2-пропил)фенила, 4-хлор-3-аминофенила, 4-хлор-3-амидофенила, 4-хлор-3-аминометилфенила, 4-хлор-3-(метиламинометил)фенила, 4-фтор-3-аминофенила, 4-фтор-3-амидофенила, 4-фтор-3-аминометилфенила, 4-фтор-3-(метиламинометил)фенила, 6-аминопирид-2-ила, 6-амидопирид-2-ила, 6-аминометилпирид-2-ила, 6-аминокарбонилпирид-2-ила, 6-(метиламинометил)пирид-2-ила, 6-(1-аминоэтил)пирид-2-ила и 6-(2-амино-2-пропил)пирид-2-ила.

[6] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул IIa-IIf, где Z представляет  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  и  $\text{CONH}$ , при условии, что Z не образует N-N-связи с группой A;

A выбран из фенила, пиридила и пиримидила и замещен 0-2  $\text{R}^4$ ; и

B выбран из X-Y, фенила, пирролидино, морфолино, 1,2,3-триазолила и имидазолила и замещен 0-1  $\text{R}^{4a}$ ;

$\text{R}^4$  в каждом случае выбран из OH,  $(\text{CH}_2)_1\text{OR}^2$ , галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $(\text{CH}_2)_1\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и  $(\text{CF}_2)_1\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{4a}$  выбран из  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и 1- $\text{CF}_3$ -тетразол-2-ила;

$\text{R}^5$  в каждом случае выбран из  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила, фенила и бензила;

X представляет  $\text{CH}_2$  или  $\text{C}(\text{O})$ ; и

Y выбран из пирролидино и морфолино.

[7] В другом более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул Па-Пф, где А выбран из группы, включающей: фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 2-пиримидил, 2-Сl-фенил, 3-Сl-фенил, 2-Ф-фенил, 3-Ф-фенил, 2-метилфенил, 2-аминофенил и 2 метоксифенил; и

В выбран из группы, включающей: 2-СF<sub>3</sub>-фенил, 2-(аминосульфони)лфенил, 2-(метиламиносульфони)лфенил, 2-(диметиламиносульфони)лфенил, 1-пирролидинокарбонил, 2-(метилсульфони)лфенил, 4-морфолино, 2-(1'-СF<sub>3</sub>-тетразол-2-ил)фенил, 4-морфолинокарбонил, 2-метил-1-имидазолил, 5-метил-1-имидазолил, 2-метилсульфони-1-имидазолил и 5-метил-1,2,3-триазолил.

[8] В другом более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул Па-Пф, где

Е представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

D выбран из NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub> и C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, при условии, что D присоединен к кольцу Е в мета- или пара-положении относительно М; и

R выбран из H, OCH<sub>3</sub>, Cl и F;

Z представляет C(O)CH<sub>2</sub> и CONH, при условии, что Z не образует N-N-связи с группой А;

А выбран из фенила, пиридила и пиримидила и замещен 0-2 R<sup>4</sup>; и

В выбран из Х-У, фенила, пирролидино, морфолино, 1,2,3-триазолила и имидазолила и замещен 0-1 R<sup>4a</sup>;

R<sup>4</sup> в каждом случае выбран из OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2a</sup> и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>4a</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила, CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup> и 1-СF<sub>3</sub>-тетразол-2-ила;

R<sup>5</sup> в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, фенила и бензила;

Х представляет CH<sub>2</sub> или C(O); и

У выбран из пирролидино и морфолино.

[9] В другом более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формул Па-Пф, где

D-E выбран из 3-аминофенила, 3-амидинофенила, 3-аминометилфенила, 3-аминокарбонилфенила, 3-(метиламинометил)фенила, 3-(1-аминоэтил)фенила, 3-(2-амино-2-пропил)фенила, 4-хлор-3-аминофенила, 4-хлор-3-амидинофенила, 4-хлор-3-аминометилфенила, 4-хлор-3-(метиламинометил)фенила, 4-фтор-3-аминофенила, 4-фтор-3-амидинофенила, 4-фтор-3-аминометилфенила, 4-фтор-3-(метиламинометил)фенила, 6-аминопирид-2-ила, 6-амидинопирид-2-ила, 6-аминометилпирид-2-ила, 6-аминокарбонилпирид-2-ила, 6-(метиламинометил)пирид-2-ила, 6-(1-аминоэтил)пирид-2-ила, 6-(2-амино-2-пропил)пирид-2-ила;

А выбран из группы, включающей фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 2-пиримидил, 2-Сl-фенил, 3-Сl-фенил, 2-Ф-фенил, 3-Ф-фенил, 2-метилфенил, 2-аминофенил и 2 метоксифенил; и

В выбран из группы, включающей 2-СF<sub>3</sub>-фенил, 2-(аминосульфони)лфенил, 2-(метиламиносульфони)лфенил, 2-(диметиламиносульфони)лфенил, 1-пирролидинокарбонил, 2-(метилсульфони)л фенил, 4-морфолино, 2-(1'-СF<sub>3</sub>-тетразол-2-ил)фенил, 4-морфолинокарбонил, 2-метил-1-имидазолил, 5-метил-1-имидазолил, 2-метилсульфони-1-имидазолил и 5-метил-1,2,3-триазолил.

[10] В еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Па.

[11] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Пб.

[12] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Пс.

[13] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Пд.

[14] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Пе.

[15] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новое соединение формулы Пф.

[16] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формулы Па-Пф, где D выбран из C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, при условии, что D присоединен к кольцу Е в мета- или пара-положении относительно М;

Е представляет фенил, замещенный R, или пиридил, замещенный R;

R выбран из H, Cl, F, OR<sup>3</sup>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

Z выбран из C(O), CH<sub>2</sub>C(O), C(O)CH<sub>2</sub>, NHC(O) и C(O)NH, при условии, что Z не образует N-N связи с кольцом М или группой А;

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо отсутствуют или выбраны из -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>1</sup>, NCH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1</sup> или соединены с образованием 5-8-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и которое содержит 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>1</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-3</sub> алкила, галогена, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>;

А выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2 R<sup>4</sup>;

фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил и имидазолил;

В выбран из  $Y$ ,  $X-Y$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$  и  $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ;

Х выбран из  $CH_2$ ,  $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_r$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-CH(NR^2R^{2a})-$ ,  $-C(O)NR^2-$ ,  $-NR^2C(O)-$ ,  $-NR^2C(O)NR^2-$ ,  $-NR^2-$  и  $O$ ;

Y представляет  $NR^2R^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^{4a}$ ;

фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, изоксазолинил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил и 1,3,4-триазолил;

$R^4$  в каждом случае выбран из  $=O$ ,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ,  $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH(=NH)NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $NR^2SO_2-C_{1-4}$ алкила,  $NR^2SO_2R^5$ ,  $S(O)_pR^5$  и  $(CF_2)_rCF_3$ ;

$R^{4a}$  в каждом случае выбран из  $=O$ ,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ,  $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH(=NH)NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $NR^2SO_2-C_{1-4}$ алкила,  $NR^2SO_2R^5$ ,  $S(O)_pR^5$ ,  $(CF_2)_rCF_3$  и 1- $CF_3$ -тетразол-2-ила;

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, замещенного 0-2  $R^6$ , и бензила, замещенного 0-2  $R^6$ ;

$R^6$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $=O$ ,  $OH$ ,  $OR^2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CH_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ ,  $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $CH(=NH)NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^7$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$ алкилкарбонила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила, бензила,  $C_{6-10}$ арилокси,  $C_{6-10}$  арилоксикарбонила,  $C_{6-10}$ арилметилкарбонила,  $C_{1-4}$ алкилкарбонилокси  $C_{1-4}$ алкоксикарбонила,  $C_{6-10}$ арилкарбонилокси  $C_{1-4}$ алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$ алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил  $C_{1-4}$ алкоксикарбонила;

$R^8$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила и бензила; и

альтернативно,  $R^7$  и  $R^8$  соединены с образованием морфолиногруппы; и

$R^9$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила и бензила.

[17] В другом еще более предпочтительном воплощении данное изобретение представляет новые соединения формулы Па-III, где E

представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

R выбран из  $H$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCF_3$  и  $CF_3$ ;

Z выбран из  $C(O)CH_2$  и  $C(O)NH$ , при условии, что Z не образует N-N связи группой A;

$R^{1a}$  выбран из  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2c}$ ,  $CH_2C(O)R^{2c}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^{1b}$  выбран из  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2c}$ ,  $CH_2C(O)R^{2c}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

A выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ ;

фенил, пиридил, пиримидил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил и имидазолил;

B выбран из Y и X-Y;

X выбран из  $CH_2$ ,  $-CR^2(CR^2R^{2b})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-CH(NR^2R^{2a})-$ ,  $-C(O)NR^2-$ ,  $-NR^2C(O)-$ ,  $-NR^2C(O)NR^2-$ ,  $-NR^2-$  и  $O$ ;

Y представляет  $NR^2R^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^{4a}$ ;

фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, изоксазолинил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил и 1,3,4-триазолил;

$R^2$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2b}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2c}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

альтернативно,  $R^2$  и  $R^{2a}$  соединены с образованием 5 или 6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ненасыщенного кольца, которое содержит 0-1 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

$R^3$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  и фенила;

$R^{3a}$  в каждом случае выбран из  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  и фенила;

$R^4$  в каждом случае выбран из  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$  и  $CF_3$ ;

$R^{4a}$  в каждом случае выбран из OH, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^5$ ,  $CF_3$  и 1- $CF_3$ -тетразол-2-ила;

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, замещенного 0-2  $R^6$ , и бензила, замещенного 1  $R^6$ ;

$R^6$  в каждом случае выбран из H, OH,  $OCH_3$ , Cl, F,  $CH_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^7$  в каждом случае выбран из H, OH,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкилкарбонила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила, бензила, фенокси, феноксикарбонила, бензилкарбонила,  $C_{1-4}$  алкилкарбонилкси  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила, фенилкарбонилкси  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила;

$R^8$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$  и бензила; и

альтернативно,  $R^7$  и  $R^8$  соединены с образованием морфолиногруппы;

$R^9$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$  и бензила.

[18] В еще одном более предпочтительном воплощении данное изобретение предоставляет новые соединения формулы IIa-IIf, где  $R^{1a}$  отсутствует или выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , Cl, F,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2c}$ ,  $CH_2C(O)R^{2c}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^{1b}$  отсутствует или выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , Cl, F,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $CH_2C(O)R^{2b}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

A выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ :

фенил, пиридил и пиримидил;

B выбран из Y и X-Y;

X выбран из -C(O) и O;

Y представляет  $NR^2R^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют O-N связь;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ :

фенил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, морфолинил, пирролидинил, имидазол и 1,2,3-триазолил;

$R^2$  в каждом случае выбран из H,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из H,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2b}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2c}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

альтернативно,  $R^2$  и  $R^{2a}$  соединены с образованием кольцевой системы, выбранной из пирролидинила, пиперазинила и морфолино;

$R^4$  в каждом случае выбран из Cl, F,  $CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$  и  $CF_3$ ;

$R^{4a}$  в каждом случае выбран из Cl, F,  $CH_3$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^5$  и  $CF_3$ ; и

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$  и  $CH_3$ .

[19] Особенно предпочтительные соединения данного изобретения выбраны из группы, включающей следующие соединения:

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-бром-пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[[5-(2'-аминосульфони-л-фен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррол;

1-бензил-3-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррол;

1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфо-нил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррол;

1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)карбониламино]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((2'-5"- $CF_3$ -тетразолил)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-хлор-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-4-метокси-5-((2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-(4'-(имидазол-1-илфенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(2"-сульфонилметил)феноксифенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-1,2,3-триазол;

1-(3-амидинофенил)-5-((2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)тетразол;







1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфинил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонил)пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-циклопентилоксифенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(3-((пирид-2-ил)метиламино)фенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-[(4'-(N-морфолино)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)-2'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-цианофенил)-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(N-метилтетразолон-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3'-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́лфенил-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(пирролидинометил)фенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(2'-аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амино-4'-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амино-4'-метоксифенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-5-[[2'-аминосульфони́лфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол;

1-(3-амино-4'-метоксифенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́лфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометил-4'-метилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометил-4'-фторфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-этилкарбоксамидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-(1'-имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-(1'-имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-[3-[N-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил)амидино]фенил]-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(пирид-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амино-4-хлорфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-амино-4-хлорфенил)-5-[(4'-(1-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-[3-(метиламинометил)фенил]-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;



1-[(6-(N-гидроксиамидино)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[(6-амидинопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[6-амидинопирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол;

1-(3-аминометил-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилат;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоновая кислота;

1-[3-(аминометил)фенил]-3-[аминокарбонил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

этил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилат;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонил)пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(4-(5-(метоксиаминокарбонил)имидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(4-(5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Во втором воплощении данное изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В третьем воплощении данное изобретение предоставляет новый способ лечения или профилактики тромбоземболического осложнения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

## Определения

Соединения, описанные в данном изобретении, имеют асимметрические центры. Соединения данного изобретения, содержащие асимметрически замещенный атом, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Хорошо известно, как получают оптически активные формы, например, разделением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных материалов. Большое количество геометрических изомеров олефинов, C=N двойных связей и т.п. также могут присутствовать в описанных в данном изобретении соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений данного изобретения описываются и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Все хиральные, диастереомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры подразумеваются, если конкретно не указана специфическая стереохимия или изомерная форма.

Термин "замещенный", используемый в данном описании, означает, что любой один или большее количество атомов водорода на указанном атоме заменены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что обычная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой кетогруппу (т.е. =O), то заменяются два атома водорода на одном атоме.

Когда любой изменяемый заместитель (например, R<sup>6</sup>) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, его определение в каждом случае является независимым от его определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа, как показано, является замещенной от 0 до 2 R<sup>6</sup>, то указанная группа может необязательно содержать в качестве заместителя до двух групп R<sup>6</sup>, и каждый из R<sup>6</sup> имеет значения, независимо выбранные из определения R<sup>6</sup>. Кроме того, сочетание заместителей и/или переменных допускаются только в том случае, если такие сочетания приводят к стабильным соединениям.

Когда связь с заместителем, как показано, перекрывает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может находиться в любом положении кольца (связан с любым атомом кольца). Когда заместитель показан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом, находящийся в таком заместителе. Сочетания заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие сочетания приводят к стабильным соединениям.

Термин "C<sub>1-6</sub>-алкил", используемый в данном описании, как подразумевается, включает как разветвленные, так и прямые насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие конкретное количество атомов углерода, примеры которых включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил; термин "алкенил", как подразумевается, включает углеводородные формы с прямой или разветвленной цепью и с одной или большим количеством ненасыщенных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи, например, этенил, пропенил и т.п.

Термин "галоген", используемый в данном описании, относится к фтору, хлору, бромю или иоду; и термин "противоион" используется для обозначения небольшой отрицательно заряженной частицы, такой как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат, сульфат и т.п.

Термин "карбоцикл" или "карбоциклический остаток", используемый в данном описании, означает любой стабильный 3-7-членный моноциклический или бициклический или 7-13-членный бициклический или трициклический остаток, любой из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил или тетрагидронафтил (тетралин).

Термин "гетероцикл" или "гетероциклическая система", используемый в данном описании, как подразумевают, означает стабильное 5-7-членное моно- или бициклическое или 7-10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (ароматическим), и состоящее из атома углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, содержащей N, O и S, и включающее любую бициклическую группу, в которой любые, определенные выше гетероциклические кольца конденсированы с бензольным кольцом. N и S гетероатомы необязательно могут быть окисленными. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к этой боковой группе через любой гетероатом или атом углерода, который приводит к получению стабильной структуры. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть замещенными у атома углерода или азота, если образующееся соединение является стабильным. Если не указано специально, азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизованным.

Предпочтительно, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле свыше 1, эти гете-

роатомы не являлись бы соседними по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле составляло не более 1. Термин "ароматическая гетероциклическая система", как подразумевается, относится к стабильному 5-7-членному моно- или бициклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому ароматическому кольцу, состоящему из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Предпочтительно, чтобы общее количество S и O атомов в ароматическом гетероцикле составляло не более 1.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, 1H-индазол, 2-пирролидонил, 2H,6H-1,5,2-дифтазинил, 2H-пирролил, 3H-индолил, 4-пиперидонил, 4aH-карбазол, 4H-хинолизинил, 6H-1,2,5-тиадазинил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, β-карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дифтазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинилперимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридопиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хинозолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, карболинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил. Предпочтительные гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, индолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил или изатиноил (isatinoyl). В этот перечень включаются также конденсированные кольцевые и

спиро-соединения, содержащие, например, указанные гетероциклы.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном изобретении для ссылки на те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые в узком медицинском смысле пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения при соразмерном приемлемом соотношении польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемые соли", используемый в данном описании, относится к производным заявленных соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, основные остатки солей минеральных или органических кислот, таких как амины; кислотные остатки щелочных или органических солей, таких как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая кислоты и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли данного изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены взаимодействием свободной кислоты или основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительна неводная среда, например, простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей находится в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, содержание которой введено в описание в качестве ссылки.

Термин "пролекарства", как подразумевают, включает любые, ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное ис-

ходное лекарственное средство согласно формуле (I) *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему субъекту. Пролекарства соединения формулы (I) получают модификацией функциональных групп, присутствующих в указанном соединении, таким образом, чтобы эти модификации расщеплялись по установленным процедурам или *in vivo* с получением исходного соединения. Пролекарства включают соединения формулы (I), в которых гидроксильная, амино- или сульфгидрильная группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства или соединения формулы (I) млекопитающему субъекту расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино- или свободной сульфгидрильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетат-, формиат- и бензоатпроизводные спиртовых и аминofункциональных групп в соединениях формулы (I) и т.п. Предпочтительные пролекарства представляют собой амидиновые пролекарства, в которых D представляет  $C(=NR^7)NH_2$  или его таутомер  $C(=NH)NHR^7$ , и  $R^7$  выбран из группы, включающей OH,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{6-10}$ арилокси,  $C_{1-4}$ алкоксикарбонил,  $C_{6-10}$ арилоксикарбонил,  $C_{6-10}$ арилметилкарбонил,  $C_{1-4}$ алкилкарбонилокси,  $C_{1-4}$ алкоксикарбонил и  $C_{6-10}$ арилкарбонилокси. Более предпочтительными пролекарствами являются пролекарства, в которых  $R^7$  представляет OH, метокси, этокси, бензилоксикарбонил, метоксикарбонил и метилкарбонилоксиметоксикарбонил.

Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" используются для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраниться до полезной степени чистоты в реакционной смеси и затем в приготовлении лекарственного средства.

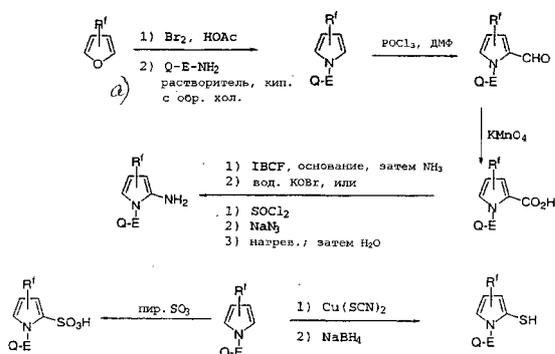
#### Синтез

Соединения данного изобретения могут быть получены рядом способов, известных квалифицированному специалисту в области органического синтеза. Соединения данного изобретения могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, в сочетании со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или посредством их видоизменений, как оценено квалифицированными специалистами. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе, подходящем для используемых реагентов и материалов и приемлемом для проводимых превращений. Квалифицированному специалисту в области органического синтеза будет ясно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна согласовываться с предложенными превращениями. Иногда необходимо ограничение для изменения порядка стадий синтеза или для выбора среди прочих одной конкретной схемы процесса для получе-

ния требуемого соединения по изобретению. Также будет понятно, что другим основным вопросом при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Солидный обзор, описывающий большое количество вариантов для практикующего врача, представляет собой Greene and Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991). Все приведенные здесь публикации введены во всей полноте в качестве ссылки.

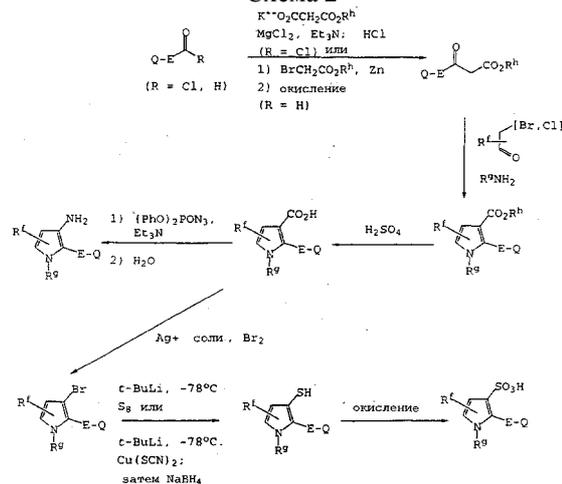
Соединения формулы I, в которых кольцо М представляет пиррол, могут быть получены по методикам, приведенным на схемах 1-9.

Схема 1



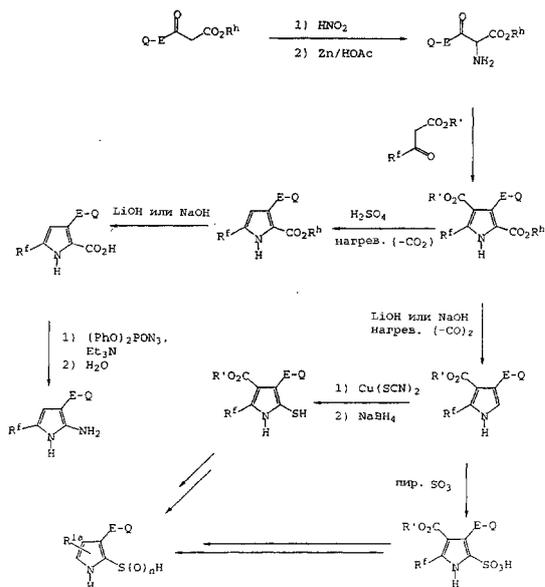
На схеме 1 показано получение пирролов, в которых группа Q-E присоединена к азоту пиррола, где Q представляет функциональность, которая может быть превращена в D формулы I, R<sup>c</sup> представляет функциональность, которая может быть превращена в Z-A-B формулы I, и R<sup>f</sup> представляет или может быть превращена в R<sup>1a</sup> формулы I. Окисление фурана бромом в уксусной кислоте может приводить к получению 2,5-диацетоксидигидрофурана, который может взаимодействовать с амином Q-E-NH<sub>2</sub> с получением пиррола. Формилирование Вильсмейера-Хаака (Vilsmeier-Haack) с оксихлоридом фосфора и ДМФ предпочтительно можно проводить с ацилатом в положении С-2 пиррольного кольца. Окисление образовавшегося альдегида может давать карбоновую кислоту. Карбоновая кислота затем может быть превращена в аминпроизводные с использованием разложения Хофмана (Hofmann) полученного первичного амида (Huisgen et al. *Chem. Ber.* 1960, 93, 65) или перегруппировки Куртиуса (Curtius) полученного ацилазида (J. *Prakt. Chem.* 1909, 42, 477). Производные, которые содержат атом серы, присоединенный к пиррольному кольцу, могут быть получены прямым сульфированием при использовании комплекса пиридин-триоксид серы с получением сульфоновых кислот или обработкой тиоцианатом меди(II) (J. *Net. Chem.* 1988, 25, 431) с последующим восстановлением промежуточного тиоцианата боргидридом натрия с получением меркаптана.

Схема 2



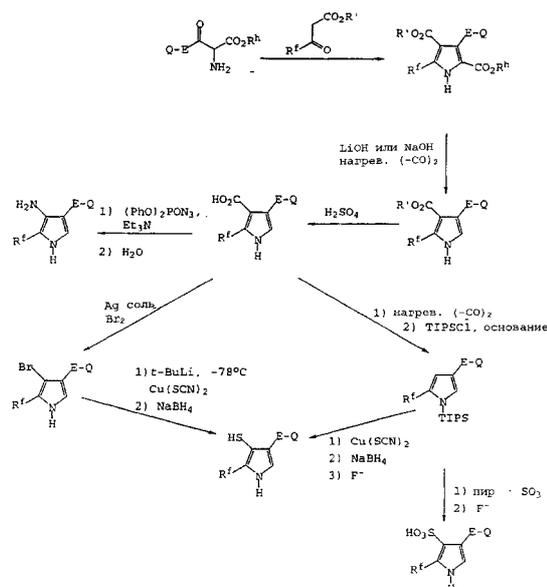
На схеме 2 показано получение пирролов, в которых Q-E присоединена в положении 2, где R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> совместно представляют собой водород или группу, которая может быть превращена в R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> формулы I. Синтез пиррола по методу Хантца (Hantzsch) представляет собой универсальную реакцию, заключающуюся в циклизации соответствующего сложного β-кетозфира с α-галогенкетонем или альдегидом в присутствии первичного амина (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1980, 23, 1474). Сложные β-кетозфиры могут быть получены из хлорангидридов кислот (X = Cl) путем добавления магниевого аниона алкилмалоната калия с последующим декарбонилрованием (Synthesis 1993, 290). Альтернативно, сложные β-кетозфиры могут быть получены из соответствующего альдегида (R = H) реакцией Реформатски (Reformatsky) с α-бромацетатом с последующим окислением. Циклизация с α-галогенкетонем или альдегидом в присутствии первичного амина может привести к получению пирролов. Кислотный гидролиз 3-карбоалкоксопиррола может привести к получению карбоновых кислот. Пирролы, которые содержат 3-аминозаместитель, могут быть получены из кислот обработкой фосфорилазидом и триэтиламинном для выполнения перегруппировки Куртиуса с получением изоцианатов (J. *Med. Chem.* 1981, 24, 33), которые в результате гидролиза могут давать 3-аминопирролы. Пирролы, которые содержат атом серы в положении С-3, могут быть получены из кислот при применении методики Хундикера (Hunsdiecker) с получением 3-бром-производных. Замена атома галогена на атом металла при низкой температуре алкиллитиевым реагентом может привести к 3-литий-производному, которое может быть погашено различными электрофилами, такими как S<sub>8</sub>, с получением тиолов непосредственно или при взаимодействии с Cu(SCN)<sub>2</sub> с получением тиоцианата, который может быть восстановлен боргидридом натрия. Тиолы могут быть далее окислены до производных сульфоновой кислоты окислителем, таким как KMnO<sub>4</sub>.

Схема 3

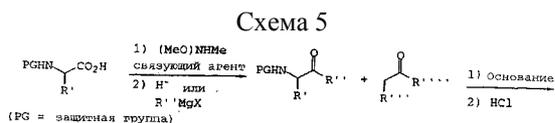


На схеме 3 показано получение пирролов, в которых Q-E присоединена в положении 3. Эта схема реализует экстремально универсальный синтез пирролов по методу Кнорра (Knorr), который заключается в конденсации  $\alpha$ -аминокетонов со сложными  $\beta$ -кетоефирами.  $\alpha$ -Аминокетоны могут быть получены из сложных  $\beta$ -кетоефиров (схема 2) нитрозированием с последующим восстановлением восстановителем цинк/уксусная кислота. Конденсация  $\alpha$ -аминокетонов с подходящими сложными  $\beta$ -кетоефирами может с хорошими выходами приводить к получению пирролов. Эти промежуточные продукты являются достаточно универсальными и могут быть превращены в пирролы с большим набором различных заместителей с изменяющимися структурами замещения. Для случаев, в которых R<sup>c</sup> (Z-A-B прекурсор (предшественник)) находится в положении 2, кислотный гидролиз может селективно гидролизовать сложный C-3 эфир. Последующее нагревание должно приводить к декарбоксилированию. Гидролиз 2-карбоновой кислоты может быть осуществлен в основных условиях. Перегруппировка кислоты Куртиуса, как описано выше, может приводить к получению аминопроизводных. Для получения соединений с атомом серы, присоединенным в положении C-2, основной гидролиз и декарбоксилирование может привести к получению C-2-незамещенных пирролов. Эти пирролы можно подвергать электрофильному замещению для получения тиолов (Cu(SCN)<sub>2</sub>, затем NaBH<sub>4</sub>) и сульфоновых кислот (комплекс пиридин -SO<sub>3</sub> или хлорсульфоновая кислота). Группа R<sup>1a</sup>, которая содержится в формуле I, может быть получена либо из оставшегося сложного эфира, либо из R<sup>f</sup>. Альтернативно, тиол и производные сульфоновой кислоты могут также быть получены из C-2 кислот превращением группы карбоновой кислоты, которое описано ранее.

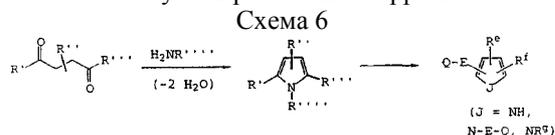
Схема 4



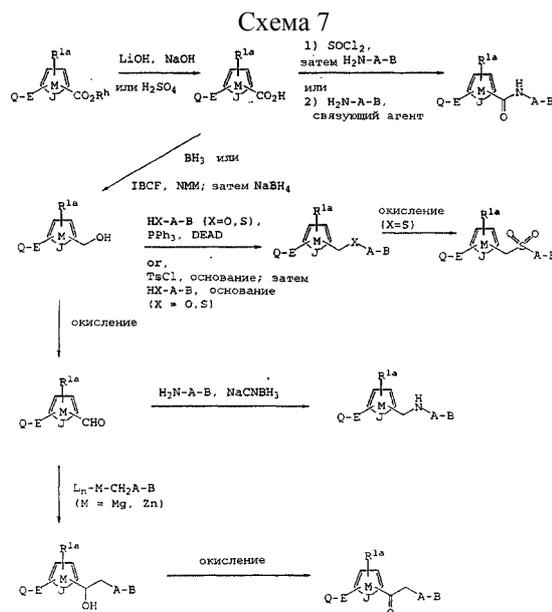
На схеме 4 показано получение пирролов, в которых Q-E присоединена в положении 3. Циклизация  $\alpha$ -аминокетонов со сложными  $\beta$ -кетоефирами, как описано ранее, может приводить к получению пирролов. Гидролиз в основных условиях может селективно гидролизовать C-2 сложный эфир, который в результате нагревания должен подвергаться декарбоксилированию с получением 2-незамещенных пирролов. Сложный C-3 эфир после этого может быть гидролизован в кислотных условиях с получением 3-карбокси-пирролов. Перегруппировка Куртиуса в условиях, описанных ранее, может приводить к получению 3-аминопирролов. Карбоновые кислоты могут использоваться для получения 3-меркаптопроизводных и производных 3-сульфоновых кислот. Методика Хундикера может использоваться для получения 3-бромпирролов. Замена атома галогена на атом металла с использованием трет-BuLi при низкой температуре с последующим гашением изоцианатом меди должна приводить к введению изоцианатной группы в положение C-3. Этот промежуточный продукт может быть восстановлен боргидридом натрия с получением 3-меркаптопирролов. Альтернативно, карбоновые кислоты могут быть декарбоксилированы с получением пирролов, которые могут быть N-защищены объемной защитной группой, такой как триизопропилсиллил (TIPS). Эта объемная группа направляет электрофильное замещение в C-3 положение пиррольного кольца. Таким образом, взаимодействие с изоцианатом меди с последующим восстановлением боргидридом натрия с последующим снятием защитной TIPS группы фторидом может привести к получению 3-меркаптопирролов. Сульфирование N-защищенного пиррола комплексом пиридин триоксид серы может снова быть направлено в положение C-3 пиррола с получением после снятия TIPS защиты 3-сульфоновых кислот.



Другой общий способ синтеза пирролов, который может быть использован для получения соединений данного изобретения, представлен на схеме 5. В этом способе (Cushman et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 4999) используются N-защищенные  $\alpha$ -аминокетоны и N-защищенные  $\alpha$ -аминоальдегиды, которые легко могут быть получены из  $\alpha$ -аминокислот, через общепринятое получение N-метокси-N-метиламидов с последующим добавлением алкильного реактива Гриньяра (для получения кетонов) или восстановлением гидридным восстановителем, таким как алюмогидрид лития или диизобутилалюминийгидрид. Эти альдегиды и кетоны могут быть подвергнуты взаимодействию с енолятами дополнительных кетонов с получением промежуточных продуктов альдольного присоединения, которые в кислотных условиях циклизуются до образования пирролов. Взаимодействующие реагенты в этом способе могут быть широкого диапазона и могут быть выбраны так, чтобы квалифицированный специалист в данной области мог получить различные пирролы.



Другим общим способом синтеза пирролов, полезным для получения соединений данного изобретения, является реакция Паала-Кнорра (Paal-Knorr), показанная на схеме 6. Эта реакция включает взаимодействие 1,4-дикетонов или 1,4-кетоальдегидов с первичными аминами с образованием пирролов. Исходные 1,4-дикетоны и 1,4-кетоальдегиды могут быть получены с использованием стандартной химии енолятов или с помощью других методик, которые известны квалифицированным специалистам в области органического синтеза. Реакция имеет широкий диапазон и исходные материалы могут быть подобраны так, чтобы можно было получить различные пирролы.



На схеме 7 показано, как соединения схем 1-6, где  $R^c$  представляет группу сложного эфира карбоновой кислоты, могут быть превращены в соединения, содержащие Z-A-B-остаток. При наличии амидной связующей группы (формула I, Z = -CONH-), когда  $R^c$  = карбоалкокси, она может быть гидролизована до кислоты в основных или кислотных условиях в зависимости от структуры заместителя, как описано ранее. Образование хлорангида кислоты с тионилхлоридом с последующим добавлением соответствующего амина  $H_2N-A-B$  может привести к получению соединений, содержащих связующую амидогруппу. Альтернативно, кислота может быть соединена с амином  $H_2N-A-B$  в присутствии подходящего пептидного связующего вещества, такого как BOP-Cl, HBTU или DCC. В другом способе сложный эфир может быть непосредственно связан с алюминиевым реагентом, полученным при добавлении триметилалюминия к амину  $H_2N-A-B$ .

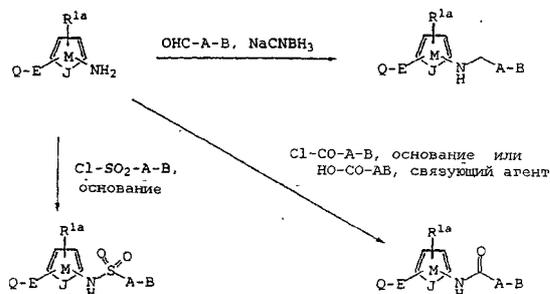
Для получения соединений формулы (I), включающих простое эфирное или простое тиоэфирное связывание (Z = -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S-), кислота может быть восстановлена до спирта. Предпочтительными методиками этого превращения являются восстановление комплексом боран-ТГФ или методика, заключающаяся в восстановлении смешанного ангидрида с боргидридом натрия (IBCF = изобутилхлорформат и MMM = N-метилморфолин). Окончание образования соединений, включающих простое эфирное или простое тиоэфирное связывание, может быть легко осуществлено по методике Митсонобу (Mitsunobu) соответствующим фенолом, тиофенолом или гидрокси- или меркаптогетероциклом HX-A-B (X = O, S) (формула I, A = арил или гетероарил). Другие простые эфиры или тиоэфиры (X = O, S) могут быть получены последующим общепринятым превращением исходного спирта в подходящую удаляемую

группу, такую как тозилат. Когда  $X = S$ , простые тиоэфиры могут быть окислены далее с получением сульфонов (формулы I,  $Z = -CH_2SO_2-$ ).

Для получения соединений формулы I, включающих аминосвязывание, ( $Z = -CH_2NH-$ ), спирт может быть окислен до альдегида рядом методик, двумя предпочтительными из которых являются окисление Сверна (Swern) и окисление пиридинийхлорхроматом (pyridinium chlorochromate (PCC)). Альтернативно, альдегид может быть получен непосредственно прямым формилированием пиррольного кольца по методике Вильсмейера-Хаака в определенных случаях, как показано на предыдущих схемах. Восстановительное аминирование альдегида подходящим амином  $H_2N-A-B$  и цианоборгидридом натрия может затем привести к получению аминосвязанных соединений.

Альдегид также может быть использован для получения соединений формулы I, включающих кетосвязывание ( $Z = -COCH_2-$ ). Обработка соединением металлоорганического ряда может привести к получению спирта. Металлоорганические соединения (где  $M =$  магний или цинк) могут быть получены предпочтительно из соответствующего галогенида обработкой металлическим магнием или цинком. Эти реагенты должны легко взаимодействовать с альдегидами с получением спиртов. Окисление спирта по любой из перечисленных методик, таких как окисление Сверна или PCC-окисление, может привести к получению соединений, включающих кетосвязывание.

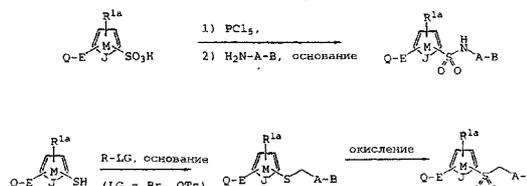
Схема 8



Дополнительные соединения формулы I, в которых связующая группа  $m/z$  содержит атом азота, соединенный с кольцом  $M$ , могут быть получены по методикам, приведенным на схеме 8. Амины могут быть превращены в сульфонамиды (формула I,  $m/z-NH-SO_2-$ ) обработкой соответствующим сульфонилхлоридом  $B-A-SO_2Cl$  в присутствии основания, такого как триэтиламин. Амины могут быть превращены в амиды (формула I,  $Z = -NHCO-$ ) обработкой соответствующим хлорангидридом кислоты  $Cl-CO-A-B$  в присутствии основания или обработкой соответствующей карбоновой кислотой  $HO-CO-A-B$  в присутствии подходящего пептидного связующего вещества, такого как DCC, HBTU или BOP. Амины также могут быть превращены в соединения, включающие аминосвязывание

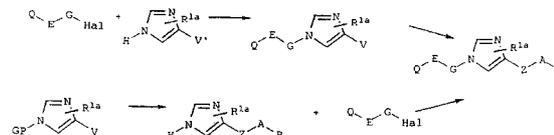
(формула I,  $Z = -NHCH_2-$ ), восстановительным аминированием с подходящим альдегидом  $ОНС-А-В$ .

Схема 9

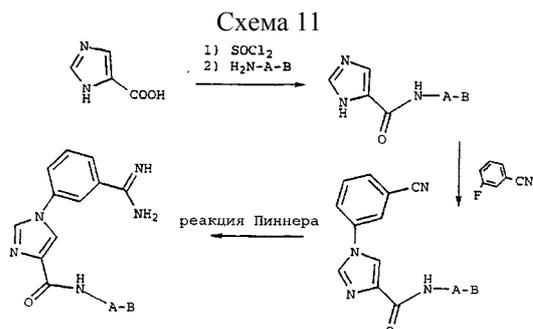


Дополнительные соединения формулы I, в которых связующая группа  $Z$  содержит атом серы, соединенный с кольцом  $M$ , могут быть получены по методикам, приведенным на схеме 9. Обработка сульфоновых кислот пентахлоридом фосфора с последующей обработкой подходящим амином  $H_2N-A-B$ , может привести к получению соединений, включающих сульфонамидное связывание (формула I,  $Z = -SO_2NH-$ ). Тиолы могут быть алкилированы подходящим алкилирующим реагентом в присутствии основания с получением простых тиоэфиров (формула I,  $Z = -SCH_2-$ ). Эти соединения могут быть дополнительно окислены различными реагентами с получением соединений, включающих сульфоновое связывание (формула I,  $Z = -SO_2CH_2-$ ).

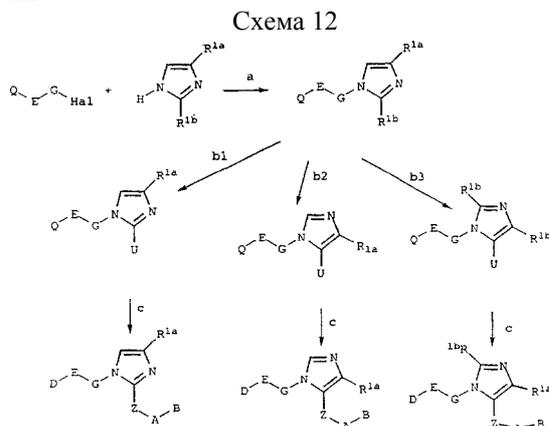
Схема 10



Соединения формулы I, в которых кольцо  $M$  представляет имидазол, могут быть получены с использованием методик, приведенных на схемах 10-16. N-Замещенные производные имидазола могут быть получены по общей методике, представленной на схеме 10, где  $V'$  представляет  $V$  или предшественник группы  $(CH_2)_nV$ ,  $V$  представляет нитро, amino, тио, гидроксильную, сульфоновую кислотную группу, сложный эфир сульфоновой кислотной группы, сульфонилхлорид, сложноэфирную группу, кислотную группу или галоген,  $n$  равно 0 или 1 и  $PG$  представляет или водород, или защитную группу. Замещение может быть осуществлено связыванием имидазола с галогенсодержащим фрагментом  $Q-E-G-Hal$  в присутствии катализатора, такого как основание,  $Cu/CuBr$ /основание или  $Pd$ /основание, с последующим превращением  $V'$  в  $(CH_2)_nV$ . Затем  $Q$  может быть превращено в  $D$  и, наконец,  $V$  может быть превращено в  $Z-A-B$  в соответствии с методиками, представленными на схемах 7-9. Альтернативно,  $V$  может быть превращено в  $Z-A-B$  с последующим удалением защитной группы у атома  $N$ . Этот продукт далее может быть подвергнут реакции сочетания, как описано выше, с получением целевого имидазола.

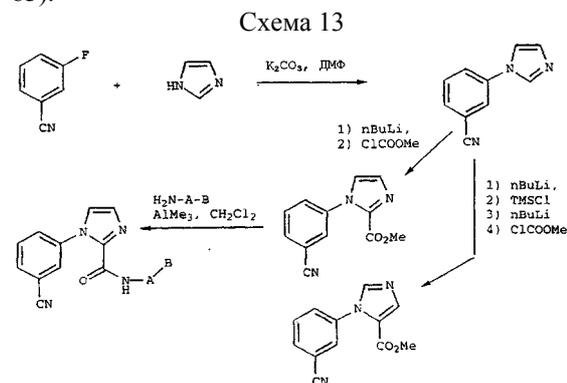


Один из путей получения амидинофенилимидазольных производных показан на схеме 11. 4-Имидазолкарбоновая кислота может быть обработана тионилхлоридом и затем подвергнута реакции сочетания с  $H_2N-A-B$  в присутствии основания, а затем нагрета с 3-фторбензонитрилом в присутствии основания. Реакция Пиннера (Pinner) с использованием стандартных методик, известных специалистам данной области, может быть применена для образования амидиногруппы.

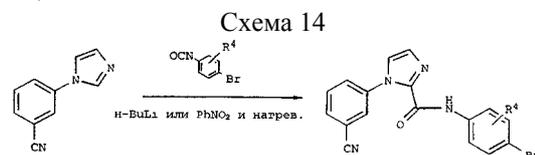


1,2-Дизамещенные и 1,5-дизамещенные производные имидазола могут быть получены по общим методикам, приведенным на схеме 12, где  $R^{1b}$  представляет водород или алкильную группу,  $U$  представляет альдегидную группу, группу сложного эфира, кислотную группу, амидо-, amino-, тиольную, гидроксильную, сульфоновую кислотную группу, сложный эфир сульфоновой кислотной группы, сульфонилхлорид или метилгалогенид. Стадия заключается в реакции сочетания в присутствии катализатора, такого как основание,  $Cu/CuBr$ /основание, или  $Pd$ /основание. Когда  $R^{1b}$  представляет водород, он может быть удален депротонированием литиевым основанием и захвачен формиатом, формамидом, диоксидом углерода, сульфонилхлоридом (диоксид серы и затем хлор) или изоцианатом с получением 1,2-дизамещенных имидазолов (маршрут b1). Также в маршруте b1, когда  $R^{1b}$  представляет  $CH_3$ , он может быть окислен с использованием  $SeO_2$ ,  $MnO_2$ ,  $NaIO_4$ /кат.  $RhCl_3$  или  $NBS$  с образованием  $U$ . Когда  $R^{1b}$  представляет водород, последовательное депротонирование и гашение литиевым основанием и триметилсилилхлоридом с после-

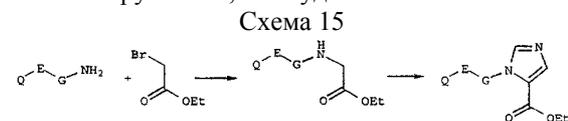
дующим повторным депротонированием литиевым основанием и гашением формиатом, формамидом, диоксидом углерода, сульфонилхлоридом (диоксид серы и затем хлор) или изоцианатом может привести к получению 1,5-дизамещенных имидазолов (маршрут b2). Когда 1b не является водородом, методика маршрута b2 может быть снова использована для получения 1,5-дизамещенных имидазолов (маршрут b3).



Предпочтительный способ получения 1,2-дизамещенных и 1,5-дизамещенных производных имидазола представлен на схеме 13. Имидазол может быть нагрет с 3-фторбензонитрилом в присутствии основания. Продукт реакции сочетания может затем быть обработан алкиллитиевым основанием и погашен  $ClCO_2Me$  с получением 1,2-дизамещенного соединения. Дополнительная обработка раствором, полученным из  $H_2N-A-B$  в триметилалюминии, может привести к получению амида, который далее может быть модифицирован реакцией Пиннера с образованием требуемого соединения. 1,5-Дизамещенные соединения могут быть получены с использованием этой же методики с тем отличием, что исходный анион защищают и получают второй анион, который затем гасят, как описано выше. Дополнительные модификации могут быть проведены в соответствии с методиками, которые использовались для 1,2-дизамещенных соединений.



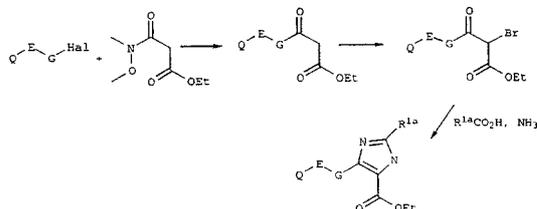
Другой способ получения 1,2-дизамещенных производных имидазола приведен на схеме 14. Путем взаимодействия  $N$ -замещенного имидазола с цианатом может быть получен амид. Этот амид затем может быть подвергнут сочетанию с группой  $B$ , как будет описано ниже.



Другой способ получения 1,5-дизамещенных производных имидазола приведен на схеме 15. Алкилирование 2-бромэтилацетатом с по-

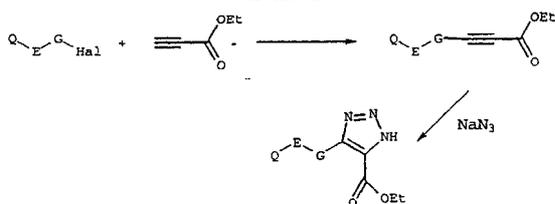
следующим взаимодействием с золотосодержащим реактивом в присутствии основания, такого как NaOMe или LDA, может привести к образованию сложных эфирных замещенных имидазолов, которые могут быть далее модифицированы, как описано выше.

Схема 16



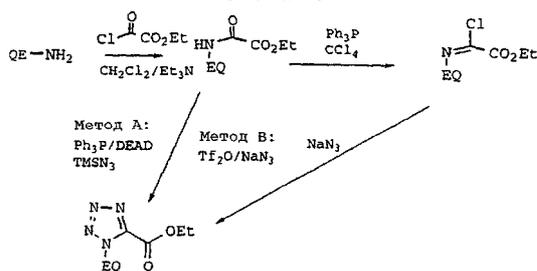
Общая методика получения 2,4,5-тризамещенных или 4,5-дизамещенных производных имидазола показана на схеме 16. После замены атома металла на атом галогена фрагмента Q-E-G его можно подвергнуть взаимодействию с показанным амидом, bromировать NBS и циклизовать с избытком NH<sub>3</sub> и R<sup>1a</sup>CO<sub>2</sub>H с получением имидазола. Имидазол может быть далее модифицирован, как показано выше.

Схема 17



Общая методика получения 4,5-дизамещенных производных триазола показана на схеме 17. Этилпропионат может быть замещен в присутствии CuI/Pd и затем подвергнут взаимодействию с NaN<sub>3</sub> с образованием триазола. Триазол может быть преобразован далее, как показано выше.

Схема 18

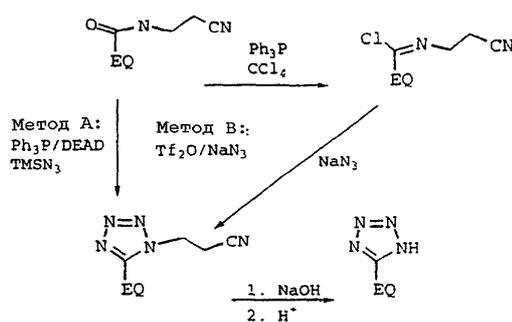


Тетразольные соединения данного изобретения, где Z представляет -CONH-, могут быть получены как показано на схеме 18. Соответственно замещенный амин может быть ацилирован этилоксалилхлоридом. Образовавшийся амид может быть преобразован в тетразол методами, описанными в публикации Duncia (J. Org. Chem. 1991, 2395-2400) или в публикации Thomas (Synthesis 1993, 767-768). Амид может быть преобразован сначала в иминоилхлорид и подвергнут взаимодействию с NaN<sub>3</sub> с образованием 5-карбозтокситетразола (J. Org. Chem. 1993, 58, 32-35 и Bioorg. & Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1015-1020). 5-Карбозтокситетразол может быть затем

дополнительно модифицирован как показано на схеме 7.

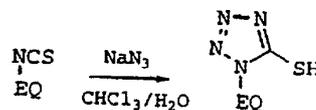
Тетразольные соединения данного изобретения, где Z представляет -CO-, могут также быть получены через иминоилхлорид (Chem. Ber. 1961, 94, 1116 и J. Org. Chem. 1976, 41, 1073) с использованием соответственно замещенного ацилхлорида в качестве исходного материала. Связующая кетогруппа может быть восстановлена с получением соединений, в которых Z представляет алкил.

Схема 19



Способы, приведенные на схеме 18, могут также быть использованы для синтеза соединений, в которых E-Q связана с атомом углерода тетразола, как показано на схеме 19. 5-Замещенный тетразол может быть затем алкилирован или ацилирован с получением целевых продуктов.

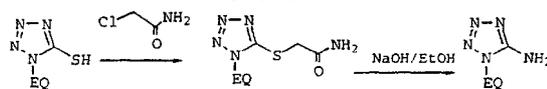
Схема 20



Тетразольные соединения данного изобретения, в которых Z представляет -SO<sub>2</sub>NH-, -S-, -S(O)-, SO<sub>2</sub>-, могут быть получены из тиола, полученного как показано на схеме 20. Соответственно замещенный тиоизоцианат может быть подвергнут взаимодействию с азидом натрия с получением 5-тиотетразола (J. Org. Chem. 1967, 32, 3580-3592). Тиосоединение может быть модифицировано, как показано на схеме 9.

Тетразольные соединения данного изобретения, в которых Z представляет -O-, могут быть получены тем же способом, который приведен на схеме 20, с использованием в качестве исходного материала соответственно замещенного изоцианата. Гидроксисоединение может быть модифицировано аналогично тиолам, показанным на схеме 9.

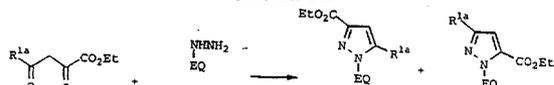
Схема 21



Тетразольные соединения данного изобретения, в которых Z представляет NH-, -NHCO-, -NHCO<sub>2</sub>-, могут быть получены из 5-аминотетразола, который может быть получен в результате перегруппировки Смэйла (Smiles Rearrangement), как показано на схеме 21. Тио-

соединение, полученное как показано на схеме 20, может быть алкилировано 2-хлорацетамидом. Образовавшееся соединение может быть затем подвергнуто кипячению с обратным холодильником в этанольном гидроксиде натрия с получением соответствующего 5-аминотетразола (Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 3331-3334). Образовавшийся 5-аминотетразол может быть затем алкилирован или ацилирован с образованием целевых продуктов.

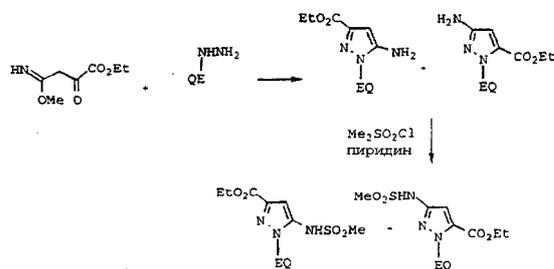
Схема 22



Пиразолы формулы I (такие как пиразолы, показанные на схеме 22) могут быть получены конденсацией соответственно замещенного гидразина с различными сложными дикетоэфирами. Конденсации этого типа обычно приводят к получению смеси региоизомеров пиразола, которые могут быть эффективно разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Сложные эфиры могут быть превращены в Z-A-B как описано ранее.

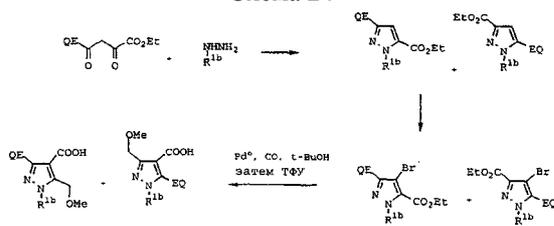
Альтернативно, если в схеме 22 исходный дикетон содержит  $\text{CH}_3$  вместо  $\text{CO}_2\text{Et}$ , то образовавшийся метилпиразол может быть выделен и окислен в соответствии с маршрутом b1 на схеме 12 с образованием пиразолкарбоновой кислоты.

Схема 23



Когда кетоимидаты используются для конденсации с гидразинами, получают соответствующие сложные пиразоламиноэфиры (схема 23). Превращение этих промежуточных продуктов в целевые соединения формулы I может быть затем осуществлено защитой функциональной аминогруппы подходящей защитной группой или получением производного (например, сульфонида) и последующей модификацией сложного эфира, как описано выше.

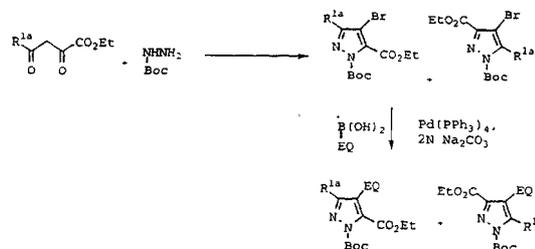
Схема 24



Как показано на схеме 24, пиразолы, в которых заместитель находится в положении 4, могут быть получены бромированием (бромом

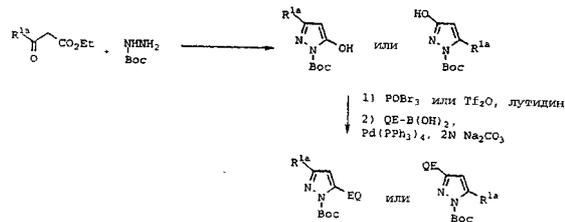
или NBS или в дихлорметане, или в уксусной кислоте) исходного пиразола. Превращение 4-бромпиразола в 4-пиразолкарбоновую кислоту может быть осуществлено рядом способов, обычно известных квалифицированным специалистам в области органического синтеза. Дальнейшие превращения, как описано выше, могут привести к получению пиразолов данного изобретения.

Схема 25



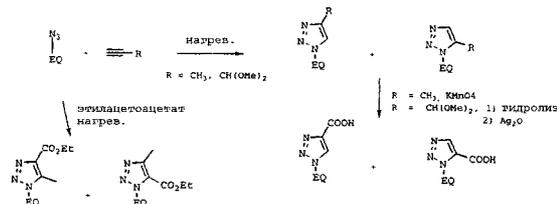
Пиразолы могут быть получены также согласно способу, приведенному на схеме 25. Бромпиразолы получают, как показано на схеме 24. QE затем может быть связано с использованием поперечного связывания по методу Сузуки в присутствии палладиевого катализатора. Дальнейшую модификацию осуществляют, как описано выше.

Схема 26



5-Замещенные фенилпиразолы могут быть получены методом, приведенным на схеме 26. Превращение 5-гидроксипиразола в его трифлат (ангидрид трифторметансульфокислоты, лутидин в дихлорметане) или бромид ( $\text{POBr}_3$ ) с последующим поперечным связыванием по методу Сузуки с использованием палладиевого катализатора с соответственно замещенной фенилбороновой кислотой должно приводить к получению 5-замещенных пиразолов. Превращение этого промежуточного продукта в 4-бромпроизводное с последующим карбонилированием, как показано на схеме 24, должно приводить к получению соответствующего сложного эфира, который далее может привести к получению соединений формулы I.

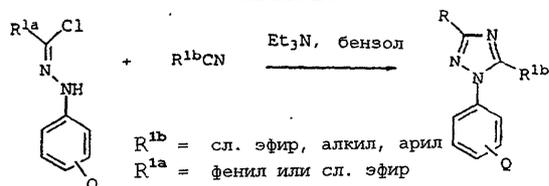
Схема 27



1-Замещенные 1,2,3-триазолы данного изобретения могут быть получены обработкой соответственно замещенного азида различными

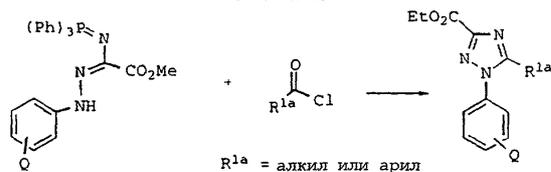
диполярфилами (dipolarophiles) (Tetrahedron 1971, 27, 845 и J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1207), как показано на схеме 27. Обычно получают смесь региоизомеров, которую легко можно разделить и превратить в триазолкарбоновые кислоты. Дальнейшие превращения, как описано ранее, могут затем приводить к соединениям данного изобретения.

Схема 28



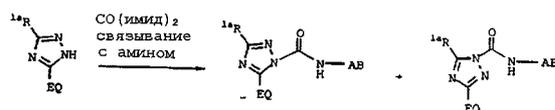
1,2,4-Триазолы данного изобретения могут быть получены по методике Хайсгена и соавторов (Huisgen et al) (Liebigs Ann. Chem. 1962, 653, 105) путем циклоприсоединения нитрилиминий-производных (полученных в результате обработки триэтиламином и хлоргидразоном) и соответствующего нитрильного диполярфила (схема 28). Эта методика обеспечивает широкий диапазон 1,2,4-триазолов с заместителями различной структуры в положениях 1, 3 и 5.

Схема 29



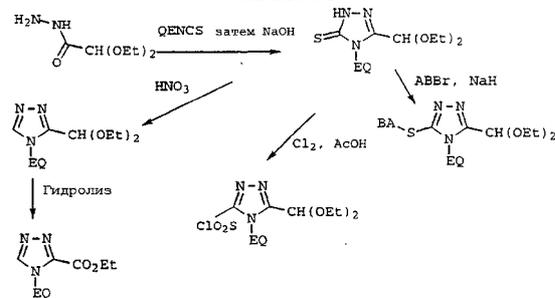
1,2,4-Триазолы могут быть получены также по методике Зечи и соавторов (Zecchi et al.) (Synthesis 1986, 9, 772) азаконденсацией Виттига (Wittig) (схема 29).

Схема 30



1,2,4-Триазолы, в которых заместитель -E-D(Q) находится в положении 5 триазольного кольца, могут быть получены, как показано на схеме 30.

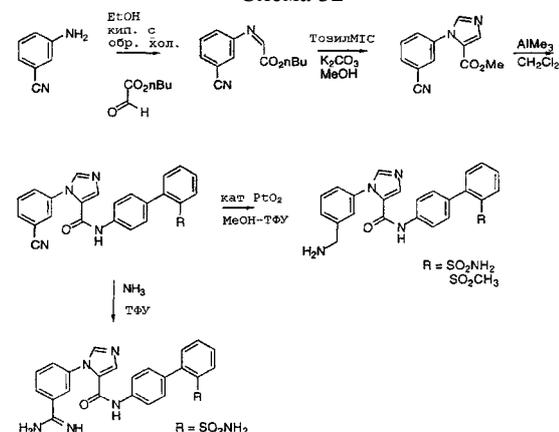
Схема 31



1,3,4-Триазолы данного изобретения могут быть получены по методу Модерхака и соавторов (Moderhack et al.) (J. Prakt. Chem. 1996, 338, 169). Как показано на схеме 31, эта реакция включает конденсацию карбазида с соответственно замещенным коммерчески доступным

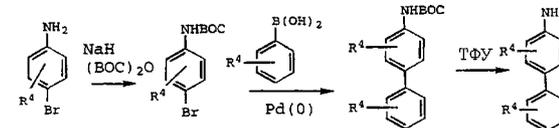
тиоизоцианатом с образованием циклического производного тиомочевинны. Реакции алкилирования или нуклеофильного замещения на тиомочевинном промежуточном продукте могут затем привести к тиоалкил- или арильному промежуточному продукту, который может быть подвергнут гидролизу, окислению и декарбоксилированию в промежуточный 5-Н 2-тиотриазол, который можно превратить в соединения данного изобретения. Альтернативно, тиомочевинный промежуточный продукт можно окислить непосредственно в 2Н-триазол, который можно затем превратить в сложный эфир и модифицировать, как описано ранее. Тиомочевинный промежуточный продукт может быть также окислен до сульфонилхлорида способами, показанными ранее.

Схема 32



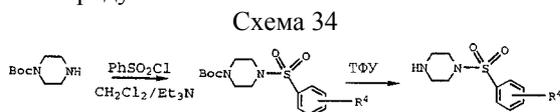
Имидазольное ядро, показанное на схеме 32, может быть получено конденсацией 3-цианоанилина и н-бутилглиоксала с получением имина, который затем может быть обработан TosylMIC в основном метаноле с получением целевого имидазольного соединения. Связывание сложного эфира в стандартных условиях после этого приводит в различным аналогам, которые могут быть подвергнуты дополнительным превращениям с получением, например, бензиламина или бензамидинов.

Схема 33

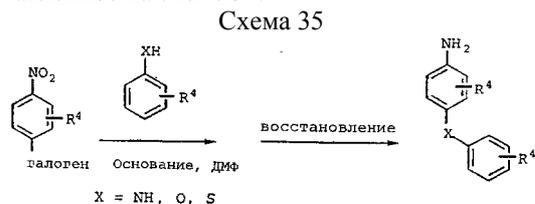


Соединения данного изобретения, в которых АВ представляет дифениламин или аналогичный амин, могут быть получены, как показано на схеме 33. 4-Броманилин может быть защищен в виде Вос-производного и соединен с фенолбороновой кислотой в условиях реакции Сузуки (Suzuki) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1984, 189). После удаления защитной группы с использованием ТФУ получают аминодифенильное соединение. Другие подобные амины, в которых А и/или В являются гетероциклами, могут быть получены таким же способом с использованием соответственно замещенных бо-

роновых кислот и арилбромида. Броманилин можно также сначала присоединять к кольцевым структурам ядра, как описано выше, а затем подвергать реакции Сузуки с получением целевого продукта.



Соединения данного изобретения, в которых А-В представляет А-Х-У, могут быть получены так же, как производное пиперазина, представленное на схеме 34.



На схеме 35 показано, как могут сочетаться циклические группы, в которых Х представляет NH, O или S.

Когда В определен как Х-У, используют следующее описание. Группы А и В доступны либо из коммерческих источников, известных в литературе, либо могут быть легко синтезированы с использованием стандартных методик, известных специалистам в области органического синтеза. Необходимые реакционноспособные функциональные группы, прилагаемые к аналогам А и В, также доступны либо из коммерческих источников, известных в литературе, либо могут быть легко синтезированы с помощью стандартных методик, известных специалистам в области органического синтеза. В таблицах, которые следуют далее, описана химия, необходимая для осуществления связывания А с В.

Таблица А

Получение амидного, сложноэфирного, мочевиного, сульфонамидного и сульламидного связывания между А и В

Rxn №	Если А содержит:	когда реакционно-способный заместитель в У представляет собой:	для получения следующего продукта А-Х-У:
1	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClC(O)-Y	А-NR <sup>2a</sup> -C(O)-Y
2	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClC(O)-Y	А-C(O)-Y
3	А-OH в качестве заместителя	ClC(O)-Y	А-O-C(O)-Y
4	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClC(O)-CR <sup>2a</sup> -Y	А-NR <sup>2a</sup> -C(O)-CR <sup>2a</sup> -Y
5	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClC(O)-CR <sup>2a</sup> -Y	А-C(O)-CR <sup>2a</sup> -Y
6	А-OH в качестве заместителя	ClC(O)-CR <sup>2a</sup> -Y	А-O-C(O)-CR <sup>2a</sup> -Y
7	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClC(O)NR <sup>2a</sup> -Y	А-NR <sup>2a</sup> -C(O)NR <sup>2a</sup> -Y
8	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClC(O)NR <sup>2a</sup> -Y	А-C(O)NR <sup>2a</sup> -Y
9	А-OH в качестве заместителя	ClC(O)NR <sup>2a</sup> -Y	А-O-C(O)NR <sup>2a</sup> -Y
10	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClSO <sub>2</sub> -Y	А-NR <sup>2a</sup> -SO <sub>2</sub> -Y
11	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClSO <sub>2</sub> -Y	А-SO <sub>2</sub> -Y
12	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClSO <sub>2</sub> -CR <sup>2a</sup> -Y	А-NR <sup>2a</sup> -SO <sub>2</sub> -CR <sup>2a</sup> -Y
13	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClSO <sub>2</sub> -CR <sup>2a</sup> -Y	А-SO <sub>2</sub> -CR <sup>2a</sup> -Y
14	А-NHR <sup>2a</sup> в качестве заместителя	ClSO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y	А-NR <sup>2a</sup> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y

15	вторичный NH как часть кольца или цепи	ClSO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y	А-SO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y
16	А-C(O)Cl	HO-Y в качестве заместителя	А-C(O)-O-Y
17	А-C(O)Cl	NHR <sup>2a</sup> -Y в качестве заместителя	А-C(O)-NR <sup>2a</sup> -Y
18	А-C(O)Cl	вторичный NH как часть кольца или цепи	А-C(O)-Y
19	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)Cl	HO-Y в качестве заместителя	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)-O-Y
20	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)Cl	NHR <sup>2a</sup> -Y в качестве заместителя	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)-NR <sup>2a</sup> -Y
21	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)Cl	вторичный NH как часть кольца или цепи	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)-Y
22	А-SO <sub>2</sub> Cl	NHR <sup>2a</sup> -Y в качестве заместителя	А-SO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y
23	А-SO <sub>2</sub> Cl	вторичный NH как часть кольца или цепи	А-SO <sub>2</sub> -Y
24	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> SO <sub>2</sub> Cl	NHR <sup>2a</sup> -Y в качестве заместителя	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> SO <sub>2</sub> -NR <sup>2a</sup> -Y
25	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> SO <sub>2</sub> Cl	вторичный NH как часть кольца или цепи	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> SO <sub>2</sub> -Y

Химическая реакция для групп, указанных в табл. А, может осуществляться в апротонных растворителях, таких как хлоруглерод, пиридин, бензол или толуол при температурах в интервале от -20°C до температуры дефлегмации растворителя с добавлением или без добавления триалкиламинного основания.

Таблица В

Получение кетонных связываний между А и В

Rxn №	Если А содержит:	когда реакционно-способный заместитель в У представляет собой:	для получения следующего продукта А-Х-У:
1	А-C(O)Cl	BrMg-Y	А-C(O)-Y
2	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)Cl	BrMg-Y	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)-Y
3	А-C(O)Cl	BrMgCR <sup>2a</sup> -Y	А-C(O)CR <sup>2a</sup> -Y
4	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)Cl	BrMgCR <sup>2a</sup> -Y	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> C(O)CR <sup>2a</sup> -Y

Химическая реакция связывания для групп табл. В может осуществляться различными способами. Реактив Гриньяра, необходимый для У, получают из галогенного аналога У в сухом эфире, диметоксиэтаноле или тетрагидрофуране при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации растворителя. Этот реактив Гриньяра может взаимодействовать непосредственно при строго контролируемых условиях, т.е. при низкой температуре (-20°C или ниже) и с большим избытком хлорангидрида или с каталитическим или стехиометрическим количеством комплекса бромид меди-диметилсульфид в диметилсульфиде в качестве растворителя или с его вариантом. Другие доступные способы включают превращение реактива Гриньяра в кадмиевый реагент и сочетание в соответствии с методикой Карсона и Проута (Carson and Prout) (Org. Syn. Col. Vol. 3 (1955) 601), сочетание, осуществляемое с помощью Fe(acac)<sub>3</sub>, в соответствии с методикой Фианданеса и соавторов (Fiandanese et al (Tetrahedron Lett., (1984) 4805)), сочетание, проводимое с помощью марганцевого(II) катализатора (Cahiez and Laboue, Tetrahedron Lett., 33(31), (1992) 4437).

Таблица С

Получение простых эфирных и тиоэфирных связываний между А и В

Rxn №	Если А содержит:	когда реакционно-способный заместитель в У представляет собой:	для получения следующего продукта А-Х-У:
1	А-OH	Br-Y	А-O-Y
2	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> -OH	Br-Y	А-CR <sup>2a</sup> CR <sup>2a</sup> -O-Y
3	А-OH	Br-CR <sup>2a</sup> -Y	А-OCR <sup>2a</sup> -Y
4	А-SH	Br-Y	А-S-Y

5	A-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -SH	Br-Y	A-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> S-Y
6	A-SH	Br-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -Y	A-SCR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -Y

Простые эфирные и тиоэфирные связывания табл. С могут быть получены взаимодействием двух компонентов в полярном апротонном растворителе, таком как ацетон, диметилформамид или диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как карбонат калия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия, при температуре в диапазоне от комнатной до температуры дефлегмации используемого растворителя.

Таблица D  
Получение -SO и -SO<sub>2</sub>-связываний из простых тиоэфиров таблицы 3

Rxn №	Если исходный материал представляет собой:	и окисленный оксидом алюминия (влаж.)/оксон (Greenhalgh, Synlett, (1992) 235) продукт представляет собой:	и окисленный м-хлорпербензойной кислотой (Sato et al., Chem. Lett. (1992) 381) продукт представляет собой:
1	A-S-Y	A-S(O)-Y	A-SO <sub>2</sub> -Y
2	A-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> S-Y	A-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> S(O)-Y	A-CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> SO <sub>2</sub> -Y
3	A-SCR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -Y	A-S(O)CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -Y	A-SO <sub>2</sub> CR <sup>2</sup> R <sup>2a</sup> -Y

Простые тиоэфиры табл. С служат удобным исходным материалом для получения сульфоксидных и сульфоновых аналогов табл. D. Сочетание влажного оксида алюминия и оксона может обеспечить надежный реагент для окисления простого тиоэфира в сульфоксид, в то время как окисление м-хлорпербензойной кислотой будет приводить к получению сульфона.

Таблица E  
Методы получения группы E

Rxn	Q	D должно быть	затем превращение, которое может использоваться, представляет собой:
1	-CN	-C(=NH)NH <sub>2</sub>	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{ii) NH}_3\text{OAc, MeOH}]{\text{i) HClMeOH}} \text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{=NH} \end{array}$
2	-CN	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{LiAlH}_4} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$
3	-CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iv) SnCl}_2, \text{MeOH}]{\text{i) tBuOC(O)Cl, NMM, TfO; затем NaBH}_4, \text{H}_2\text{O/TfO}} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iv) SnCl}_2, \text{MeOH}]{\text{ii) MsCl, Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2; \text{iii) NaN}_3, \text{DMF}} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$
4	-CO <sub>2</sub> H	-NH <sub>2</sub>	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iii) HCl, Et}_2\text{O}]{\text{i) tBuOC(O)Cl, NMM, TfO; затем NaN}_3 \text{ и направ.}} \text{E}-\text{NH}_2$

В табл. E показаны некоторые способы превращения функциональной группы Q в группу D формулы I. В то время как перечислены не все возможные функциональные группы для Q и D и предложенные методы синтеза не являются всеохватывающими, табл. E, как предполагается, поясняет стратегии и превращения, доступные для специалиста в области органического синтеза для получения соединений формулы I. В реакции 1 табл. E показано превращение нитрила в амидин по методу Пиннера; в реакции 2 показано прямое восстановление нитрила гидридным восстановителем в метиленамин. В реакции 3 показано применение карбоновой кислоты, которая может быть легко

получена из сложного эфира или нитрила, если это необходимо, при получении метиленамина. Этот путь синтеза является исключительно гибким, поскольку несколько полученных стабильных промежуточных продуктов приводят к целевому продукту. Как показано, образование активированного аналога, такого как смешанный ангидрид, дает возможность мягкого восстановления кислоты в метилен спирт, который может быть, в свою очередь, превращен в удаляемую группу сульфированием или галогенированием, или защищен подходящей защитной группой, которая впоследствии синтеза подвергается превращению, в соответствии с требованиями химической реакции. Замещение один раз активированного таким образом метилен спирта эффективным азотсодержащим нуклеофилом, таким как азид-анион, может снова обеспечить получение другого соответственно стабильного аналога - метиленазида, который может быть использован в форме защищенного метиленамина или превращен непосредственно в метиленаминную группу восстановлением. Реакция 4 относится к проблеме присоединения аминной функциональности непосредственно через связь к группе E формулы I. Данная карбоновая кислота еще раз дает возможность удобного входа в этот выбор для группы D. Здесь показана хорошо известная перегруппировка Куртиса; активированный кислотный аналог может быть использован для образования ацилазида, который в процессе термического разложения перегруппировывается в соответствующий изоцианат. Изоцианатный промежуточный продукт после этого может быть фиксирован в виде стабильного карбамата добавлением подходящего спирта и дополнительного нагрева. Этот карбамат может быть использован как стабильная защитная группа для амина или расщеплен непосредственно с получением требуемого D. Альтернативно, можно удобно гасить изоцианатный промежуточный продукт водой с прямым получением амина.

Другие отличительные признаки изобретения станут понятными из приведенных далее описаний типичных воплощений, которые даны для пояснения изобретения и не предназначены для его ограничения.

#### Примеры

Фторметилсульфоновый промежуточный продукт 4-амино-3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил гидрохлорид

Часть A. Получение 4-бром-N-трет-бутоксикарбонил-2-фторанилина.

Гидрид натрия (1,16 г, 60%, 29 ммоль) добавляют к охлажденному до 0°C раствору 4-бром-2-фторанилина (5,01 г, 26 ммоль) в сухом ДМФ (75 мл). Ледяную баню удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (6,33 г, 29 ммоль), реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 17 ч.

Реакцию гасят, добавляют по каплям  $H_2O$ , затем четыре раза экстрагируют  $H_2O$ . Первых два водных экстракта объединяют и дважды экстрагируют  $EtOAc$ . Органические экстракты объединяют, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт переносят в смесь  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  и  $EtOAc$  и фильтруют для удаления примеси пурпурного цвета, затем упаривают и хроматографируют на силикагеле (30%  $CH_2Cl_2$ /гексаны), получая твердое вещество оранжевого цвета (4,76 г, 62%).

$^1H$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 9,07 (уш. с, 1H), 7,57 (тд, 1H, J = 8,7, J' = 2,2), 7,49 (дд, 1H, J = 10,2, J' = 2,2), 7,30 (дт, 1H, J = 8,8, J' = 1,1), 1,42 (с, 9H) млн. д.

Часть В. Получение 4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-фтор-2'-метилтио-[1,1']-дифенила.

Из колбы, содержащей 4-бром-N-трет-бутоксикарбонил-2-фторанилин (6,44 г, 22 ммоль), 2-(метилтио)фенилбороновую кислоту (6,00 г, 36 ммоль), водный карбонат натрия (2,0M, 36 мл, 72 ммоль), тетрабутиламмоний-бромид (360 мг, 1,1 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) в бензоле (180 мл) дважды под непродолжительным высоким вакуумом откачивают газ, заполняют ее аргоном, содержимое нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры фракции разделяют и водный слой экстрагируют  $EtOAc$ . Органические экстракты объединяют, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (0-30%  $EtOAc$ /гексаны), получая требуемый продукт (6,50 г, 88%).

$^1H$ -ЯМР ( $CHCl_3$ )  $\delta$ : 8,14 (уш. т, 1H, J = 8,1), 7,30 (м, 2H), 7,17 (м, 4H), 6,75 (уш. с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,54 (с, 9H) млн. д.

Часть С. Получение 4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенила.

4-(трет-Бутоксикарбониламино)-3-фтор-2'-метилтио-[1,1']-дифенил (6,50 г, 19,5 ммоль) растворяют в  $CH_2Cl_2$  (150 мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Добавляют м-CPBA (14,8 г, 57-86%) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагируют насыщенным раствором сульфата натрия и водный слой экстрагируют  $CH_2Cl_2$ . Органические экстракты объединяют, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (20-30%  $EtOAc$ /гексаны), получая требуемый продукт (6,92 г, 97%).

$^1H$ -ЯМР ( $CHCl_3$ )  $\delta$ : 8,22 (дд, 2H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,64 (тд, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,56 (тд, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,35 (дд, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,30 (дд, J = 11,7, J' = 2,2), 7,17 (д, 1H, J = 8,8), 6,82 (уш. с, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,55 (с, 9H) млн. д.

Часть D. Получение 4-амино-3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил гидрохлорида.

4-(трет-Бутоксикарбониламино)-3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил (1,04 г, 2,8 ммоль) растворяют в смеси  $HCl$ /диоксан (4,0M, 10 мл) и перемешивают 19 ч. Твердый осадок растирают с  $Et_2O$  и фильтруют, получая твердое белое вещество (813 мг, 95%).

$^1H$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 8,03 (дд, 1H, J = 8,0, J' = 1,4), 7,69 (тд, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,59 (т, 1H, J = 7,4), 7,36 (д, 1H, J = 7,3), 7,12 (д, 1H, J = 12,4), 6,94 (м, 2H), 2,78 (с, 3H) млн. д.

Примеры 1 и 2. 1-(3-Амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол соль трифторуксусной кислоты (пример 1) и 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол соль трифторуксусной кислоты (пример 2).

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)пиррола.

3-Аминобензонитрил (47,45 г, 0,401 моль) и 58,4 г (0,441 моль, 59,5 мл) 2,5-диметокситетрагидрофурана растворяют в 200 мл уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Раствору дают охладиться до комнатной температуры и разбавляют его 250 мл этилацетата, промывают 3 раза рассолом (200 мл) и затем насыщенным водным раствором карбоната натрия (200 мл). Органические слои сушат над сульфатом магния и фильтруют через пробку силикагеля. Летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток перекристаллизуют из метанола, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бежевого цвета (62,82 г, 93%), MS ( $H_2O$ -Cl) 169 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)пиррол-2-карбоксальдегида.

Оксихлорид фосфора в течение 15 мин добавляют в диметилформамид (14,02 г, 191,84 ммоль, 14,1 мл) при  $0^\circ C$ . Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 15 мин; раствор снова охлаждают до  $0^\circ C$  с последующим добавлением 100 мл 1,2-дихлорэтана. Раствор 1-(3-цианофенил)пиррола (29,33 г, 191,84 ммоль) в 250 мл 1,2-дихлорэтана медленно добавляют через капельную воронку и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 15 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют 86,55 г (1,05 моль) ацетата натрия и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 15 мин. Раствор разбавляют 250 мл этилацетата, органические фракции промывают рассолом, затем насыщенным водным раствором карбоната натрия (250 мл). Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют через пробку силикагеля и летучие фракции удаляют в вакууме. Продукт перекристаллизуют из этилацетата, получая 28,4 г (83%) указанного в

заголовке соединения. MS (NH<sub>3</sub>-Cl) 214 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)пиррол-2-карбоновой кислоты.

К охлажденному (0°C) раствору 1-(3-цианофенил)пиррол-2-карбоксальдегида (5,14 г, 26,20 ммоль) в 300 мл смеси ацетон/вода (1:1) в течение 15 мин добавляют перманганат калия (12,42 г, 78,60 ммоль), реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. После расходования исходного материала добавляют 10,90 г (104,8 ммоль) бисульфита натрия и раствор подкисляют 10% HCl. Раствор фильтруют через пробку целита, разбавляют этилацетатом и промывают 200 мл рассола. Органические фракции сушат над сульфатом магния, фильтруют и сушат в вакууме. Органический остаток перекристаллизовывают из метанола, получая указанное в заголовке соединение (4,11 г, 74%) в виде твердого тускло-белого вещества. MS (ESI) 211,2 (M-H)<sup>-</sup>.

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррола.

К раствору 1-(3-цианофенил)пиррол-2-карбоновой кислоты (2,77 г, 13,05 ммоль) в 50 мл безводного ДМФ добавляют триэтиламин (1,98 мл, 19,58 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (8,66 г, 19,58 ммоль) и (2'-N-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин (6,03 г, 19,84 ммоль), смесь нагревают до 50°C в течение ночи. Раствор разбавляют этилацетатом и промывают дважды рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюент смесь гексан/этилацетат, 3:2), летучие растворители удаляют в вакууме, получая 1,9 г (29%) указанного в заголовке соединения. MS (NH<sub>3</sub>-Cl) 516 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть E. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррола (пример 1) и соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррола (пример 2).

1-(3-Цианофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррола (0,37 г, 0,74 ммоль) добавляют в раствор 60 мл безводного метилацетата и безводного метанола (0,30 мл, 7,4 ммоль) и охлаждают на водно-ледяной бане. Газообразный HCl барботируют в течение 15 мин, раствор закупоривают и перемешивают его в течение ночи при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток сушат под высоким вакуумом в течение 1 ч. Остаток растворяют в 100 мл безводного метанола, объединяют с 0,43 г (4,45 ммоль) карбоната аммония и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Летучие компоненты удаляют в вакууме и

остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка, C18, элюирование градиентом, смесь H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ), получая 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол соль трифторуксусной кислоты (пример 1) в виде твердого белого вещества после лиофилизации. MS (ESI) 460,3 (M+H)<sup>+</sup>; выделяют также соль трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррола (пример 2). MS (ESI) 516,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 3. 1-(3-Амидинофенил)-2-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-бромпиррол соль трифторуксусной кислоты.

Часть A. Получение 1-(3-цианофенил)-2-формил-4-бромпиррола.

1-(3-Цианофенил)пиррол-2-карбоксальдегид примера 1, часть B (6,06 г, 30,89 ммоль) объединяют с 6,60 г (37,06 ммоль) N-бромсукцинимид в 150 мл безводного ТГФ и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Остаток нагревают в CCl<sub>4</sub> и фильтруют. Остаток растворяют в CHCl<sub>3</sub>/EtOAc, фильтруют через пробку силикагеля и летучие компоненты удаляют. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (4,49 г, 53%). MS (NH<sub>3</sub>-Cl) 292 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть B. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-бромпиррола.

Следуя методикам, описанным в примере 1 (части C-E), 1-(2-цианофенил)-2-формил-4-бромпиррол превращают в указанное в заголовке соединение после очистки ВЭЖХ в виде белого порошка. MS (ESI) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 4. 1-(3-Амидинофенил)-2-[[5-(2'-аминоссульфонилфенил)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррол соль трифторуксусной кислоты.

Часть A. Получение 1-(3-цианофенил)-2-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррола.

1-(3-Цианофенил)пиррол-2-карбоновую кислоту примера 1, часть C (1,00 г, 4,7 ммоль), оксалилхлорид (0,61 мл, 7,06 ммоль) и 3 капли ДМФ объединяют при комнатной температуре в 50 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и перемешивают в течение 4 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток сушат под высоким вакуумом в течение 1 ч. Остаток растворяют в 50 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с последующим добавлением 4-диметиламинопиридина (1,15 г, 9,4 ммоль), раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляют [[5-(2'-аминоссульфонилфенил)-1-ил]пиридин-2-ил]амин (1,44 г, 4,7 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор фильтруют через

силикагельную пробку и летучие компоненты удаляют. Остаток очищают флэш-хроматографией (1:2 гексан/ЭтОАс), получая 0,84 г (36%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. MS (ESI) 500,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-2-[[5-(2'-аминосulфонилфенил)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррола.

Следуя методикам, описанным в примере 1 (часть Е), 1-(3-цианофенил)-2-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррол превращают в указанное в заголовке соединения после очистки ВЭЖХ в виде белого порошка. MS (ESI) 461,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 5 и 6. 1-Бензил-3-[(2'-амидиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-аминофенил)пиррол соль трифторуксусной кислоты (пример 5) и 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррол соль трифторуксусной кислоты (пример 6).

Часть А. Получение этил 3-(3-цианофенил)пропиолата.

К раствору этилпропиолата (25,0 г, 0,25 моль) в 750 мл тетрагидрофурана при -78°C по каплям добавляют н-бутиллитий (102 мл 2,5М раствор в гексане, 0,25 моль). После перемешивания при этой же температуре в течение 1 ч добавляют хлорид цинка (104,2 г, 0,76 моль) в 90 мл тетрагидрофурана. Смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. К этому раствору добавляют 3-иодбензонитрил (29,2 г, 0,13 моль) и хлорид бис-трифенилфосфинпалладия(II) (4,56 г, 6,5 ммоль) и образовавшуюся смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. К смеси добавляют 150 мл воды и 150 мл простого эфира и смесь фильтруют через подушку целита. Фильтрат экстрагируют 3 раза эфиром и объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и фильтруют через толстую подушку силикагеля. Растворители удаляют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из смеси гексан/этилацетат, получая 8,8 г (35%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (с, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 4,30 (кв., 2H), 1,37 (т, 3H).

Часть В. Получение 1-бензил-3-карбоэтокси-4-(3-цианофенил)-Δ<sup>3</sup>-пирролина.

К раствору метилового эфира N-бензил-N-(триметилсилилметил)аминометила (12,25 г, 51,2 ммоль) в 400 мл метиленхлорида при 0°C добавляют этил 3-(3-цианофенил)пропионат (6,79 г, 34,1 ммоль) и затем трифторуксусную кислоту (0,20 мл, 2,6 ммоль). Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают

в течение 16 ч. Реакционную смесь промывают насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фильтруют через большую подушку силикагеля и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: 5:1 гексан/этилацетат), получая 3,2 г (28%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) 333,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-цианофенил)-Δ<sup>3</sup>-пирролина.

К раствору (2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин (1,10 г, 3,6 ммоль) в 50 мл метиленхлорида при комнатной температуре по каплям добавляют триметилалюминий (6,6 мл, 2,0М раствор в толуоле, 13,2 ммоль). Раствор перемешивают (30 мин) до тех пор, пока не прекратится выделение газа, затем добавляют 1-бензил-3-карбоэтокси-4-(3-цианофенил)-Δ<sup>3</sup>-пирролин (1,0 г, 3,0 ммоль) в 5 мл метиленхлорида. Образовавшийся раствор перемешивают при 40°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексан/этилацетат, 4:1), получая 0,58 г, (34%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) 591,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть Д. Получение 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-цианофенил)пиррола.

К раствору 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-цианофенил)-Δ<sup>3</sup>-пирролина (0,47 г, 0,8 ммоль) в 20 мл бензола добавляют 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) (0,27 г, 1,2 ммоль) и образовавшуюся смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексан/этилацетат, 5:1), получая 0,25 г (53%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) 589,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть Е. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-бензил-3-[(2'-аминосulфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррола (пример 5) и соли трифторуксусной кислоты 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррола (пример 6).

Раствор 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-цианофенил)пиррола (0,25 г, 0,42 ммоль) в 50 мл безводного метанола охлаждают до 0°C. Безводный газообразный HCl барботируют через раствор в течение приблизительно 30 мин (до получения насыщенного раствора).

Колбу герметично закрывают и оставляют на 16 ч при температуре 0°C. Реакционную

смесь концентрируют в вакууме. Образовавшееся твердое вещество растворяют в 20 мл безводного метанола, добавляют карбонат аммония (0,20 г, 2,1 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, элюирование градиентом, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ), после лиофилизации получают 120 мг (40%) соли трифторуксусной кислоты 1-бензил-3-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррола (пример 5) в виде белого порошка. MS (ESI) 550,3 (M+H)<sup>+</sup>. Также после лиофилизации получают 40 мг (13%) соли трифторуксусной кислоты 1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррола (пример 6) в виде белого порошка. MS (ESI) 606,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 7 и 8. 1-(3-Амидинофенил)-4-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол (пример 7) и 1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол (пример 8).

Часть А. Получение 4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола.

К суспензии 4-имидазолкарбоновой кислоты (168 мг, 1,5 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) добавляют тионилхлорид (714 мг, 6 ммоль) и полученную смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч. После удаления летучих компонентов желтый остаток подвергают взаимодействию с 4-[(о-*SO*<sub>2</sub>-трет-Бу)фенил]анилином (304 мг, 1 ммоль) в пиридине (10 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпаривание пиридина приводит к получению остатка, который растворяют в EtOAc и промывают водой, рассолом и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Концентрирование и очистка сырого продукта колоночной хроматографией приводит к получению указанного в заголовке соединения (378 мг, 95% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,10 (дд, J = 7,7 Гц, 1,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,1 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 1,06 (с, 9H); LRMS: 399,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола.

4-[(2'-трет-Бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол нагревают с 3-фторбензонитрилом (121 мг, 1 ммоль) в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФ при 100°C в течение 8 ч, получая указанное в заголовке соединение с почти количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>) δ: 9,47 (с, 1H), 8,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 8,02 (д, J = 8,4

Гц, 2H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,65 (тд, J = 7,3 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (дд, J = 8,4 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 2,80 (с, 1H), 1,03 (с, 9H); LRMS: 500,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола (пример 7) и 1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола (пример 8).

1-(3-Цианофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол подвергают далее реакции Пиннера по стандартным методикам примеров 7 (309 мг, 62% выход) и 8 (67 мг, 12% выход).

Для примера 7: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,4 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,1 Гц, 1H);

<sup>13</sup>C-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 167,59, 162,59, 143,08, 141,63, 139,32, 138,97, 138,68, 137,58, 137,33, 133,72, 132,94, 132,44, 131,62, 131,28, 128,72, 128,66, 128,49, 127,66, 122,94, 122,12, 121,00; ESMS: 461,3 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS: 461,1387 (найдено), 461,1396 (вычислено).

Для примера 8: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,33 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,10 (дд, J = 8,4 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 8,1 Гц, J = 2,2 Гц, 1H), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,79 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,53 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 1,02 (с, 9H);

<sup>13</sup>C-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 167,58, 162,57, 143,51, 141,65, 139,02, 138,68, 138,68, 137,30, 133,89, 133,05, 132,44, 131,64, 131,52, 128,72, 129,53, 128,77, 128,50, 127,65, 122,96, 122,12, 120,99, 55,06, 30,11; ESMS: 517,4 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS: 517,2025 (найдено), 517,2022 (вычислено).

Анализ: (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> + 1,35ТФУ + 0,17HCl + 0,6 H<sub>2</sub>O) C, H, N, S, F, Cl.

Пример 9. 1-(3-Амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)имидазола.

3-Фторбензонитрил (4,84 г, 40 ммоль) нагревают с имидазолом (2,72 г, 40 ммоль) в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФ при 100°C в течение 8 ч, получая с количественным выходом указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (с, 1H), 7,70 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,30 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H); LRMS: 170 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение метил 1-(3-цианофенил)имидазол-2-ил карбоксилата.

1-(3-Цианофенил)имидазол (1,52 г, 9 ммоль) медленно обрабатывают n-BuLi (1,6M,

6,3 мл) в ТГФ (60 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин и затем медленно гасят хлорметилформиатом (942 мг, 10 ммоль) при этой температуре. Образовавшуюся смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  и в течение 2 ч нагревают до комнатной температуры, затем выливают в воду и этилацетат. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После удаления этилацетата остаток очищают колонной хроматографией с использованием смеси этилацетат:метилхлорид (1:1), получая указанное в заголовке соединение (1,33 г, 65%) в виде твердого белого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,77 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,20 (с, 1H); LRMS: 228 (M+H) $^+$ .

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола.

К раствору 4-[(*o*- $\text{SO}_2$ -трет-Бу)фенил]анилина (304 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) при перемешивании медленно добавляют триметилалюминий (2M раствор в гексане, 1 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и образовавшуюся смесь нагревают до комнатной температуры в течение 15 мин. После этого добавляют раствор метил 1-(3-цианофенил)имидазол-2-илкарбоксилата в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и образовавшуюся смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь гасят водой, разбавляют этилацетатом и фильтруют через целит. Органический слой отделяют, промывают водой и рассолом и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После удаления этилацетата остаток очищают колонной хроматографией с использованием смеси этилацетат:метилхлорид (1:1), получая указанное в заголовке соединение (260 мг, 52%) в виде твердого белого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,41 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,1 Гц, 1H), 7,74-7,57 (м, 6H), 7,55 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8 Гц, J = 1,8 Гц, 2H), 7,29 (дд, J = 8,1 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 1H), 0,99 (с, 9H); LRMS: 500,1 (M+H) $^+$ .

Часть D. Получение 1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазола.

1-(3-Цианофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол подвергают реакции Пиннера для получения указанного в заголовке соединения (120 мг, 50%):

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,08 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,1 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,83 (дд, J = 8,4 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,30 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,1 Гц, 1H); ESMS: 461 (M+H) $^+$ .

Пример 10. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амино-

карбонил]пиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-(3-бромфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилата и этил 1-(3-бромфенил)-5-метилпиразол-3-илкарбоксилата.

Гидрохлорид 2-бромфенилгидразина (6,5 г, 0,029 моль) добавляют порциями в этанольный раствор 3-метокситрихлорацетилкротоната (Fischer et al. Synthesis 1991, 83). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч, охлаждают и концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате (100 мл), промывают  $\text{HCl}$  (1N, 50 мл), рассолом (50 мл) и сушат (сульфат магния). Упаривание приводит к получению масла, после очистки которого колонной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат, 6:1) получают этил 1-(3-бромфенил)-5-метилпиразол-3-илкарбоксилат (3,73 г) и этил 1-(3-бромфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилат (3,65 г) в виде чистых соединений. Пиразолкарбоксилат, полученный таким способом, используют непосредственно в части В.

Часть В. Получение этил 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилата.

Этил 1-(3'-бромфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилат (2,3 г) растворяют в N-метилпирролидиноне (4 мл) и к этому раствору добавляют  $\text{CuCN}$  (1 г). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят водой (100 мл), органику экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 100$  мл) и сушат (сульфат магния). Очистка колонной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат, 3:1) приводит к получению указанного в заголовке соединения (0,59 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,76 (т, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,58 (т, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,3 (кв., 2H), 2,36 (с, 3H), 1,31 (т, 3H), млн. д.; ИК (чистый) 2230, 1728, 1586, 1540, 1494, 1438, 1298, 1242, 1106, 1046, 760, 682  $\text{cm}^{-1}$ . Химический ионизационный масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 256 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты.

Этил 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилат (0,55 г) растворяют в ТГФ (20 мл) и к этой смеси добавляют  $\text{LiOH}$  (0,5 M, 5,6 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем гасят водой (50 мл). Непрореагировавшие органические вещества экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Водный слой подкисляют и экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 50$  мл), сушат (сульфат магния) и упаривают, получая чистую кислоту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,02 (т, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,09 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), млн. д.; ИК (PEC) 2930, 2232, 1724, 1710, 1540, 1496, 1458, 1276, 1230, 1186, 1146,

1112, 900, 768, 754, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; Химический ионизационный масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 228 (M+H, 100).

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К дихлорметановому раствору (20 мл) 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты (0,2 г) добавляют оксалилхлорид (0,11 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем к этому раствору добавляют 2-трет-бутилсульфонамид-1-дифениланилин (0,27 г) и триэтиламин (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем гасят водой (50 мл), органическую часть экстрагируют этилацетатом (2  $\times$  50 мл), промывают рассолом и сушат (сульфат магния). Упаривание приводит к получению масла, которое хроматографируют на силикагелевой колонке (дихлорметан:MeOH, 9:1), получая указанное в заголовке соединение (0,45 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,16 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,68 (д, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,50 (мд, 3H), 7,30 (д, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,03 (с, 9H) млн. д.; ИК (PEC) 3320, 2976, 2232, 1682, 1592, 1540, 1522, 1488, 1464, 1438, 1368, 1320, 1242, 1152, 1128, 758, 682, 608  $\text{cm}^{-1}$ ; Химический ионизационный масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 458 (M+H, 100).

Часть E. Получение 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола соли трифторуксусной кислоты.

1-(Цианофенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (0,39 г) растворяют в насыщенном растворе HCl в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем MeOH выпаривают. Остаток повторно растворяют в MeOH (20 мл) и добавляют избыток карбоната аммония. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. MeOH выпаривают и остаток очищают ВЭЖХ, получая требуемое соединение в виде соли ТФУ (0,15 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO } d_6$ )  $\delta$ : 10,66 (с, 1H), 9,44 (с, 1,5H), 9,09 (с, 1,5H), 8,03 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 2,50 (с, 3H) млн. д.; ИК (PEC) 3288, 1704, 1660, 1592, 1526, 1484, 1438, 1322, 1206, 1160, 762, 724  $\text{cm}^{-1}$ ;

Масс-спектр высокого разрешения: вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  475,155236, найдено 475,153767.

Пример 11. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)карбониламино]пиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть A. Получение 5-амино-1-(3'-цианофенил)-3-метилпиразола.

3-Аминокротонитрил (1 г, 12,2 ммоль) и гидрохлорид 3-цианофенилгидразина (2 г, 11,8 ммоль) объединяют, нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в смеси этанол/уксусная кислота (1:1) (20 мл) в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют, остаток подщелачивают разбавленным раствором NaOH и экстрагируют этилацетатом. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексаны/этилацетат (4:1) в качестве элюента, получая 1,2 г не совсем чистого амина. Этот амин растворяют в разбавленной HCl и экстрагируют этилацетатом. Водный слой подщелачивают NaOH, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая 0,66 г (28%) амина.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (с, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,57 (с+д, 2H), 5,51 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); MS ( $\text{H}_2\text{O}/\text{GC}$ ),  $m/z$  199 (M+H) $^+$ .

Часть B. Получение 1-(3'-цианофенил)-3-метил-5-((4'-бромфенил)карбониламино)пиразола.

К продукту части A (0,66 г, 3,3 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) при 0°C добавляют 2M раствор триметилалюминия (8,3 мл, 16,7 ммоль) в гептане. Смесь перемешивают в течение 15 мин и добавляют метил 4-бромбензоат (0,72 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакцию гасят 1N HCl, экстрагируют метиленхлоридом и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Перекристаллизация из смеси метиленхлорид/гексаны приводит к получению 0,48 г (45%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,60 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 2,36 (с, 3H); MS (ESI)  $m/z$  381,1-383,1 (M+H).

Часть C. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)карбониламино] пиразола.

Смесь амида, полученного в описанной выше части B (0,4 г, 1 ммоль), 2-(трет-бутилсульфонамид)фенилбороновой кислоты (0,38 г, 1,5 ммоль), 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,3 мл), толуола (10 мл) и этанола (10 мл) дегазируют азотом и затем добавляют тетракистрифенилфосфинпалладий (10 мг). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждают, фильтруют и концентрируют. Остаток разбавляют водой, затем экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексаны/этилацетат (2:1), получая 0,46 г (86%) требуемого продукта в виде пены.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,94 (м, 5H), 7,63 (м, 7H), 7,32 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,13 (с,

1H), 2,39 (с, 3H), 0,99 (с, 9H); MS m/z 514,3 (M+H<sup>+</sup>).

Часть D. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)карбонил-амино]пиразола.

Продукт части D подвергают стандартной последовательности реакций получения амидинов по Пиннеру для получения после препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода, содержащая 0,05% ТФУ) требуемого бензамидина в виде бесцветных кристаллов (44% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,57 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,14 (с, 1,5H), 8,07 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,94 (д, J=6, 96Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,42Гц, 2H), 7,76 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,42Гц, 2H), 7,39 (с, 2H), 7,35 (м, 1H), 2,29 (с, 3H); MS (ESI), m/z 475,2 (M+H<sup>+</sup>).

Элементный анализ для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> (ТФУ) 1,4 (H<sub>2</sub>O) 1: вычислено: С 49,36; Н 3,93; N 12,89; найдено: С 49,69; Н 3,71; N 12,77.

Пример 12. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-(5"-CF<sub>3</sub>-тетразолил)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 2-(5'-CF<sub>3</sub>-тетразолил)дифениланилина.

К охлажденному (0°C) CCl<sub>4</sub> (3 мл) раствору 2'-трифторацетанилид-1-нитродифенила (0,15 г, 0,48 ммоль) добавляют трифенилфосфин (0,24 г, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при охлаждении в течение 0,15 мин, после чего ей дают нагреться до комнатной температуры и затем осторожно кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Выпаривание растворителя приводит к получению остатка, который обрабатывают гексаном (20 мл), фильтруют и упаривают, получая сырой хлорид, который растворяют в ацетонитриле (10 мл). К этому раствору добавляют азид натрия (0,038 г, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривание растворителя с последующей очисткой флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 4:1) приводит к получению требуемого нитродифенилтетразольного предшественника (0,12 г) в виде твердого бледно-желтого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,2 (д, 2H), 7,80 (т, 1H), 7,70 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,3 (д, 2H) млн. д.;

Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (отн. интенсивность) 353,0 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 100).

Полученное нитродифенильное соединение гидрируют в этаноле (20 мл) над 10% Pd/C в течение 6 ч, получая после фильтрования указанное в заголовке соединение (0,11 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (т, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,8 (д, 2H), 6,55 (д, 2H), 3,75 (уш. д, 2H) млн. д.;

Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (отн. интенсивность) 323 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 100).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(2'-(5"-CF<sub>3</sub>-тетразолил)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

2-(5'-CF<sub>3</sub>-тетразолил)-[1,1']-дифениланилин объединяют с 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислотой (0,09 г, 0,39 ммоль) по хлорангидридной методике, описанной выше, получая в результате после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол, 9,6:0,4) указанное в заголовке соединение (0,12 г) в виде бесцветного твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (с, 1H), 7,70 (м, 4), 7,61 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,50 (д, 1H), 2,40 (с, 3H) млн. д.;

Масс-спектр (NH<sub>3</sub> Cl), m/z (отн. интенсивность) 532,0 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100).

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-(5"-CF<sub>3</sub>-тетразолил)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

Продукт части В подвергают последовательности реакций получения амидинов, описанной выше, по Пиннеру для получения после препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, содержащая 0,05% ТФУ) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,61 (с, 1H), 9,42 (с, 2H), 9,12 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,82 (т, 2H), 7,75 (м, 4H), 7,62 (д, 2H), 7,02 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 2,32 (с, 3H) млн. д.;

Масс-спектр (ESI) m/z (отн. интенсивность) 532,4 (M+H, 100);

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS): вычислено для CHNFO 532,182116, найдено 532,18271.

Пример 13. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-хлор-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 4-хлор-1-(3'-цианофенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

Хлорирование метил 1-(3'-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоксилата (255 мг, 1 ммоль) NCS (139 мг, 1,05 ммоль) в кипящем с обратным холодильником ацетонитриле (10 мл) в течение 3 ч приводит к получению 4-хлорпиразолкарбоксилата с количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,70 (м, 2H), 7,65-7,54 (м, 2H), 4,31 (кв., J = 7,0 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,0, 3H), LRMS: 290 (M+H). Раствор сложного эфира в дихлорметане (5 мл) добавляют к предварительно обработанному дихлорметаном (20 мл) раствору 2'-трет-бутилсульфонамид-дифениланилина и триметилалюминия (2 М раствор в гексане, 1 мл) при 0°C и образовавшуюся смесь нагревают до комнатной температуры в течение 15 мин, затем кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь гасят водой, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл), фильтруют через целит. Органический слой от-

деляют, промывают водой, рассолом и сушат над  $MgSO_4$ . После удаления  $CH_2Cl_2$  остаток очищают колоночной хроматографией (этилацетат:метилхлорид (1:1)), получая указанное в заголовке соединение (330 мг, 60,3%) в виде твердого белого вещества.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,38 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,7, J = 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,7 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,29 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,5 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,03 (с 9H); LRSM: 548 (M+H).

Часть В. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосультфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-хлор-3-метилпиразола.

Продукт части А затем подвергают стандартной последовательности реакций получения амидина по Пиннеру для получения после препаративной ВЭЖХ и очистки  $CH_3CN-H_2O$ -ТФУ указанного в заголовке соединения (350 мг).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,09 (дд, J = 8,1 Гц, J = 1,4 Гц, 1H), 8,00 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,81 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,9 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (дд, J = 7,3 Гц, J = 1,4 Гц, 1H), 7,52 (тд, J = 7,7 Гц, J = 1,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (дд, J = 8,4 Гц, J = 1,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H); ESMS: 509,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 14. 1-(3-амидинофенил)-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-метил-3-трифторметилпиразола.

1,1,1-Трифтор-2,4-пентадион (1,35 мл, 11,2 ммоль) объединяют с гидрохлоридом 3-бромфенилгидразина (3 г, 13,4 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) и 2-метоксиэтанолом (10 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворители удаляют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Этилацетатный раствор промывают последовательно разбавленной HCl, насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , рассолом и сушат ( $MgSO_4$ ). Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (8:1). Продукт представляет собой смесь двух изомеров (88/12) с преобладанием требуемого 5-метилпиразольного изомера. Эту смесь объединяют с 1-метилпирролидином (7 мл) и цианидом меди (1,3 г, 14,5 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После этого реакцию смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом и фильтруют. Фильтрат промывают водой и рассолом и сушат ( $MgSO_4$ ). Очистка флэш-хроматографией на силикагеле приводит к получению требуемого 5-метилпиразольного изомера (0,66 г, 24%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,67 (т, J = 8,06 Гц, 1H), 6,52 (с,

1H), 2,42 (с, 3H); MS ( $NH_3$ ), m/z 252,1 (M+H)<sup>+</sup>, 269,2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-5-гидроксиметил-3-трифторметилпиразола.

К соединению, полученному в части А (0,65 г, 2,59 ммоль), добавляют н-бромсукцинимид (0,48 г, 2,7 ммоль) и бензоилпероксид (20 мг) и реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в тетрахлориде углерода (20 мл) в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют, получая сырой бромид. Бромид объединяют со смесью диоксан/вода (1:1) (20 мл) и карбонатом кальция (0,46 г, 4,6 ммоль), нагревают на паровой бане в течение 6 ч. После этого реакцию смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют. Водный остаток экстрагируют этилацетатом и сушат ( $MgSO_4$ ). Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (1:1), в результате получают твердое вещество желтого цвета (0,31 г, 44%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,07 (с, 1H), 8,01 (дд, J=2,2, 8,05 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,68 (т, J=8,05 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,72 (д, J=5,85 Гц, 2H), 2,02 (т, J=5,86 Гц, 1H); MS ( $NH_3$ ), m/z 268,1 (M+H)<sup>+</sup>, 285 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоты.

К описанному выше спирту (0,18 г, 0,67 ммоль) добавляют ацетонитрил (5 мл), периодат натрия (0,3 г, 1,4 ммоль) в воде (5 мл) и один кристалл гидрата хлорида рутения(III). Реакционную смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтруют и концентрируют. Водный остаток экстрагируют этилацетатом и сушат ( $MgSO_4$ ), получая 0,17 г (89,9%) кислоты.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ +DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,82 (д, J=1,47 Гц), 7,78 (дд, J=8,0, 1,47 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,3, 8,42, 1H), 7,29 (с, 1H); MS (ESI-) m/z 280,2 (M-H).

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразола.

К кислоте (0,35 г, 1,2 ммоль) в метилхлориде добавляют оксалилхлорид (0,15 мл, 1,7 ммоль) и 2 капли ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Хлорангидрид кислоты объединяют с 2'-третбутилсульфонамиддифениланилином (0,38 г, 1,25 ммоль), метилхлоридом (10 мл) и N,N-диметиламинопиридином (0,38 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают разбавленной HCl, насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , рассолом и сушат ( $MgSO_4$ ). Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (1:1),

в результате получают 0,41 г (58%) желтой пены.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,88 (с, 1H), 8,18 (дд,  $J=7,69, 1,47$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,79 (м, 4H), 7,64 (м, 3H), 7,50 (м, 3H), 7,30 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,67 (с, 1H), 1,02 (с, 9H); MS (ESI)  $m/z$  590,14 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

Часть Е. Получение 1-(3-амидинофенил)-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразола.

Затем продукт части D подвергают стандартной последовательности реакций получения амидинов по Пиннеру, в результате после препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, содержащая 0,05% ТФУ) получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов (46% выход).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,85 (с, 1H), 9,47 (с, 1,5H), 9,20 (с, 1,5H), 8,05 (с, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,69, 1,84$  Гц, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,82 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,39 (д,  $J=8,43$  Гц, 2H), 7,32 (с+м, 3H), MS (ESI)  $m/z$  529,03 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Элементный анализ для  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$  (ТФУ) 1,2 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 1:

вычислено: С 46,40; Н 3,27; N 12,30;

найдено: С 46,11; Н 3,06; N 12,05.

Пример 15. 1-(3-Амидинофенил)-4-метокси-5-((2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол.

Часть А. Получение 1-(3-бромфенил)-4-метокси-5-метил-3-трифторметилпиразола.

3-Бромфенилгидразин (9,4 г, 50,5 ммоль) и трифторацетальдегид гидрат (8,7 г, 75 ммоль) нагревают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют метилхлоридом, промывают рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). К сырому гидразону добавляют 40% водный пировиноградный альдегид (22,6 г, 126 ммоль),  $\text{MgSO}_4$  (13 г), бутилацетат (150 мл) и несколько капель уксусной кислоты и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в 1N NaOH и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляют HCl, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Выделяют твердый сырой продукт оранжевого цвета (11,3 г, 70%). К твердому веществу добавляют ацетон (50 мл),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,3 г, 53 ммоль) и иодметан (8,8 мл, 140 ммоль), смесь нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют и сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (4:1), в результате получают 6,9 г (60%) желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J=2,2, 6,96$  Гц, 1H), 7,39 (с+м, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), MS ( $\text{H}_2\text{O}/\text{GC}$ ),  $m/z$  335-337 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-4-метокси-5-метил-3-трифторметилпиразола.

1-(3-Бромфенил)-4-метокси-5-метил-3-трифторметилпиразол (6,9 г, 20,6 ммоль) и  $\text{CuCN}$  (2,8 г, 30,9 ммоль) объединяют в N-метилпирролидиноне (12 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органические слои промывают водой, рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (4:1), получают 4,2 г (72%) твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); MS ( $\text{H}_2\text{O}/\text{GC}$ ),  $m/z$  282 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); ИК (KBr) 2232, 1588, 1320, 1170, 1120, 804  $\text{cm}^{-1}$ .

Элементный анализ для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ :

вычислено: С 55,52; Н 3,58; N 14,94;

найдено: С 55,44; Н 3,76; N 14,95.

Часть С. Получение 5-бромметил-1-(3-цианофенил)-4-метокси-3-трифторметилпиразола.

К продукту части В (2,65 г, 9,40 ммоль) добавляют н-бромсукцинимид (1,76 г, 9,90 ммоль),  $\text{CCl}_4$  (15 мл) и бензоилпероксид (10 мл). Реакционную смесь нагревают до температуры кипения в течение 4 ч, затем охлаждают и фильтруют. Сырой бромид растворяют в смеси диоксан/вода (1:1) (20 мл) и добавляют  $\text{CaCO}_3$  (1,7 г, 16,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (2:1), получая 2,2 г (79%) твердого вещества. Образец перекристаллизовывают из смеси метилхлорид/гексаны.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,10 (м, 1H), 8,05 (дд,  $J=8, 1,46$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,66 (т,  $J=7,69$  Гц, 1H), 4,67 (д,  $J=5,13$  Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,17 (т,  $J=5,13$  Гц, 1H); MS (ESI)  $m/z$  288,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Элементный анализ для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ :

вычислено: С 52,53; Н 3,39; N 14,14;

найдено: С 52,35; Н 3,21; N 14,13.

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-4-метокси-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоты.

К продукту части С (0,64 г, 2,2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют периодат натрия (0,98 г, 4,5 ммоль) в воде (5 мл), затем один кристалл хлорида рутения(III). Реакционную смесь перемешивают при охлаждении в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и распределяют между этилацетатом и разбавленным NaOH. Этилацетатный слой сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и концентрируют с получением альдегида (0,42 г, 66%). Основной слой подкисляют, экстрагируют этилацетатом и

сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая карбоновую кислоту (0,16 г, 23%). К альдегиду (0,42 г, 1,40 ммоль) добавляют этанол (50 мл), нитрат серебра (0,48 г, 2,8 ммоль) и 0,5N NaOH (12 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем фильтруют через целит и концентрируют. Водный слой экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая указанное в заголовке соединение (0,4 г, 91%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,80 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 4,01 (с, 3H).

Часть Е. Получение 1-(3-цианофенил)-4-метокси-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоты.

К кислоте части D (0,44 г, 1,4 ммоль) добавляют метилхлорид (15 мл), оксалилхлорид (0,17 мл, 1,9 ммоль) и 2 капли ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем концентрируют. К сырому хлорангидриду кислоты добавляют 2'-трет-бутилсульфонамиддифениланилин (0,43 г, 1,4 ммоль), метилхлорид (15 мл) и триэтиламин (0,8 мл, 5,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем разбавляют метилхлоридом, промывают разбавленной HCl, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая 0,6 г (52%) пены.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,03 (с, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,52 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,27 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 1,03 (с, 9H); MS (ESI),  $m/z$  598,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть F. Получение 1-(3-амидинофенил)-4-метокси-5-((2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразола.

Продукт части D подвергают стандартной последовательности реакций получения амидинов по Пиннеру для получения после препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода, содержащая 0,05% ТФУ) целевого бензамидина в виде бесцветных кристаллов (выход 46%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,05 (с, 1H), 9,49 (с, 1,5H), 9,22 (с, 1,5H), 8,03 (м, 2H), 7,89 (м, 3H), 7,65 (м+д,  $J=8,05$  Гц, 4H), 7,39 (м+д,  $J=8,40$  Гц, 5H), 3,96 (с, 3H); MS (ESI),  $m/z$  559,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  (ТФУ):

вычислено: С 48,22; Н 3,31; N 12,50;

найдено: С 47,86; Н 3,34; N 12,24.

Пример 16. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-(4'-(имидазол-1-илфенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. Получение 1-(4-аминофенил)имидазола.

1-(4-Нитрофенил)имидазол (5,0 г) и 200 мл метанола объединяют с получением раствора при комнатной температуре. Добавление каталитического количества 10% палладия на углеводе превращает раствор в суспензию. Поме-

щают реакционную смесь в атмосферу водорода, что инициирует восстановление. Реакция продолжается в течение ночи (15 ч) при комнатной температуре. Фильтрованием через подушку целита отделяют катализатор. Концентрируют фильтрат при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (3,99 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,95 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,60 (д, 2H), 5,25 (с, 2H) млн. д. LRMS (GC/MS),  $m/z$  160 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Часть В. Получение N-(3-цианофенил)-3-метил-5-(((4'-имидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

К 0,203 г N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты и 10 мл дихлорметана добавляют оксалилхлорид и 2 капли ДМФ. Реакция продолжается в течение ночи. Концентрируют реакционную смесь и помещают в высокий вакуум, получая сырой хлорангидрид кислоты, который затем объединяют с продуктом части А в стандартных условиях, получая после очистки стандартными методами указанное в заголовке соединение (0,118 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,73 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90-7,60 (комплекс, 8H), 7,00 (с, 1H), 2,30 (с, 3H) млн. д. LRMS (ESI),  $m/z$  369,2 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100). HRMS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ), вычислено 369,146384, найдено 369,145884.

Часть С. Получение N-(3-амидинофенил)-3-метил-5-(((4'-имидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартное превращение бензонитрила, полученного в части В, в бензамидин через этиламидат, приводит после очистки ВЭЖХ к превращению 0,113 г бензонитрила в 0,070 г соли бензамидина, бис-ТФУ.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,65 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,00 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80-7,55 (комплекс, 8H), 7,06 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,30 (с, 3H) млн. д. LRMS (ESI),  $m/z$  386,1 ( $\text{M}+\text{H}$ , 2) 193,7 (100). HRMS (FAB) вычислено 386,172933, найдено 386,173388.

Пример 17. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-(((4'-(2"-сульфонилметил)феноксифенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-(((4'-(2"-сульфонилметил)феноксифенил)аминокарбонил)пиразола.

Взаимодействие 4-(2'-сульфонилметил)фенокси-1-аминофенила с 1-(3-циано)фенил-3-метил-5-пиразолкарбоновой кислотой по стандартной методике (через хлорангидрид кислоты), описанной ранее, приводит к получению указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,55 (м, 4H), 7,10 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,40 (с, 3H) млн. д.;  $\text{NH}_3$  масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 490 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$  100).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(2"-сульфонилметил)феноксифенил)аминокарбонил]пиразола.

Продукт, полученный в части А, подвергают последовательности амидиновых реакций Пиннера, получая после очистки препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил:вода, содержащая 0,05% ТФУ) указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,64 (с, 1H), 9,43 (с, 2H), 9,08 (с, 2H), 7,95 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,34 (т, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,34 (с, 3H) млн. д.; масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 490 (M+H, 100); масс-спектр высокого разрешения: вычислено для  $\text{CHNSO}$  490,153564, найдено 490,153759.

Пример 18. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(4'-бромфенил)метилкарбонил]-3-метилпиразола.

К порошкообразному цинку (0,19 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют несколько капель дибромэтана и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 мин, затем охлаждают до 0°C. К активированному цинку добавляют по каплям в течение 5 мин 4-бромбензилбромид (0,59 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем ее канюлируют в раствор LiOH (0,2 г, 4,7 ммоль) и CuCN (0,21 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C. Смесь нагревают до -10°C в течение 5 мин, затем охлаждают до -78°C и добавляют хлорангидрид 1-(3-цианофенил)-5-карбокси-3-метилпиразола (0,45 г, 1,98 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (2:1), получая 0,15 г (17%) твердого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,67 (дд,  $J=1,83$ , 6,96 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,13 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,39 (с, 3H); MS ( $\text{NH}_3$ )  $m/z$  380-382 (M+H) $^+$ , 397-399 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]-3-метилпиразола.

Смесь бромида, полученного выше (0,14 г, 0,37 ммоль), 2М раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 мл), 2-трет-бутилсульфонимидбороновой кислоты (0,13 г, 0,50 ммоль) и смеси этанол/толуол (1:1) (15 мл) дегазируют азотом в течение 15 мин. В реакционную смесь добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (2 мг) и реакционную смесь ки-

пятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток переносят в этилацетат, промывают водой и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексаны/этилацетат (2:1), получая 0,19 г (100%) прозрачного вязкого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (дд,  $J=1,46$ , 7,69 Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,52 (д,  $J=8,40$  Гц, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,34 (д,  $J=8,05$  Гц, 2H), 7,33 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,48 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 0,97 (с, 9H); MS (ESI),  $m/z$  535,19 (M+Na) $^+$ .

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]пиразола.

Указанное в заголовке соединение получают с 37% выходом, следуя стандартной последовательности реакций получения амидинов по Пиннеру, описанной ранее.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 9,39 (с, 1,5H), 9,03 (с, 1,5H), 8,03 (дд,  $J=7,32$ , 1,83 Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (м, 7H), 4,34 (с, 2H), 2,34 (с, 3H); MS (ESI),  $m/z$  474,18 (M+H) $^+$ .

Пример 19. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-1,2,3-триазол.

Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветных кристаллов из N-1(метацианофенил)-1,2,3-триазол-2-карбоновой кислоты (Sheehan et al. J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1207), следуя общим способам, описанным ранее.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,9 (с, 1H), 9,49 (уш. с, 1,5H), 9,20 (уш. с, 1,5H), 9,60 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06-7,95 (м, 3H), 7,88-7,80 (т, 1H), 7,69-7,56 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,29 (уш. с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 463 (M+H, 100); масс-спектр высокого разрешения: вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{SO}_3$  463,130084, найдено 463,129575.

Пример 20. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол соль трифторукусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(4'-бромфенил)аминокарбонил]тетразола.

4-Броманилин растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл). Медленно добавляют триметилалюминий (2М раствор в гептане, 7,0 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 15 мин. Затем добавляют раствор 1-(3-цианофенил)-5-карбоэтокситетразола (0,77 г, 3,16 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) (получен в части А примера 24). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 суток. Реакционную смесь осторожно гасят 1N HCl, разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают водой и рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют и

хроматографируют на силикагеле (элюирование  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 0,30 г требуемого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 6,05 (кв., 4H), 7,85 (т, 1H), 8,10 (т, 2H), 8,35 (с, 1H), 11,5 (с, 1H). MS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ) 386 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-5-((2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)тетразола.

Продукт части А (0,30 г, 0,813 ммоль) и 2-трифторметилфенилбороновую кислоту (0,2 г, 1,06 ммоль) растворяют в смеси  $\text{EtOH}$ /толуол (4,2 мл/10 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре и через нее в течение 30 мин барботируют  $\text{N}_2$ . Затем добавляют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,82 мл, 2М раствор, 1,63 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (13 мг, 0,04 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (46 мг, 0,04 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют через целит. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в  $\text{EtOAc}$ , промывают водой и рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют и хроматографируют на силикагеле (элюирование  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 0,35 г указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,15-7,95 (м, 12H), 9,15 (с, 1H); MS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ) 452 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть С. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-((2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)тетразола.

Продукт части В растворяют в 10 мл безводного  $\text{CHCl}_3$  и 10 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Смесь охлаждают на ледяной бане и газообразный  $\text{HCl}$  барботируют до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь герметизируют, помещают в холодильник и выдерживают в течение 12 ч. Растворитель удаляют и твердое вещество сушат в вакууме. Твердое вещество повторно растворяют в 20 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$  и добавляют ацетат аммония (0,63 г, 10 экв.). Смесь герметизируют и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют. Твердый остаток растворяют в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ГФУ}$  и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 150,0 мг требуемого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,30-8,25 (м, 12H), 9,20 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 11,55 (с, 1H). MS (ESI) 452,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 21. 1-(3-Амидинофенил)-5-((2'-аминосulьфонил)-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилтио)тетразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-тиотетразола.

м-Цианофенилтиоизоцианат (3,20 г, 20 ммоль) растворяют в 40 мл  $\text{CHCl}_3$ . Смесь нагревают до растворения исходного материала и добавляют раствор  $\text{NaN}_3$  (2,64 г, 80 ммоль) в 30

мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 1,5 ч. Смесь охлаждают и два слоя разделяют. Водный слой подкисляют конц.  $\text{HCl}$ . Белый осадок отфильтровывают и сушат, получая 3,33 г требуемого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ацетон- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 7,86 (т, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,53 (с, 1H).

Часть В. Получение 2'-трет-бутиламиносульфонил-4-бромметил-3-хлор-[1,1']-дифенила.

2'-трет-Бутиламиносульфонил-3-хлор-4-метил-[1,1']-дифенил превращают в бромпроизводное кипячением с обратным холодильником в  $\text{NBS}/\text{CCl}_4$ .

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилтио)тетразола.

1-(3-Цианофенил)-5-тиотетразол (0,22 г, 1,08 ммоль) и 2'-трет-бутиламиносульфонил-4-бромметил-3-хлор-[1,1']-дифенил (0,45 г, 1,08 ммоль) добавляют совместно с 20 мл ТГФ. Триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль) добавляют и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Растворитель удаляют, остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и хроматографируют на силикагеле (30%  $\text{EtOAc}$  в гексане), получая 0,40 г белой пены.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (с, 9H), 3,58 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,75 (д, 2H), 7,82-7,92 (м, 3H), 8,16 (д, 1H). MS (ESI) 539,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть Д. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-((2'-аминосulьфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилтио)тетразола.

1-(3-Цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилтио]тетразол (0,24 г, 0,45 ммоль) растворяют в 20 мл  $\text{CHCl}_3$  и 2 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Смесь охлаждают на ледяной бане и барботируют газообразный  $\text{HCl}$  до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют и твердый остаток сушат под вакуумом. Твердое вещество повторно растворяют в 10 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$  и добавляют ацетат аммония (0,21 г, 6 экв.). Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют. Твердое вещество растворяют в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ГФУ}$  и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 0,11 г указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 4,79 (с, 2H), 7,30-7,69 (м, 8H), 7,90 (т, 1H), 8,02 (м, 3H), 8,11 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 9,48 (с, 2H). MS (ESI) 500,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Примеры 22 и 23. 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосulьфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилсульфоксид]тетразол соль трифторуксусной кислоты (пример 22) и 1-(3-амидинофенил)-

5-[(2'-аминсульфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилсульфонил]тетразол соль трифторуксусной кислоты (пример 23).

Соль трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)метилтио]тетразола (80,0 мг, 0,13 ммоль) растворяют в 10 мл метанола. В раствор добавляют оксон (0,32 г, 0,52 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 72 ч. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают метанолом. Фильтрат концентрируют и затем растворяют в смеси CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ТФУ и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 48 мг сульфоксида и 23 мг сульфона.

<sup>1</sup>H-ЯМР (сульфоксид, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>) δ: 5,08 (кв., 2H), 7,25-7,32 (м, 4H), 7,50-7,63 (м, 4H), 7,85 (м, 2H), 8,00-8,10 (м, 3H). MS (ESI) 500,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (сульфонил, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,37 (с, 2H), 7,30-7,69 (м, 7H), 7,82-8,10 (м, 5H), 8,20 (с, 1H), 9,18 (с, 2H), 9,52 (с, 2H). MS (ESI) 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 24. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-карбозокситетразола.

3-Аминобензонитрил (5,0 г, 42,3 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). В раствор добавляют триэтиламин (6,5 мл, 46,5 ммоль), затем этилоксалилхлорид (4,73 мл, 42,3 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин, затем разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой и рассолом. Раствор в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют до получения твердого вещества желтовато-коричневого цвета (6,33 г). Амид (3,00 г, 13,72 ммоль) затем кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч с раствором трифенилфосфина (5,4 г, 20,58 ммоль) в 50 мл CCl<sub>4</sub>. Раствор перемешивают при 0°C в течение 15 мин перед добавлением амида. Реакционную смесь охлаждают и добавляют гексан. Осадок отфильтровывают. Фильтрат концентрируют до твердого остатка. Остаток затем растворяют в 100 мл CH<sub>3</sub>CN и добавляют NaN<sub>3</sub> (0,89 г, 1 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 ч. Растворитель удаляют. Твердый остаток растворяют в EtOAc, промывают водой и рассолом, затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и хроматографируют на силикагеле (элюирование CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 2,50 г требуемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (т, 3H), 4,38 (кв., 2H), 7,90 (т, 1H), 8,11 (м, 2H), 8,24 (с, 1H). MS (DCI-NH<sub>3</sub>) 261 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразола.

2'-трет-Бутиламиносульфонил-4-амино-[1,1']-дифенил (0,25 г, 0,82 ммоль) растворяют в 10 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и медленно добавляют триметилалюминий (1,64 мл, 2,0М раствор в гептане). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин и добавляют 1-(3-цианофенил)-5-карбозокситетразол (0,20 г, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин. Реакцию гасят, осторожно добавляя 0,1N водный раствор HCl. Раствор разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывают водой и рассолом. Органический раствор сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и хроматографируют на силикагеле (5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 0,22 г требуемого продукта. MS (ESI) 502,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразола.

Соединение, полученное в части В, растворяют в 20 мл безводного CHCl<sub>3</sub> и 5 мл безводного CH<sub>3</sub>OH. Смесь охлаждают на ледяной бане и барботируют газообразный HCl до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь герметически закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют и твердое вещество сушат под вакуумом. Твердое вещество повторно растворяют в 10 мл безводного CH<sub>3</sub>OH и добавляют ацетат аммония (0,34 г, 10 экв.). Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют. Твердый остаток растворяют в смеси CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ТФУ и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 80,0 мг требуемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,28 (м, 3H), 7,37 (д, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,89 (т, 1H), 8,02 (т, 2H), 8,15 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 9,50 (с, 2H), 11,52 (с, 1H). MS (ESI) 463,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 25-48, представленные в табл. 1а ниже, получают с использованием описанных выше методик.

Пример 49. 3-Метил-1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(4"-хлорфенил)тиазол-2'-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 3-метил-1-(3-цианофенил)-5-(4'-(4"-хлорфенил)тиазол-2'-иламинокарбонил)пиразола.

1-(3-Цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбовую кислоту (70 мг, 0,31 ммоль) подвергают взаимодействию с 2-амино-4-(4'-хлорфенил)тиазолом (168 мг, 0,8 ммоль) в присутствии DMAP (191 мг, 1,5 ммоль) и BOP реагента (бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино) фосфонийгексафторфосфат, 442 мг, 1 ммоль) в DMF (5 мл) при 60°C в течение 16 ч, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 77%).

Часть В. Получение 3-метил-1-(3-амидинофенил)-5-(4'-(4''-хлорфенил)тиазол-2'-иламинокарбонил)пиразола.

Для получения указанного в заголовке соединения используют стандартные методики реакций Пиннера (39 мг, 17%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,93 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,86 (дд,  $J = 7,3$  Гц,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,70 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 2,38 (с, 3H). HRMS: 437,0951 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Пример 50. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[(2'-трифторметилсульфид-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 2'-трифторметилтио-1-аминодифенила.

По методике поперечного связывания Сузуки (cross-coupling methodology) с использованием палладиевого катализатора осуществляют взаимодействие 4-аминотрифторметилацетилфенилбороновой кислоты и 2-бром-1-трифторметилтиобензола, получая 2'-трифторметилтио-1-аминотрифторметилацетилдифенил с 72% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,53 (уш. с, 1H), 7,78 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,48-7,60 (м, 1H), 7,29-7,46 (м, 5H) млн. д.  $^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -42,5 (с, 3F) и -76,2 (с, 3F).  $\text{NH}_3\text{-Cl}$  масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 383 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ , 100) 366 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Омыление (1N NaOH в метаноле) приводит к получению указанного в заголовке соединения с 80% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,30-7,55 (м, 4H), 7,09 (д,  $J=4$  Гц, 2H), 6,70 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 3,69-3,80 (уш. с, 2H) млн. д. Масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ),  $m/z$  (отн. интенсивность) 256 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -42,5 млн. д.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(2'-трифторметилсульфид-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

Взаимодействие продукта, полученного в части А, с хлорангидридом пиразолкарбоновой кислоты, как показано в примере 10, приводит к получению требуемого связанного фенилнитрильного аналога с 75% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13 (уш. с, 1H), 7,70 (дд,  $J=1,8$  & 7,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,48 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,38 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 2,36 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 501 ( $\text{M}+\text{Na}$ , 92), 479 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100);  $^{19}\text{F}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -42,4 млн. д.

Часть С. Следуя методике реакции амидирования Пиннера, как показано в примере 10, после препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}$ :вода) получают требуемое бензамидинпроизводное с 50% выходом в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,7 (с, 1H), 9,43 (уш. с, 1,5H), 9,07 (уш. с, 1,5H), 7,98 (с, 1H), 7,89-7,65 (м, 8H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=8$

Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 2,37 (с, 1H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 496 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100); HRMS вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{F}_3\text{SO}$  496,141892, найдено 496,142995.

Примеры 51 и 52. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[(2'-трифторметилсульфоксид-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (пример 51) и 1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(2'-трифторметилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (пример 52).

Продукт, полученный в части С примера 50, окисляют с OXONE<sup>®</sup> (10 экв.) в смеси метанол/вода (9:1), получая смесь сульфоксидного и сульфонильного продуктов. Препаративная ВЭЖХ (обращенная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}$ :вода) приводит к получению чистого сульфоксида с 45% выходом (бесцветные кристаллы после лиофилизации).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,40 (уш. с, 1,5H), 9,04 (уш. с, 2H), 8,08 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84-7,68 (м, 8H), 7,50 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 2,35 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  512.

Сульфонильный продукт получают также в виде бесцветных кристаллов с 15% выходом (бесцветные кристаллы после лиофилизации).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,43 (уш. с, 1,5H), 9,07 (уш. с, 2H), 8,23 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89-7,69 (м, 7H), 7,55 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 2,37 (с, 2H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  528,1.

Пример 53. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-(карбоксиметил)фениламинокарбонил]пиразол.

Метил 4-аминобензоат объединяют с хлорангидридом пиразолкарбоновой кислоты способом, описанным в примере 10, получая связанный бензонитрильный продукт с количественным выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,01 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,78-7,53 (м, 4H), 6,70 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,39 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 361 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

После этого нитрил подвергают последовательности амидиновых реакций Пиннера, как показано в примере 10, получая после разделения препаративной ВЭЖХ требуемый продукт с 50% выходом (бесцветные кристаллы).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,40 (уш. с, 1,5H), 9,18 (уш. с, 1,5H), 7,91 (м, 3H), 7,86-7,64 (м, 6H), 7,08 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,37 (с, 2H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 378 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100); HRMS вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$  378,156615, найдено 378,158283.

Пример 54. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-(N,N-диметиламинокарбонил)фениламинокарбонил]пиразол.

Сложный метиловый эфир бензонитрилпиразола, полученный выше, омыляют ( $\text{LiOH}$ , ТГФ/вода) с последующим подкислением (1N HCl) для получения соответствующей карбоно-

вой кислоты, которую затем превращают в диметиламидное производное через его хлорангидрид. Следуя методике амидиновых реакций Пиннера, описанных в примере 10, получают целевой продукт в виде бесцветных кристаллов с 50% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,7 (с, 1H), 9,40 (уш. с, 2H), 9,04 (уш. с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,84-7,68 (м, 6H), 7,38 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 2,95 (уш. с, 6H), 2,36 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 391 (M+H, 100).

Пример 55. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-(N,N-диметиламиносульфонил)фениламинокарбонил]пиразол.

Взаимодействием 4-амино-N,N-диметилбензолсульфонамида с хлорангидридом пиразолкарбоновой кислоты, полученным в примере 10, получают целевой бензонитрилпиразольный связанный продукт с 90% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8,09 (с, 1H), 7,80-7,65 (м, 7H), 7,54 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 2,71 (с, 6H), 2,40 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (NH $_3$ -Cl) (отн. инт.) 410 (M+H, 100). Полученный нитрил подвергают амидиновой реакции Пиннера, как показано в примере 10, после очистки препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, ацетонитрил:вода) получают целевой продукт с 70% выходом в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,8 (с, 1H), 9,39 (уш. с, 1,5H), 9,17 (уш. с, 1,5H), 7,89 (м, 3H), 7,79 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 4H), 7,06 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. инт.) 426 (M+H, 100).

Примеры 56 и 57. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-трет-бутиламиносульфонилфенил]аминокарбонил]пиразол (пример 56) и 1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[4'-аминосульфониламинокарбонил]пиразол (пример 57).

Взаимодействием 4-амино-N-трет-бутилбензолсульфонамида с хлорангидридом пиразолкарбоновой кислоты, полученным в примере 10, получают целевой связанный бензонитрилный предшественник с 80% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8,35 (уш. с, 1H), 7,77 (м, 4H), 7,71 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 3H), 7,53 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,20 (с, 9H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. инт.) 460 (M+Na, 100), 438 (M+H, 20). Нитрил, полученный выше, подвергают амидиновой реакции Пиннера, как показано в примере 10, после очистки препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, ацетонитрил:вода) получают целевой продукт с 5% выходом в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,8 (с, 1H), 9,41 (уш. с, 1,5H), 9,20 (уш. с, 1,5H), 7,97 (с, 1H), 7,84-7,77 (м, 9H), 7,47 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,35 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. инт.) 455 (M+H, 100). Де-трет-бутилированный сульфенамид получают с 30% выходом (бесцветные кристаллы);

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,85 (с, 1H), 9,40 (уш. с, 4), 7,95 (с, 1H), 7,89-7,66 (м, 7H), 7,07 (с, 1H), 2,34 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр 381,3.

Пример 58. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-трифторметилфенил]аминокарбонил]пиразол.

Взаимодействием 4-амино-1-трифторметилбензола с хлорангидридом кислоты, полученным в примере 10, получают целевой бензонитрилный предшественник с 80% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8,17 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75-7,50 (м, 7H), 6,73 (с, 1H), 2,39 (с, 3H). Масс-спектр (NH $_3$ -Cl) 388 (M+NH $_4$ , 34), 371 (M+H, 100). Полученный нитрил подвергают обработке по методике амидиновых реакций Пиннера, как показано в примере 10, после очистки препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, ацетонитрил:вода) получают целевой продукт с 60% выходом в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,40 (уш. с, 1,5H), 9,20 (уш. с, 1,5H), 8,09 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83-7,75 (дд,  $J=7,6$  &  $8,4$  Гц), 7,68-7,53 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 2,29 (с, 2H) млн.д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. инт.) 388,1 (M+H, 100); HRMS вычислено для C $_{19}$ H $_{17}$ N $_5$ F $_3$ O 388,138520, найдено 388,139013.

Пример 59. 1-(3-Амидино)фенил-3-метил-5-[4'-бензилсульфонилпиперидил]аминокарбонил]пиразол.

Взаимодействием 4-амино-1-бензилсульфонилпиперидина с хлорангидридом, полученным в примере 10, получают целевой связанный продукт, который подвергают обработке по методике амидиновых реакций Пиннера, как показано в примере 10, после очистки препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, ацетонитрил:вода) получают целевой продукт с 15% выходом в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,40 (уш. с, 1,5H), 9,00 (уш. с, 1,5H), 8,59 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,38 (м, 5H), 6,79 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,50 (уш. д, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,50 (м, 2H), 2,28 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. инт.) 481 (M+H, 100); HRMS вычислено для C $_{24}$ H $_{29}$ N $_6$  481,202186, найдено 481,201227.

Пример 60. 1-(3-Амидинофенил)-5-[2'-аминосульфониламинокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Синтез 1-(3-цианофенил)-5-[2'-аминосульфониламинокарбонил]-3-метилпиразола.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты с 2-трет-бутилсульфонамид-1-дифенил-N-метиланилина получают желтую пену (67%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8,16 (д,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 7,63 (м, 6H), 7,33 (м, 3H), 6,83 (уш. м, 2H), 6,23 (с, 1H), 3,43 (с и м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), MS (ESI),  $m/z$  528,4 (M+H) $^+$ , 550,4 (M+Na) $^+$ .

Часть В. По методике амидиновой реакции Пиннера, описанной в примере 10, получают целевой продукт.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,45 (с, 1,5H), 9,12 (с, 1,5H), 8,16 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,81 (м, 7H), 7,30 (м, 5H), 7,15 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,12 (с, 3H) млн. д.; HRMS 489,170886 (вычислено); 489,170289 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) 1,1 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 0,3:

вычислено: С 52,74; Н 4,18; N 13,57;

найдено: С 52,67; Н 4,28; N 13,57.

Пример 61. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 2-трет-бутилсульфонамид-4-фтор-1-дифенилтрифторацетамида.

Стандартным взаимодействием по методу Сузуки 1-бром-2-трет-бутилсульфонамид-4-фторбензола (J. Indian Chem. Soc. Vol. 38, No. 2, 1961, 117) с 4-трифторацетамид-1-фенилбороновой кислотой получают твердое вещество (57%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (дд,  $J=2,19$ , 6,59 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,30 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 1,27 (с, 9H) млн. д.; MS (DCI)  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Элементный анализ для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ :

вычислено: С 51,67; Н 4,34; N 6,70;

найдено: С 51,66; Н 4,26; N 6,65.

Часть В. Получение 2-трет-бутилсульфонамид-4-фтор-1-дифениланилина.

К соединению, полученному в части А (0,93 г, 2,2 ммоль), в метаноле добавляют 0,5M LiOH (8 мл, 4 ммоль), смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Водный остаток экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывают водой, рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая 0,7 г (98%) твердого продукта; т. пл. 158-160°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,07 (дд,  $J = 2,2$ , 6,96 Гц, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=8,43$  Гц, 2H), 4,75 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 1,25 (с, 9H) млн. д., MS (DCI)  $m/z$  340 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть С. Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты с 2-трет-бутилсульфонамид-4-фтор-1-дифениланилином получают с 85% выходом неочищенный нитрил, который используют в следующей стадии. MS (DCI)  $m/z$  531 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 549 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть D. Нитрил, полученный в части С, подвергают обработке по методике Пиннера, получая целевой амидин.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,7 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,01 (с, 1,5H), 7,99 (м, 3H), 7,81 (д,  $J=7,69$  Гц, 2H), 7,81 (м, 5H), 7,68 (д,  $J=8,79$  Гц, 2H), 7,55 (т,  $J=8,79$  Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 2,27 (с, 3H);

HRMS 493,145814 (вычислено); 493,145228 (найдено).

Пример 62. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Синтез 1-(3-цианофенил)-5-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразола.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты с 2-трет-бутилсульфонамид-1-пиридилфениланилином получают указанное в заголовке соединение (44%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,59 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,23 (т,  $J=8,42$ , 2H), 7,94 (м, 7H), 6,77 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,10 (с, 9H) млн. д. MS (ESI) 515,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть В. Полученное выше соединение подвергают стандартному взаимодействию Пиннера, после очищают ВЭЖХ (35%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,21 (с, 1H), 9,44 (с, 1,5H), 9,23 (с, 1,5H), 8,37 (т,  $J=1,47$  Гц, 1H), 8,07 (дд,  $J=7,30$ , 1,47 Гц, 1H), 7,99 (д,  $J=7,69$  Гц, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,79 (дд,  $J=9,52$ , 2,20 Гц, 2H), 7,73 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,40 (дд,  $J=2,20$ , 7,69 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 2,33 (с, 3H) млн. д.; HRMS 476,150485 (вычислено); 476,149493 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) 1,9:

вычислено: С 46,51; Н 3,33; N 14,17;

найдено: С 46,60; Н 3,51; N 14,17.

Пример 63. 1-(3-Цианофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол (0,18 г, 0,28 ммоль) кипятят с обратным холодильником в трифторуксусной кислоте (6 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают ВЭЖХ, получая 69 мг (43%) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,15 (с, 1H), 8,37 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H), 8,07 (м, 3H), 7,89 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,70 (д,  $J=8,05$  Гц, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,40 (дд,  $J=1,83$ , 6,96 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 2,32 (с, 3H) млн. д.; HRMS 459,123936 (вычислено); 459,122035 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$  (ТФУ) 0,6:

вычислено: С 55,16; Н 3,56; N 15,95;

найдено: С 54,89; Н 3,69; N 15,67.

Пример 64. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 2-Трифторметилбромбензол и 4-трифторацетамид фенилбороновой кислоты со-

четают по стандартной реакции Сузуки, после очистки флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексаны/этилацетат (6:1) получают с 28% выходом 2-трифторметил-1-дифенилтрифторацетамид.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,90 (с, 1H), 7,77 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=8,43$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=6,59$  Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,39 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,33 (м, 1H) млн. д., MS (ESI),  $m/z$  334 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2-Трифторметил-1-дифенилтрифторацетамид гидролизуют с основанием, как описано выше, получая свободный анилин (90%), который используют в следующей стадии без очистки. MS (DCI)  $m/z$  238,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 255,1 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразола.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты с 2-трифторметил-1-дифениланилином получают желтую пену (50%), которую используют в следующей стадии без очистки. MS (ESI)  $m/z$  447,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть С. Нитрил, полученный в части В, подвергают стандартной обработке в условиях взаимодействия Пиннера, после очистки ВЭЖХ и сушки вымораживанием получают целевое соединение (32%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,68 (с, 1H), 9,44 (с, 1,5H), 9,10 (с, 1,5H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=7,7$  м, 2H), 7,76 (м, 5H), 7,67 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,40$  Гц, д), 7,04 (с, 1H), 2,35 (с, 3H) млн. д., HRMS 464,169820 (вычислено); 464,171171 (найденно);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  (ТФУ):

вычислено: С 56,16; Н 3,67; N 12,13;

найденно: С 55,77; Н 3,79; N 11,85.

Пример 65. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосulфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол.

К 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразолу (0,18 г, 0,36 ммоль) добавляют концентрированную серную кислоту (5 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч. Добавляют лед и воду, образуется твердый осадок. Смесь экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). После очистки флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 1-10% метанола в метилхлориде в качестве элюента получают 88 мг (52%) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,63 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,69 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,62 (м, 5H), 7,36 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,93 (с, 1H), 2,50 (с, 3H) млн. д., HRMS 476,139251 (вычислено); 476,139200 (найденно).

Пример 66. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосulфонил)-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновую кислоту и 4-бром-2-хлоранилин подвергают взаимодействию в стандартных условиях (67%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (д,  $J=8,79$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,82 (т,  $J=1,80$  Гц, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,42 (дд,  $J=8,78, 2,2$  Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 2,41 (с, 3H) млн. д.

Часть В. Бромсодержащее соединение, полученное в части А (0,4 г, 0,96 ммоль), 2-трет-бутилсульфонамидфенилбороновую кислоту (0,32 г, 1,2 ммоль), 2М раствор карбоната натрия (1 мл) и смесь толуол/этанол (1:1) объединяют и дегазируют азотом. Добавляют тетраактрифенилфосфинпалладий(0) (1 мг) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Очистка флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексаны/этилацетат (1:1) приводит к получению 0,43 г (81%) соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,45 (д,  $J=8,42$  Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,18 (дд,  $J=1,47, 7,69$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=8,05$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,61 (м, 4H), 7,39 (дд,  $J=2,20, 8,79$  Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,07 (с, 9H) млн. д., MS (ESI),  $m/z$  548,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 570,3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

Часть С. Нитрил, полученный в части В, подвергают стандартной обработке в условиях взаимодействия Пиннера, получая амидин (43%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,36 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,09 (с, 1,5H), 8,05 (дд,  $J=6,96, 2,20$  Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (д,  $J=7,32$  Гц, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,57 (д,  $J=6,59$  Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 2,35 (с, 3H) млн. д., HRMS 509,116263 (вычислено); 509,117360 (найденно);

Элементный анализ для  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}_1$  (ТФУ) ( $\text{H}_2\text{O}$ ):

вычислено: С 48,72; Н 3,77; N 13,11;

найденно: С 48,56; Н 3,53; N 12,75.

Пример 67. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил)-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. N-(2-хлор-4-бромфенил)-1-(3-цианофенил)-3-метилпиразолкарбоксамид (0,4 г, 0,96 моль), 2-трифторметилфенилбороновую кислоту (0,24 г, 1,2 ммоль), 1М раствор карбоната натрия (1 мл) в смеси толуол/этанол (1:1) (10 мл) дегазируют азотом. Добавляют тетраактрифенилфосфинпалладий(0) (1 мг) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь фильт-

руют, концентрируют, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Очистка флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексаны/этилацетат (1:1) приводит к получению 0,41 г (90%) соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,40 (д,  $J=8,42$  Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J=8,05$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 7,60 (т,  $J=8,05$  Гц, 2H), 7,52 (т,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=1,84$  Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 2,42 (с, 3H) млн. д., MS (ESI),  $m/z$  481,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 503 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Часть В. Нитрил, полученный в части А, подвергают обработке в стандартных условиях взаимодействия Пиннера, получая амидин (36%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,4 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,13 (с, 1,5H), 7,96 (д,  $J=1,83$ , 1H), 7,87 (м, 3H), 7,76 (м, 3H), 7,62 (д,  $J=8,06$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8,06$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=8,42$ , 1,83 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 2,35 (с, 3H) млн. д., HRMS 498,130848 (вычислено); 498,128257 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$  (ТФУ):

вычислено: С 53,00; Н 3,29; N 11,44;

найдено: С 53,33; Н 3,36; N 11,55.

Пример 68. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосультонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-*n*-бутилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Синтез этил 1-(3-цианофенил)-3-*n*-бутилпиразол-5-илкарбоксилата.

Этил 2-метоксиимино-4-оксооктаноат (W.T. Aston et al., J. Het. Chem., 30 (1993), 307) (0,69 г, 3,0 ммоль) и 3-цианофенилгидразин гидрохлорид (0,66 г, 3,9 ммоль) объединяют в уксусной кислоте (15 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток распределяют между этилацетатом и 1N HCl. Органический слой промывают водой и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Получают смесь региоизомеров (около 9:1), разделение флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексаны/этилацетат (4:1) приводит к получению 0,56 г (63%) требуемого изомера в виде желтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=7,69$ , 1,83 Гц, 2H), 7,58 (т,  $J=7,69$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,30 (кв.,  $J=6,96$  Гц, 2H), 2,72 (т,  $J=7,69$  Гц, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,32 (т,  $J=6,96$  Гц, 3H), 0,98 (т,  $J=7,33$  Гц, 3H) млн. д.; MS (DCI)  $m/z$  298 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-*n*-бутилпиразол-5-илкарбоновой кислоты.

Сложный эфир, полученный в части А (0,96 г, 3,2 ммоль), гидролизуют с 1N NaOH (5 мл) в смеси ТГФ/вода (5 мл) в течение 18 ч. Ки-

слотно-основной обработкой получают 0,8 г (92%) кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (д,  $J=1,83$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J=1,1$ , 8,05 Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,56 (т,  $J=7,69$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 2,71 (т,  $J=7,32$  Гц, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,97 (т,  $J=7,32$  Гц, 3H) млн. д.; MS (DCI),  $m/z$  270 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-*N*-бутилпиразола.

Стандартным взаимодействием этил 1-(3-цианофенил)-3-*n*-бутилпиразол-5-илкарбоксилата и 2-трет-бутилсульфонамид-1-дифениланилина получают твердое желтое вещество (73%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (дд,  $J=1,1$ , 7,69 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д,  $J=8,06$ , 1H), 7,68 (с+д,  $J=7,69$  Гц, 3H), 7,55 (м, 5H), 7,31 (дд,  $J=1,4$ , 7,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,77 (т,  $J=7,69$  Гц, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,03 (с, 9H), 1,00 (т,  $J=7,69$  Гц, 3H) млн. д.

Часть Д. Нитрил, полученный в части А, подвергают обработке в стандартных условиях взаимодействия Пиннера, получая целевой амидин (57%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,65 (с, 1H), 9,44 (с, 1,5H), 9,08 (с, 1,5H), 7,83 (м, 3H), 7,70 (д,  $J=9,15$  Гц, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,32 (д,  $J=7,32$  Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,06 (с, 1H), 2,72 (т,  $J=7,69$  Гц, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 0,97 (т,  $J=7,33$  Гц, 3H) млн. д., HRMS 517,202186 (вычислено); 517,201333 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 0,8:

вычислено: С 54,00; Н 4,78; N 13,03;

найдено: С 54,23; Н 4,46; N 12,80.

Пример 69. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-*N*-бутилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-*N*-бутилпиразола.

Стандартным взаимодействием этил 1-(3-цианофенил)-3-*n*-бутилпиразол-5-илкарбоксилата и 2-трифторметил-1-дифениланилина получают нитрил.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (с, 1H), 7,74 (м, 3H), 7,66 (м, 2H), 7,56 (м, 4H), 7,33 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 2,76 (т,  $J=7,96$  Гц, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 0,98 (т,  $J=7,32$  Гц, 3H) млн. д.; MS (ESI),  $m/z$  489 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Часть В. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-*N*-бутилпиразол получают из нитрила, полученного в части А, в стандартных условиях взаимодействия по методу Пиннера.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,00 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,02 (с, 1,5H), 7,96 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 7H), 7,63 (т,  $J=7,69$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=7,33$  Гц, 3H), 7,31 (д,  $J=8,42$  Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 2,72 (т,

$J=7,33$  Гц, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,45 (м, 2Н), 0,97 (т,  $J=7,33$  Гц, 3Н) млн. д.; HRMS 506,216771 (вычислено); 506,214378 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{28}H_{26}F_3N_5O$  (ТФУ) ( $H_2O$ ) 0,8:

вычислено: С 56,84; Н 4,55; N 11,05;

найдено: С 56,99; Н 4,41; N 10,99.

Пример 70. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилен)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-н-бутилпиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[[5-(2'-трет-бутилсульфонаминокрбонилфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-н-бутилпиразола.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-н-бутилпиразол-5-илкарбонической кислоты и 5-(2'-трет-бутилсульфонаминокрбонилфенил)пиридин-2-иламина получают указанный нитрил (25%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,59 (1Н, с), 8,37 (д,  $J=2,20$  Гц, 1Н), 8,24 (м, 2Н), 7,85 (м, 2Н), 7,78 (м, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,70 (м, 3Н), 7,30 (дд,  $J=1,47$ , 9,15 Гц, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 3,95 (с, 1Н), 2,76 (т,  $J=7,33$  Гц, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,47 (м, 2Н), 1,10 (с, 9Н), 0,98 (т,  $J=7,33$  Гц, 3Н) млн. д.; MS (ESI),  $m/z$  557,29 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 579,27 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

Часть В. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилен)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-н-бутилпиразол соль трифторуксусной кислоты получают (51%) из нитрила, полученного в части А, по методу Пиннера в стандартных условиях.

$^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 11,21 (с, 1Н), 9,43 (с, 1,5Н), 9,04 (с, 1,5Н), 8,37 (д,  $J=2,20$  Гц, 1Н), 8,07 (дд,  $J=1,83$ , 7,32 Гц, 1Н), 8,02 (д,  $J=8,79$  Гц, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,84 (м, 3Н), 7,73 (д,  $J=7,69$  Гц, 1Н), 7,86 (м, 2Н), 7,44 (с, 2Н), 7,40 (дд,  $J=1,83$ , 6,96 Гц, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 2,70 (т,  $J=7,32$  Гц, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,45 (м, 2Н), 0,97 (т,  $J=7,32$  Гц, 3Н) млн. д.; HRMS 518,197435 (вычислено); 518,195873 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{26}H_{27}N_7O_3S$  (ТФУ) 1,5:

вычислено: С 50,58; Н 4,17; N 14,24;

найдено: С 50,76; Н 4,12; N 14,26.

Пример 71. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметил-4-метокси-пиразол соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметил-4-метокси-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,97 (с, 1Н), 7,80 (т,  $J=1,83$  Гц, 1Н), 7,76 (с+м, 3Н), 7,61 (д+м,  $J=8,70$  Гц, 4Н), 7,50 (т,  $J=7,32$  Гц, 1Н), 7,34 (д+м,  $J=8,0$  Гц, 3Н), 4,17 (с, 3Н) млн. д.; MS (DCI)  $m/z$  531,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Часть В. Соль трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметил-4-

метокси-пиразола получают из нитрила, полученного в части А, по реакции Пиннера в стандартных условиях.

$^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 11,06 (с, 1Н), 9,47 (с, 1,5Н), 9,15 (с, 1,5Н), 8,03 (с, 1Н), 7,92 (м, 4Н), 7,75 (м, 1Н), 7,70 (м, 3Н), 7,40 (д,  $J=7,33$  Гц, 1Н), 7,33 (д,  $J=8,42$  Гц, 2Н), 3,96 (с, 3Н) млн. д.; HRMS 548,152120 (вычислено); 548,150458 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{26}H_{19}F_6N_5O_2$  (ТФУ) 1,3 ( $H_2O$ ) 0,5:

вычислено: С 48,75; Н 3,05; N 9,94;

найдено: С 49,04; Н 2,70; N 9,85.

Пример 72. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-(4-бромбензол)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбонической кислоты и 4-броманилина получают указанное в заголовке соединение с 77% выходом; MS (DCI)  $m/z$  452-454 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным взаимодействием по методу Сузуки бромсодержащего соединения, полученного в части А, и 2-трифторметилфенилбороновой кислоты получают указанное в заголовке соединение (80,7%).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,88 (м, 5Н), 7,65 (д,  $J=8,06$  Гц, 1Н), 7,59 (м, 4Н), 7,35 (д,  $J=8,79$  Гц, 2Н), 7,29 (с, 1Н), 7,15 (с, 1Н) млн. д.; MS (ESI)  $m/z$  501,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Часть С. Соль трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразола получают из нитрила, полученного в части В, по реакции Пиннера в стандартных условиях.

$^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 10,86 (с, 1Н), 9,46 (с, 1,5Н), 9,11 (с, 1,5Н), 8,05 (с, 1Н), 7,95 (д,  $J=8,06$  Гц, 2Н), 7,84 (д,  $J=9,16$  Гц, 1Н), 7,78 (м, 3Н), 7,73 (д,  $J=8,43$  Гц, 2Н), 7,63 (м, 1Н), 7,40 (д,  $J=7,69$  Гц, 1Н), 7,32 (д,  $J=8,43$  Гц, 2Н) млн. д.; HRMS 518,141555 (вычислено); 518,141456 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{25}H_{17}F_6N_5O$  (ТФУ) 1,1:

вычислено: С 50,82; Н 2,84; N 10,89;

найдено: С 50,57; Н 2,96; N 10,75.

Пример 73. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол.

Стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилфенила и 2-сульфонилметил-1-дифениланилина получают указанный нитрил с 65% выходом.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,81 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,06 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 7,82 (м, 4H), 7,66 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,44 (д, J = 6,23 Гц, 2H), 7,37 (дд, J = 7,30, 1,46 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H) млн. д.; MS (ESI) 533,11 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

Часть В. Целевое соединение получают из нитрила, полученного в части А, по реакции Пиннера в стандартных условиях.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,92 (с, 1H), 9,47 (с, 1,5H), 9,27 (с, 1,5H), 8,11 (дд, J = 7,69, 1,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,79 (м, 6H), 7,41 (с+м, 2H), 2,85 (с, 3H) млн. д.; HRMS 528,131721 (вычислено); 528,1331 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 0,6:

вычислено: С 49,71; Н 3,43; N 10,74;

найдено: С 49,48; Н 3,35; N 10,97.

Пример 74. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфонила-3-бром-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Синтез 1-(3-циано)фенил-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-3-бром-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

Указанное в заголовке соединение получают стандартным взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразолкарбоновой кислоты и 4-амино-2'-трет-бутиламиносульфонил-3-бром-[1,1']-дифен-4-ила через хлорангидрид кислоты (выход продукта 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,44 (д, J = 8,79 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 1,47, 7,69 Гц, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,75 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,43 (дд, J = 1,83, 8,43 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,08 (с, 9H) млн. д.; MS (ESI) 614-616 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

Часть В. Целевое соединение получают из нитрила, полученного в части А, по реакции Пиннера в стандартных условиях.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,35 (с, 1H), 9,43 (с, 1,5H), 9,08 (с, 1,5H), 8,05 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,74 (д, J = 7,69, 1H), 7,70 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,53 (д, J = 8,05 Гц, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,37 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 2,35 (с, 3H); HRMS 553,065747 (вычислено); 553,066135 (найдено);

Элементный анализ для  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 0,5:

вычислено: С 46,16; Н 3,43; N 12,42;

найдено: С 46,06; Н 3,15; N 12,14.

Пример 75. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфонила-3-бром-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

К 1-(3-циано)фенил-3-трифторметил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-3-бром-[1,1']-

дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразолу (часть А примера 74) (82 мг, 0,14 ммоль), охлажденному до 0°C, добавляют концентрированную серную кислоту (5 мл). Реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Добавляют воду и реакционную смесь экстрагируют метилхлоридом. Очистка ВЭЖХ приводит к получению 35 мг (46%) целевого амида.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,90 (д, J = 7,32 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,84 Гц, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,56 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 2,43 (с, 3H) млн. д.; HRMS 554,049762 (вычислено); 554,051045 (найдено).

Пример 76. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-[(3-цианофенил)-5-(4-бромфенил)ацетил]-3-метилпиразола.

К порошкообразному цинку (0,56 г, 8,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют 5 капель 1,2-бромэтана. Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 мин, затем охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 4-бромбензилбромид (1,85 г, 7,4 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем каннолируют в суспензию LiCl (0,6 г, 1,4 ммоль), CuCN (0,62 г, 7,0 ммоль) и ТГФ (20 мл). После нагревания до -20°C в течение 5 мин реакционную смесь повторно охлаждают до -78°C и добавляют свежеприготовленный хлорангидрид 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбонической кислоты (1,4 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают рассолом и сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексаны/этилацетат (2:1) в качестве элюента приводит к получению 0,62 г (28%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,67 (дд, J = 1,83, 6,96 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,49 (д, J = 8,42 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 8,42 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,39 (с, 3H) млн. д.; MS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ) 380-382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 397-399 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть В. К продукту, полученному в части А (0,6 г, 1,6 ммоль), добавляют 2-трет-бутиламиносульфонилфенилбороновую кислоту (0,57 г, 2,2 ммоль), 2М раствор карбоната натрия (3 мл) в смеси этанол/толуол (1:1). Реакционную смесь дегазируют потоком азота в течение 15 мин. Добавляют тетракастрифенилфосфинпалладий (0,3 г) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют. Водный остаток экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом и сушат

(MgSO<sub>4</sub>). Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексаны/этилацетат (3:1) в качестве элюента приводит к получению 0,62 г (77%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18, (дд, J = 1,46, 7,69 Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,52 (д+м, J = 8,40 Гц, 4H), 7,34 (д+м, J = 8,05 Гц, 3H), 6,95 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,48 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 0,97 (с, 9H) млн. д.; MS (ESI) 513,2 (M+H)<sup>+</sup>, 535,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть С. Стандартной последовательностью амидиновых реакций Пиннера получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (с, 1,5H), 9,03 (с, 1,5H), 8,03 (дд, J = 7,32, 1,83 Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (м, 7H), 4,34 (с, 2H), 2,34 (с, 3H) млн. д.; HRMS 474,159987 (вычислено); 474,161536 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (ТФУ) (H<sub>2</sub>O) 0,5:

вычислено: С 54,36; Н 4,22; N 11,74;

найдено: С 54,39; Н 3,87; N 11,65.

Пример 77. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[5-(2'-аминосulьфонилфен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол превращают в целевой амид по методике, описанной ранее (пример 75).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,15 (с, 1H), 8,35 (д, J = 2,19 Гц, 1H), 8,12 (м, 4H), 7,90 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 2,20, 8,79 Гц, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 2,32 (с, 3H) млн. д.; HRMS 477,134500 (вычислено); 477,135223 (найдено).

Пример 78. 1-(3-Амидинофенил)-5-[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-5-[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол получают по стандартным методикам сочетания.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,13 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,22 (дд, J = 1,47, 7,69 Гц, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,75 (дд, J = 1,46, 6,59 Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,30 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 1,13 (с, 9H) млн. д.; MS (ESI) 570,1 (M+H)<sup>+</sup>, 592,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть В. Затем по стандартной последовательности амидиновых реакций Пиннера получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,64 (с, 1H), 9,46 (с, 1,5H), 9,11 (с, 1,5H), 8,63 (с, 2H), 8,09 (дд, J = 7,69, 1,83 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,81 (м, 2H), 7,76 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 1,46, 8,79 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 1,03 (с, 9H) млн. д.; HRMS 587,180069 (вычислено); 587,177999 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (ТФУ) 1,1:

вычислено: С 47,57; Н 3,69; N 15,74;

найдено: С 47,51; Н 3,54; N 15,41.

Пример 79. 1-(3-Амидинофенил)-5-[5-(2'-аминосulьфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол (0,275 г, 0,39 ммоль) кипятят с обратным холодильником в ТФУ в течение 1 ч. Удаление ТФУ и очистка ВЭЖХ приводит к получению 0,2 г (80%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,63 (с, 1H), 9,46 (с, 1,5H), 9,42 (с, 1,5H), 8,66 (с, 2H), 8,08 (м, 2H), 7,96 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,54 (с, 2H), 7,45 (м, 1H) млн. д.; HRMS 531,117468 (вычислено); 531,117523 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (ТФУ) 1,1 (H<sub>2</sub>O) 0,5:

вычислено: С 43,71; Н 2,90; N 16,85;

найдено: С 43,99; Н 2,62; N 16,54.

Пример 80. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[5-(2'-аминосulьфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол.

1-(3-Цианофенил)-5-[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол (0,5 г, 0,8 ммоль) охлаждают до 0°C и добавляют конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл). Реакционную массу выдерживают охлажденной в течение 24 ч. Добавляют ледяную воду и твердый осадок выделяют фильтрованием, растворяют в этилацетате и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Очистка сначала хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси 1-10% метанол/метиленхлорид, затем ВЭЖХ приводит к получению 72 мг (14%) целевого амида.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,59 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 3H), 7,72 (м, 4H), 7,64 (д, J = 7,33 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,43 (д, J = 7,33 Гц, 1H) млн. д.; HRMS 532,096112 (вычислено); 532,098037 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (ТФУ) 0,5:

вычислено: С 46,99; Н 2,83; N 16,66;

найдено: С 46,86; Н 2,74; N 16,35.

Пример 81. 1-(3-Цианофенил)-5-[(4'-имидазол-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбоновую кислоту (0,5 г, 1,8 ммоль) подвергают взаимодействию с 4-имидазолиланилином (0,3 г, 1,8 ммоль) в стандартных условиях, очищают ВЭЖХ, получая 0,67 г (71%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,55 (с, 1H), 8,22 (д, J = 5,49 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 7,96 (д,

$J = 8,06$  Гц, 1H), 7,89 (с+д,  $J = 8,79$  Гц, 3H), 7,80 (м, 4H) млн. д.; HRMS 423,118119 (вычислено); 423,116015 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{21}H_{13}F_3N_6O$  (ТФУ):

вычислено: С 51,50; Н 2,63; N 15,67;

найдено: С 51,52; Н 2,71; N 15,49.

Часть В. 1-(3-Цианофенил)-5-[[4'-(имидазол-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол подвергают обработке по методике Пиннера в стандартных условиях, очищают стандартными методами, получая целевой амидин (79%) в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,02 (с, 1H), 9,46 (с, 1,5H), 9,42 (с, 1H), 9,22 (с, 1,5H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (т,  $J = 7,69$  Гц, 2H), 7,88 (д,  $J = 8,79$  Гц, 2H), 7,80 (м, 3H), 7,79 (д,  $J = 9,0$  Гц, 2H) млн. д. HRMS 440,144668 (вычислено); 440,144557 (найдено).

Примеры 82 и 83. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[4'-(морфолин-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол соль трифторуксусной кислоты (пример 82) и 1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[4'-(морфолин-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол соль трифторуксусной кислоты (пример 83).

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбоновую кислоту (0,34 г, 1,2 ммоль) подвергают взаимодействию с 4-(4-морфолино)анилином (0,22 г, 1,2 ммоль) в стандартных условиях, получая 0,53 г (69%) продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,63 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 1,46$  Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,74 (д,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 7,60 (т,  $J = 8,06$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 8,79$  Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,89 (д,  $J = 9,15$  Гц, 2H), 3,87 (м, 4H), 3,87 (м, 4H) млн. д.; MS (ESI) 442,1 (M+H) $^+$ .

Часть В. Синтез соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[[4'-(морфолин-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразола.

Нитрил, полученный в части А, подвергают обработке по методике Пиннера в стандартных условиях, получая с 65% выходом указанный амидин в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,56 (с, 1H), 9,45 (с, 1,5 H), 9,13 (с, 1,5 H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,79 (т,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (д,  $J = 9,16$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J = 8,80$  Гц, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,08 (м, 4H) млн.д.; HRMS 459,175634 (вычислено), 459,173592 (найдено);

Элементный анализ для  $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$  (ТФУ) 2,7 (H $_2$ O) 0,1:

вычислено: С 42,85; Н 3,14; N 10,94;

найдено: С 42,87; Н 2,78, N 10,80.

Часть С. Из смеси продуктов взаимодействия по методу Пиннера в части В также выделяют целевой амид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,54 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,60 (с, 1 H), 7,55 (м, 1H),

7,50 (д,  $J = 8,78$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J = 8,78$  Гц, 2H), 3,73 (м, 4H), 3,07 (м, 4H) млн. д.; MS (ESI) 460,1 (M+H) $^+$ , 482 (M+Na) $^+$ .

Примеры 84 и 85. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол соль трифторуксусной кислоты (пример 84) и 1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол соль трифторуксусной кислоты (пример 85).

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-5-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонил)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,75 (с, 1H), 8,35 (д,  $J = 1,83$  Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,87 (м, 4H), 7,66 (т,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 1,11 (с, 9H) млн.д.; MS (ESI) 569,1 (M+H) $^+$ , 591,1 (M+Na) $^+$ .

Часть В. Стандартной последовательностью амидиновых реакций по методу Пиннера получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,46 (с, 1H), 9,47 (с, 1,5 H), 9,21 (с, 1,5 H), 8,39 (д,  $J = 1,84$  Гц, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,97 (м, 4H), 7,82 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,40 (дд,  $J = 2,20$  Гц, 7,69 Гц, 1H) млн.д.; MS (ESI) 530,1 (M+H) $^+$ .

Элементный анализ: для  $C_{23}H_{18}F_3N_7O_3S$  (ТФУ) $_2$ :

вычислено: С 42,81; Н 2,66; N 12,44;

найдено: С 42,99; Н 2,44; N 12,77.

Часть С. Из продуктов взаимодействия по методу Пиннера в части В также выделяют целевой амид.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,42 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (м, 4H), 7,82 (м, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,39 (дд,  $J = 7,69$ , 2,2 Гц, 1H) млн.д.; HRMS 531,106235 (вычислено), 531,108937 (найдено).

Пример 86. 1-(3-Амидинофенил)-5-[[4'-(3-метилтетразол-1-ил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Синтез 4-тетразоилнитробензола.

4-Нитробензонитрил (2 г, 13,5 ммоль), азид натрия (0,92 г, 14 ммоль) и хлорид трибутилолова (3,8 мл, 14 ммоль) объединяют в толуоле (30 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь экстрагируют избытком 1N NaOH. Водный слой охлаждают, подкисляют конц. HCl и твердый осадок выделяют фильтрованием и сушат в вакууме. Водный слой экстрагируют этилацетатом, объединяют с твердым осадком и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая 1,4 г (56%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,48 (д,  $J = 8,79$  Гц, 2H), 8,34 (д,  $J = 8,79$  Гц, 2H) млн.д.; MS (ES-) 190,0 (M-H).

Часть В. К 4-тетразоилнитробензолу (1,16 г, 6,1 ммоль) и иодметану (0,53 мл, 8,5 ммоль) в

ДМФ (10 мл) при 0°C добавляют 60% гидрида натрия (0,29 г, 7,3 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Реакцию гасят водой, экстрагируют этилацетатом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексаны/этилацетат (4:1) в качестве элюента приводит к получению 0,9 г (72%) основного изомера, 4-(3-метилтетразол)нитробензола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (д, J = 9,16 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 9,52 Гц, 2H), 4,45 (с, 3H) млн.д.; MS (NH<sub>3</sub>-CI) 206 (M+H)<sup>+</sup>, 176 (M+H-NO).

Часть С. 4-(3-Метилтетразол)нитробензол (0,67 г, 3,3 ммоль) помещают в этанол (15 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Добавляют каталитическое количество 10% палладия на углеводе и смесь помещают в атмосферу водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, затем фильтруют и концентрируют. Получают соль трифторуксусной кислоты 4-(3-метилтетразол)анилина (MS 176 (M+H)<sup>+</sup>), которую используют непосредственно в следующей стадии. Соль трифторуксусной кислоты 4-(3-метилтетразол)анилина и 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбоновую кислоту подвергают взаимодействию в стандартных условиях, получая 1-(3-цианофенил)-5-[(4'-(3-метилтетразол-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,45 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,77 (дд, J = 7,69, 1,46 Гц, 2H), 7,63 (т, J = 7,69 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,40 (с, 3H) млн.д.; MS (ESI) 439 (M+H)<sup>+</sup>, 460,9 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть D. Нитрил, полученный в части С, обрабатывают по методике Пиннера в стандартных условиях, получая соль трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(3-метилтетразол-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,97 (с, 1H), 9,47 (с, 1,5 H), 9,24 (с, 1,5 H), 8,07 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 8,06 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,78 Гц, 2H), 7,80 (м, 2H), 4,41 (с, 3H) млн.д.; HRMS 456,150816 (вычислено), 456,152474 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O (ТФУ) 1,2:

вычислено: С 45,43, Н 2,93; N 21,29;

найдено: С 45,37; Н 3,18; N 21,39.

Пример 87. 1-(3-Амидинофенил)-5-(2'-нафтиламиносульфонил)-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 5-амино-1-(3-цианофенил)-3-метилпиразолу (0,5 г, 2,5 ммоль) в метилхлориде (15 мл) добавляют 2-нафтилсульфонилхлорид (0,63 г, 2,8 ммоль) и триэтиламин (0,46 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре, но как показывает анализ ТСХ, это не приводит к завершению реакции. Добавляют не-

сколько кристаллов N,N-диметиламинопиридина и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют и промывают 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). ЯМР и масс-спектр сырого продукта показывают, что основным компонентом является бис-сульфонамид, MS (ESI) 579 (M+H)<sup>+</sup> 601 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть В. Сырой бис-сульфонамид, полученный в части А, подвергают обработке по методике Пиннера в стандартных условиях, очищают ВЭЖХ, получая 0,3 г (50%) требуемого моноссульфонамида, указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,36 (с, 1,5 H), 9,07 (с, 1,5 H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 8,09 (т, J = 8,79 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (м, 6H), 7,60 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,12 (с, 3H) млн.д.; HRSM 406,133772 (вычислено), 406,133617 (найдено).

Пример 88. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4-бромфенил)аминосульфони]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 5-амино-1-(3-цианофенил)-3-метилпиразолу (0,5 г, 2,5 ммоль) в метилхлориде (15 мл) добавляют 4-бромсульфонилхлорид (0,7 г, 2,8 ммоль) и триэтиламин (0,46 мл, 3,3 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре, но ТСХ показывает, что реакция прошла не полностью. Добавляют несколько кристаллов N,N-диметиламинопиридина и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют и промывают 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). ЯМР и масс-спектр сырого продукта показывают, что главным компонентом является бис-сульфонамид, MS (ESI) 634-636,6 (M+H)<sup>+</sup>, 655-657,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть В. Сырой бис-сульфонамид, полученный в части А, подвергают обработке по методике Пиннера в стандартных условиях и очищают ВЭЖХ, получая 0,22 г (44%) требуемого моноссульфонамида, указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,40 (с, 1,5 H), 9,18 (с, 1,5 H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,74 (д, J = 8,40 Гц, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,53 (д, J = 8,42 Гц, 2H), 5,89 (с, 1H), 2,17 (с, 3H) млн.д.; HRMS 434,028633 (вычислено), 434,029892 (найдено).

Пример 89. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони]-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

К 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-аминосульфони]-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразолу (0,19 г, 0,41 ммоль) добавляют этанол (20 мл), ТФУ (0,5 мл) и 10% палладий на угле-

роде (10 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода (1 атм) в течение 18 ч. Реакционную массу фильтруют, концентрируют и очищают ВЭЖХ, получая 17 мг (9%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,66 (с, 1H), 8,22 (уш. д, 2H), 8,03 (дд, J = 1,47, 6,22 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,64 (м, 5H), 7,37 (д, J = 8,43 Гц, 2H), 7,32 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 4,13 (д, J = 4,03 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H) млн.д.; HRMS 462,159987 (вычислено), 462,158938 (найдено).

Пример 90. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол восстанавливают гидрированием до целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,89 (с, 1H), 8,25 (уш. с, 1H), 8,04 (д, J = 7,33 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (д+с, J = 6,96 Гц, 3H), 7,60 (м, 4H), 7,39 (д, J = 8,43 Гц, 2H), 7,32 (с+д, J = 6,94 Гц, 3H), 4,17 (д, J = 5,49 Гц, 2H) млн.д.; HRMS 516,131721 (вычислено); 516,130109 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (ТФУ) 1,2:

вычислено: С 48,61; Н 3,28; N 10,74;

найдено: С 48,35; Н 3,18; N 10,69.

Пример 91. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[((2'-трифторметилфенил)пирид-2-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера в стандартных условиях и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 11,21 (с, 1H); 9,39 (с, 2H); 9,11 (с, 2H), 8,31 (с, 1H); 8,00 (д, 1H); 7,93 (с, 1H); 7,86-7,63 (м, 7H); 7,45 (д, 1H); 7,16 (с, 1H); 2,29 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 465,3 (M+H)<sup>+</sup> HRMS для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>F<sub>3</sub>O<sub>1</sub> 465,165069 (вычислено); 465,165566 (найдено).

Пример 92. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[((2'-аминосульфонила-1-ил)пиримид-5-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 11,39 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,08 (с, 2H); 8,65 (с, 2H); 8,08-8,05 (м, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,83 (м, 1H); 7,78-7,68 (м, 4H), 7,54 (с, 2H); 7,46-7,43 (м, 1H); 7,09 (с, 1H), 2,33 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 477,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> 477,148419 (вычислено), 477,146755 (найдено).

Пример 93. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,68 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,13 (с, 2H); 7,96 (с, 1H); 7,83-7,67 (м, 6H); 7,55 (д, 2H); 7,41 (м, 1H); 7,3-7,27 (м, 2H); 7,05 (с, 1H); 2,35 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 414,3 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>1</sub>F<sub>1</sub> 414,173014 (вычислено); 414,172475 (найдено).

Пример 94. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[3-хлор-(2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,43 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,10 (с, 2H); 7,95 (с, 1H); 7,82 (м, 2H); 7,73 (м, 2H); 7,68-7,54 (м, 3H); 7,46 (м, 1H); 7,38-7,30 (м, 2H); 7,07 (с, 1H); 2,35 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 448,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OFC<sub>1</sub> 448,134041 (вычислено), 448,133737 (найдено).

Пример 95. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[3-фтор-(2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,47 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,09 (с, 2H); 7,96 (с, 1H); 7,87-7,60 (м, 6H); 7,52 (м, 1H); 7,46 (д, 1H); 7,30 (д, 1H); 7,18 (д, 1H); 7,07 (с, 1H); 2,34 (с, 3H); млн.д.; LRMS (ESI) 482,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>25</sub>H<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OF<sub>4</sub> 482,160398 (вычислено); 482,157655 (найдено).

Пример 96. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[3-фтор-(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,45 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,09 (с, 2H); 8,04 (м, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,80 (м, 2H); 7,73 (д, 1H); 7,65 (м, 3H); 7,43 (с, 2H); 7,36-7,29 (м, 2H); 7,22 (м, 1H); 7,06 (с, 1H); 2,34 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 493,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>SF 493,145814 (вычислено), 493,146092 (найдено).

Пример 97. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-фторфен-1-ил)пирид-2-ил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,25 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,09 (с, 2H); 8,59 (с, 1H); 8,10-8,07 (д, J = 8,79, 1H); 8,02-7,96 (м, 2H); 7,85-7,79 (м, 2H); 7,73-7,70 (д, J = 8,06, 1H); 7,64-7,59 (м, 1H); 7,49-7,44 (м, 1H); 7,39-7,31 (м, 2H); 7,21 (с, 1H); 2,33 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ERSI) 415,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>F 415,168263 (вычислено); 425,168444 (найдено).

Пример 98. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,40 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,08 (с, 2H); 8,62 (с, 2H); 8,09-8,06 (м, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,83-7,65 (м, 6H); 7,43-7,40 (м, 1H); 7,08 (с, 1H); 2,32 (с, 3H); 1,04 (с, 9H) млн.д.; LRMS (ESI) 533,3 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S 533,208334 (вычислено); 533,207170 (найдено).

Пример 99. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-аминосульфонилафенил)-[1,6]-дигидропиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,95 (с, 1H); 9,38 (с, 2H); 9,29 (с, 1H); 9,25 (с, 2H); 7,95-7,92 (м, 2H); 7,84 (д, J = 7,81, 1H); 7,79 (д, J = 8,79, 1H); 7,70-7,66 (т, J = 8,06, J = 7,81, 1H); 7,58-7,56 (т, J = 7,57, 1H); 7,54-7,49 (т, J = 7,57, 1H); 7,48 (с, 2H); 7,40 (д, J = 7,57, 1H); 6,86 (с, 1H); 6,13 (с, 1H); 4,24 (с, 2H); 2,28 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 579,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S 579,161384 (вычислено); 579,161293 (найдено).

Пример 100. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[4-(пирид-3'-ил)фен-1-ил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,71 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,11 (с, 2H); 8,98 (с, 1H); 8,64 (м, 1H); 8,28-8,25 (д, J = 8,43, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,84-7,06 (м, 8H); 7,06 (с, 1H); 2,35 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 379,2 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O 379,177685 (вычислено); 379,176514 (найдено).

Пример 101. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[2-(2'-пиридил)этил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,40 (с, 2H); 9,16 (с, 2H); 8,81 (м, 1H); 8,68 (м, 1H); 8,09 (м, 1H); 7,85 (с, 1H); 7,80-7,77 (д, J = 8,06, 1H); 7,64-7,54 (м, 4H); 6,72 (с, 1H); 3,61-3,55 (кв., 2H); 3,09-3,05 (т, 2H); 2,26 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 349,1 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O 349,177685 (вычислено); 349,175374 (найдено).

Пример 102. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[3-фенилпропил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,41 (с, 2H); 9,11 (с, 2H); 8,72 (м, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,81-7,77 (м, 1H); 7,68 (м, 2H); 7,31-7,18 (м, 5H); 6,77 (с, 1H); 3,21-3,14 (кв., J = 6,60, 2H); 2,62-2,57 (т, J = 7,69, 2H); 2,28 (с, 3H); 1,82-1,73 (кв., J = 7,32, 2H) млн.д.; LRMS (ESI) 362,1 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O 362,198086 (вычислено); 362,197157 (найдено).

Пример 103. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[4-(пирид-2'-ил)фен-1-иламинокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,70 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,08 (с, 2H); 8,66 (м, 1H); 8,10 (м, 2H); 7,96-7,88 (м, 3H); 7,84-7,76 (м, 4H); 7,73 (м, 1H); 7,38 (м, 1H); 7,06 (с, 1H); 2,35 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 397,1 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O 397,177685 (вычислено); 397,179670 (найдено).

Пример 104. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[4-(изопропилокси)фенил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,40 (с, 1H); 9,42 (с, 2H); 9,06 (с, 2H); 7,94 (с, 1H); 7,82 (д, J = 7,32, 1H); 7,75-7,65 (м, 2H); 7,54 (д, J = 9,16, 2H); 6,97 (с, 1H); 6,89 (д, J = 8,79, 2H); 4,57-4,53 (м, 1H); 2,32 (с, 3H); 1,25 (с, 3H); 1,23 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 378,1 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 378,193000 (вычислено); 378,194610 (найдено).

Пример 105. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(5-(2'-трифторметилфенил)пиримидин-2-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,45 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,09 (с, 2H); 8,69 (с, 2H); 7,96 (с, 1H); 7,93 (д, J = 8,06, 1H); 7,84-7,67 (м, 5H); 7,57 (д, J = 7,69, 1H); 7,10 (с, 1H); 2,32 (с, 3H) млн.д.; LRMS (ESI) 466,1 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS для C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O 466,163004 (вычислено); 466,161823 (найдено).

Пример 106. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(пиперидиносульфонил)фенил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,90 (с, 1H); 9,42 (с, 2H); 9,19 (с, 2H); 7,95 (м, 3H); 7,80 (м, 2H); 7,70 (м, 3H); 7,08 (с, 1H); 2,85 (м, 4H); 2,35 (с, 3H); 1,54 (м, 4H); 1,35 (уш. д, 2H) млн.д.; LRMS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 467,1; HRMS для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 467,186536 (вычислено); 467,185030 (найдено).

Пример 107. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(пиперидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,69 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,12 (с, 2H); 7,95 (с, 1H); 7,83 (м, 1H); 7,77-7,96 (м, 4H); 7,37 (д, J = 8,79, 2H); 7,04 (с, 1H); 3,31 (уш. д, 2H); 3,54 (уш. д, 2H); 2,34 (с, 3H); 1,60 (уш. д, 2H); 1,50 (уш. д, 4H) млн.д.; LRMS (ESI) 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 108 и 109. 1-(3-Амидино-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты (пример 108) и 1-(3-аминокарбонил-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (пример 109).

Часть А. Получение 2-фтор-5-аминобензонитрила.

К раствору 2-фтор-5-нитробензонитрила (2,0 г, 12 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляют хлорид олова (27,0 г, 120 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч при перемешивании, затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь распределяют между этилацетатом (150 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органическую фазу отделяют и промывают

водой (5 × 75 мл), рассолом (75 мл), сушат над сульфатом натрия (безв.), фильтруют и концентрируют, получая 2-фтор-5-аминобензонитрил (1,4 г) в виде чистого вещества.

Часть В. Получение 3-циано-4-фторфенилгидразин хлорид олова.

К раствору 2-фтор-5-аминобензонитрила (1,4 г, 10,3 ммоль) в HCl (конц., 15 мл) при 0°C по каплям добавляют раствор нитрита натрия (0,71 г, 10,3 ммоль) в холодной воде (3 мл). После добавления смесь перемешивают при 0°C 0,5 ч и по каплям добавляют раствор хлорида олова (6,95 г, 30,9 ммоль) в холодной воде (5 мл). Суспензию оставляют в холодильнике на ночь, твердый осадок отфильтровывают и промывают рассолом (20 мл), смесью петролейный эфир:эфир (2:1, 30 мл) и сушат на воздухе, получая 3-циано-4-фторфенилгидразин хлорид олова (2,5 г).

Часть С. Получение этил 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилата.

К смеси 3-циано-4-фторфенилгидразин хлорид олова (0,9 г, 2,65 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляют оксим. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Уксусную кислоту удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом (30 мл) и бикарбонатом натрия (25 мл). Органическую фазу отделяют и промывают водой (3 × 20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют; флэш-хроматография (этилацетат:гексан, 1:5) дает этил 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилат (0,7 г).

Часть Д. Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору дифениламина (167 мг, 0,55 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) с помощью шприца добавляют триметилалюминий (2,0М в гексане, 0,55 мл, 1,1 ммоль) при 0°C. Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 мин, после чего порциями добавляют раствор этил 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 45°C в атмосфере азота в течение ночи. Метиленхлорид удаляют, остаток гасят HCl (10%, 15 мл) и распределяют между этилацетатом (20 мл) и HCl, 10%, 15 мл). Органическую фазу отделяют, промывают HCl (10%, 3 × 10 мл) и водой (2 × 10 мл); сушат над сульфатом натрия; фильтруют и концентрируют, получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (150 мг) в виде чистого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (с, 1H); 8,17-8,14 (м, 1H); 7,75 (д, 1H); 7,72 (т, 1H); 7,66 (д, 2H); 7,60-7,46 (м, 5H); 7,31-7,28 (м, 2H); 6,78 (с, 1H);

3,67 (с, 1H); 2,41 (с, 3H); 1,03 (с, 9H) млн.д.; ESI m/z (отн.интенсивность) 554 (M+Na, 100).

Часть Е. Получение 1-(3-амидино-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола, соли трифторуксусной кислоты и 1-(3-карбоксамидо-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

1-(3-Циано-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламино-сульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (150 мг) растворяют в насыщенном HCl растворе безводного метанола (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем метанол упаривают. Остаток снова растворяют в метаноле (10 мл) и добавляют избыток карбоната аммония. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Метанол выпаривают и остаток очищают ВЭЖХ, получая 1-(3-амидино-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол в виде соли трифторуксусной кислоты (20 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,07-8,04 (м, 3H); 7,63 (д, 2H); 7,58 (д, 2H); 7,42-7,55 (м, 2H); 7,38 (д, 2H); 7,35 (д, 2H); 6,80 (с, 1H); 2,34 (с, 3H) млн.д.; ESI m/z (отн. интенсивность) 493 (M+H, 100) и 1-(3-аминокарбонил-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (10 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,59 (с, 1H); 7,99 (дд, 1H); 7,81 (уш, 1H); 7,72-7,67 (м, 2H), 7,63 (д, 2H); 7,60-7,49 (м, 4H); 7,38-7,26 (м, 4H); 7,21 (с, 2H); 6,90 (с, 1H); 2,29 (с, 3H). Масс-спектр высокого разрешения: вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H): 494,129829, найдено: 494,131923.

Пример 110. 1-Метил-3-(3-амидино)фенил-4-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Смесь этил 3-цианобензоил-ацетата (2,01 г) и N,N-диметилдиэтилацеталь (50 мл) нагревают и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Упаривание растворителя в вакууме приводит к получению густого вязкого масла красноватого цвета, которое снова растворяют в безводном метаноле (50 мл). К этому раствору по каплям добавляют N-метилгидразин (0,43 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрируют до вязкого масла, содержащего региоизомерную смесь пиразолов. Без дополнительной очистки смесь пиразолов, полученную выше (0,45 г, 1,79 ммоль), добавляют в дихлорметановый (50 мл) раствор 2'-трет-бутилсульфонамид-1-аминодифенила (0,54 г, 1,79 ммоль) и триметилалюминия (5,37 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем гасят разбавленной HCl (1N). Органические вещества экстрагируют

этилацетатом (2 × 50 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и упаривают, получая бесцветный остаток. Колоночная хроматография на силикагеле (дихлорметан: MeOH 9:1) приводит к получению региоизомерных смесей связанных пиразолов. Препаративная ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетонитрил:вода - градиентное элюирование) приводит к выделению чистого 1-метил-3-(3-циано)фенил-4-[(2'-трет-бутиламиносульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола в виде бесцветного масла (0,35 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (д, 1H); 8,01 (с, 1H); 7,83-7,65 (м, 4H); 7,60-7,41 (м, 6H); 7,27 (м, 2H); 3,78 (с, 3H); 3,63 (с, 1H); 1,00 (с, 9H) млн.д.; ESI масс-спектр 536 (M+Na, 45), 514 (M+H, 100).

Часть В. Продукт, полученный в части А, подвергают обработке последовательностью реакций получения амидина по методу Пиннера, как показано в примере 10, и после разделения препаративной ВЭЖХ и лиофилизации получают бесцветные кристаллы целевого соединения (0,15 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,90 (с, 1H); 9,37 (уш. с, 1,5 H); 9,29 (уш. с, 1,5 H); 8,24 (с, 1H); 8,00 (д, 1H); 7,90 (уш. с, 2H); 7,84 (д, 1H); 7,73 (м, 1H); 7,69-7,50 (м, 4H); 7,37-7,27 (м, 3H); 7,17 (уш. с, 1H); 3,98 (с, 3H) млн.д.; ESI масс-спектр m/z (отн. интенсивность) 475,3 (M+H, 100).

Пример 111. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4-(пиразол-4'-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 4-Иодопиразол (20 ммоль) обрабатывают Et<sub>3</sub>N (30 ммоль) и (Voc)<sub>2</sub>O в ТГФ (60 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, получая N-Voc-4-иодпиразол (5,88 г, 100%). N-Voc-4-иодпиразол в ТГФ (100 мл) подвергают взаимодействию с гексаметилдиоловом (20 ммоль) в присутствии Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (1,1 г, 1 ммоль) в атмосфере азота при 78°C в течение ночи. К этой смеси добавляют водный 10% KF и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем фильтруют через подушку целита. Фильтрат экстрагируют EtOAc. Этилацетатный слой промывают водой и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрование и концентрирование с последующей очисткой смеси колоночной хроматографией приводит к получению 3-триметилоловопиразол-производного (5 г, 75%) в виде твердого белого вещества.

Часть В. Продукт, полученный в части А (10 ммоль), обрабатывают 4-нитробромбензолом (10 ммоль) в присутствии Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,36 г, 0,3 ммоль) в атмосфере азота при 78°C в течение ночи, последующая обработка, как описано выше, приводит к получению 4-пиразоло-нитробензол-производного (0,95 г, 33%). Гидрирование (0,85 г, 2,94 ммоль) в MeOH (150 мл) в присутствии Pd (5% на C, 0,09 г) при комнатной температуре в течение 16 ч приводит к получению анилин-производного (0,76 г, 100%).

Часть С. Стандартное взаимодействие продукта, полученного в части В, с хлорангидридом пиразолкарбоновой кислоты при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч с  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл) приводит после обычной обработки и очистки к получению связанного амида пиразолбензонитрил-производного (255 мг, 55%), который подвергают обработке, следуя последовательности амидиновых реакций Пиннера, получая после очистки целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (148 мг, 70%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,93 (уш. с, 2H); 7,90-7,87 (м, 1H); 7,80 (тд,  $J = 7,4$  Гц,  $J = 1,2$  Гц, 2H), 7,70 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,60-7,54 (м, 2H); 6,93 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 2,38 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 167,92, 159,84, 151,36, 142,27, 139,28, 137,30, 131,43, 131,07, 130,51, 128,33, 126,99, 125,48, 122,48, 110,77, 13,29; ESMS:  $m/z$  386,3 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100); HRMS вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_1$  386,1729, найдено 386,1738.

Пример 112. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил)пиразол трифторацетат.

Часть А. Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)амино-5-бромпиридина и 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпиридина.

Гидрид натрия (1,27 г, 60%, 32 ммоль) добавляют к 2-амино-5-бромпиридину (5,0 г, 29 ммоль) в ТГФ (75 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Ледяную баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение 25 мин при комнатной температуре. Добавляют ди-трет-бутилкарбонат (6,94 г, 32 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения реакцию осторожно гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (5-7,5%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, затем 100%  $\text{CHCl}_3$ ), получая монозащищенный (2,85 г, 36%) и бис-защищенный (1,87 г, 17%) продукты.

$^1\text{H}$ -ЯМР (моно,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32(д, 1H,  $J = 2,2$ ), 8,13 (уш. с, 1H), 7,91 (д, 1H,  $J = 8,8$ ), 7,75 (дд, 1H,  $J = 8,8$ ,  $J' = 2,2$ ), 1,54 (с, 9H);

$^1\text{H}$ -ЯМР (бис,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,53 (д,  $J = 2,5$ ), 7,84 (дд, 1H,  $J = 8,5$ ,  $J' = 2,5$ ), 7,18 (д, 1H,  $J = 8,4$ ), 1,45 (с, 18 H).

Часть В. Получение 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилтиофенил)пиридина.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпиридин (1,87 г, 5,0 ммоль) растворяют в бензоле (120 мл). Добавляют 2-метилтиофенилбороновую кислоту (1,95 г, 11,5 ммоль), водный раствор карбоната натрия (12 мл, 2,0M, 24 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (80 мг, 0,25 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)пал-

ладия(II) (175 мг, 0,25 ммоль), полученную смесь продувают в вакууме и аргоном и затем кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$  и водой. Слои разделяют и органическую фазу промывают рассолом, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (10-20%  $\text{EtOAc}$ /гексаны), получая густое масло (1,82 г, 87,1%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,51 (д, 1H,  $J = 2,2$ ), 7,83 (дд, 1H,  $J = 8,1$ ,  $J' = 2,2$ ), 7,30 (м, 5H), 2,35 (с, 3H), 1,47 (с, 18 H).

Часть С. Получение 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиридина.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилтиофенил)пиридин (1,69 г, 4,1 ммоль) растворяют в  $\text{MeOH}$  (20 мл). В отдельном стакане приготавливают раствор Оксона (10 г) разбавлением в 49 мл воды. Часть этого раствора (14,5 мл, 4,8 ммоль) отбирают и доводят pH до 4 насыщенным раствором  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (4,0 мл). Эту смесь добавляют в реакционную смесь и перемешивают 22 ч при комнатной температуре. Образовавшуюся смесь разбавляют водой, экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (40-75%  $\text{EtOAc}$ /гексаны), получая сульфон (1,19 г, 65%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,48 (д, 1H,  $J=1,8$ ), 8,26 (дд, 1H,  $J=8,1$ ,  $J'=1,5$ ), 7,95 (дд, 1H,  $J=8,1$ ,  $J'=2,2$ ), 7,71 (тд, 1H,  $J=7,4$ ,  $J'=1,5$ ), 7,64 (тд, 1H,  $J=7,7$ ,  $J'=1,4$ ), 7,40 (дд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,4$ ), 7,36 (д, 1H,  $J=8,8$ ), 2,68 (с, 3H), 1,48 (с, 18 H).

Часть Д. Получение 2-амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиридин гидрохлорида.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиридин (1,18 г, 2,6 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбонил)амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиридин (1,62 г, 4,6 ммоль) суспендируют в смеси  $\text{HCl}$ /диоксан (30 мл, 4,0M) и перемешивают в течение 23 ч при комнатной температуре. Образовавшуюся смесь разбавляют  $\text{Et}_2\text{O}$  и фильтруют, получая твердое желтовато-коричневое вещество (2,27 г, 100%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMF}$ )  $\delta$ : 8,09 (м, 3H), 7,98 (д, 1H,  $J=1,8$ ), 7,90 (дд, 1H,  $J=9,1$ ,  $J'=2,2$ ), 7,75 (м, 2H), 7,45 (дд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,1$ ), 6,98 (д, 1H,  $J=9,1$ ), 3,04 (с, 3H).

Часть Е. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил)пиразола.

Оксалилхлорид (175 мкл, 2,0 ммоль) и ДМФ (2 капли) добавляют к 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоте (300 мг, 1,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и перемешивают в атмосфере аргона в течение 160 мин. Образовавшийся раствор упаривают и снова растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Добавляют 4-диметиламинопиридин (484 мг, 4,0 ммоль) и 2-амино-5-(2'-

метилсульфонилфенил)пиридин гидрохлорид (376 мг, 1,3 ммоль) и при комнатной температуре перемешивают несколько дней в атмосфере аргона. Реакционную смесь упаривают и хроматографируют на силикагеле (50-100% EtOAc/гексаны, затем 1% MeOH/EtOAc), получая целевой продукт (303 мг, 50%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,54 (с, 1H), 8,39 (д, 1H,  $J=2,2$ ), 8,25 (д, 2H,  $J=8,4$ ), 7,82 (м, 2H), 7,66 (м, 5H), 7,37 (дд, 1H,  $J=7,7$ ,  $J'=1,5$ ), 6,76 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Часть F. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил)пиразол трифторацетата.

1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил)пиразол (300 мг, 0,66 ммоль) растворяют в сухом  $\text{CHCl}_3$  (15 мл) и сухом MeOH (5 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . HCl (газообр.) генерируют добавлением  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (45 мл) к NaCl (200 г) в течение 90 мин и барботируют в реакционную смесь. Генератор HCl удаляют, реакционную смесь герметично закрывают и выдерживают в холодильнике ( $4^\circ\text{C}$ ) в течение ночи. Реакционную смесь упаривают и снова растворяют в сухом MeOH (10 мл). Добавляют карбонат аммония (316 мг, 3,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 20 ч при комнатной температуре и упаривают. Сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ на C-18 колонке с обращенной фазой (10-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ /0,0,5% ТФУ), получая белый порошок (161 мг, 42%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO}$ )  $\delta$ : 11,21 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 8,96 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (д, 1H,  $J=7,3$ ), 7,99 (д, 1H,  $J=8,5$ ), 7,92 (с, 1H), 7,73 (м, 6H), 7,42 (д, 1H,  $J=7,7$ ), 7,16 (с, 1H), 2,92 (с, H), 2,29 (с, 3H). HRMS вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 475,1552; найдено 465,1554.

Примеры 113, 114 и 115. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил)пиразол трифторацетат (пример 113), 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил)пиразол (пример 114) и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-([5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил)пиразол (пример 115).

Часть A. Получение 2-метилтиофенилбороновой кислоты.

2-Бромтиоанизол (29,0 г, 143 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (400 мл) и охлаждают до  $-75^\circ\text{C}$ .  $n\text{-BuLi}$  (62,0 мл, 2,5M раствор в гексане, 155 ммоль) добавляют в течение 50 мин. После перемешивания в течение 25 мин добавляют в течение 35 мин триизопропилборат (46 мл, 199 ммоль). Охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют 6M HCl (100 мл). Эту смесь перемешивают при комнатной температуре 5 ч и концентрируют

приблизительно до половины исходного объема. Концентрированный раствор распределяют между  $\text{Et}_2\text{O}$  и водой. Органический слой экстрагируют 2M NaOH, затем снова подкисляют 6M HCl и несколько раз экстрагируют в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Эти  $\text{Et}_2\text{O}$  сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают, получая твердый продукт бежевого цвета (20,4 г, 85%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,01 (дд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,4$ ), 7,53 (дд, 1H,  $J=7,7$ ,  $J'=1,1$ ), 7,43 (тд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,8$ ), 7,34 (тд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,5$ ), 6,22 (с, 2H), 2,50 (с, 3H).

Часть B. Получение 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпиридина.

Гидрид натрия (5,06 г, 60%, 127 ммоль) добавляют двумя порциями к 2-амино-5-бромпиридину (10,0 г, 57 ммоль) в сухом ТГФ (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (27,6 г, 126 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником 17 ч, осторожно гасят водой и концентрируют. Концентрированную смесь разбавляют EtOAc и экстрагируют водой. Объединенные органические слои объединяют, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (10-15%, EtOAc/гексаны), получая требуемый продукт (15,48 г, 72%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,78 (с, 2H), 1,47 (с, 18 H).

Часть C. Получение 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилтиофенил)пиримидина.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпиридин (2,00 г, 5,3 ммоль) растворяют в бензоле (130 мл). В полученный раствор добавляют 2-метилтиофенилбороновую кислоту (2,24 г, 13,3 ммоль), водный раствор карбоната натрия (13 мл, 2,0M, 26 ммоль), тетрабутиламонийбромид (86 мг, 0,26 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (190 мг, 0,27 ммоль), полученную смесь продувают в вакууме и аргоном и затем кипятят с обратным холодильником 17 ч. Охлажденную смесь разбавляют этилацетатом и водой. Слои разделяют, органические части сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (50% EtOAc/гексаны), упаривают и хроматографируют второй раз на силикагеле (30-50% EtOAc/гексаны), получая требуемый продукт (2,13 г, 96%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,81 (с, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,49 (с, 18H).

Часть D. Получение 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримидина.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилтиофенил)пиримидин (2,13 г, 5,1 ммоль) растворяют в MeOH (20 мл) и охлаждают до

0°C. В отдельном стакане приготавливают раствор Оксона (5,49 г) разбавлением в 27 мл воды. Часть раствора (17 мл, 5,6 ммоль) отбирают и рН доводят до 4,2 насыщенным раствором  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (4,7 мл). Эту смесь добавляют в реакционный раствор и перемешивают 23 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ . Органические части объединяют, промывают водой и рассолом, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (50-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны), получая указанный сульфен (1,28 г, 56%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,81 (с, 2H), 8,28 (дд, 1H,  $J=7,6$ ,  $J'=1,4$ ), 7,72 (м, 2H), 7,39 (дд, 1H,  $J'=1,4$ ), 2,76 (с, 3H), 1,50 (с, 18 H).

Часть Е. Получение 2-амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримидин гидрохлорида.

2-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримидин (1,28 г, 2,8 ммоль) суспендируют в смеси  $\text{HCl}$ /диоксан (10 мл, 4,0M) и перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Образовавшуюся смесь растирают с  $\text{Et}_2\text{O}$  и фильтруют, получая твердое белое вещество (722 мг, 95%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$  + несколько капель  $\text{MeOD}$ )  $\delta$ : 8,53 (с, 2H), 8,22 (дд, 1H,  $J=7,7$ ,  $J'=1,8$ ), 7,77 (м, 2H), 7,40 (дд, 1H,  $J=7,4$ ,  $J=1,5$ ), 2,94 (с, 3H).

Часть F. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразола.

Оксалилхлорид (175 мкл, 2,0 ммоль) и ДМФ (2 капли) добавляют к 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоте (300 мг, 1,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и перемешивают в атмосфере аргона в течение 120 мин. Полученный раствор упаривают и повторно растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). В полученный раствор добавляют 4-диметиламинопиридин (480 мг, 3,9 ммоль) и 2-амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримидин гидрохлорид (377 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 5 дней. Полученную реакционную смесь хроматографируют на силикагеле (2-5%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ), получая сырой продукт, который снова растворяют в  $\text{CHCl}_3$  и экстрагируют 1M  $\text{HCl}$ . Органические части сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают, получая прозрачный продукт (486 мг, 80%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,69 (с, 2H); 8,64 (с, 1H); 8,25 (дд, 1H,  $J=7,7$ ,  $J'=1,5$ ), 7,84 (м, 1H); 7,73 (м, 4H), 7,55 (т, 1H,  $J=7,6$ ), 7,35 (дд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,4$ ), 6,79 (с, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Часть G. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразол трифторацетата и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[[5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразола.

1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил]аминокарбо-

нил)пиразол (471 мг, 1,0 ммоль) растворяют в сухом  $\text{CHCl}_3$  (15 мл) и сухом  $\text{MeOH}$  (5 мл) и охлаждают до 0°C.  $\text{HCl}$  (газообр.) генерируют добавлением  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (45 мл) к  $\text{NaCl}$  (480 г) в течение 30 мин и барботируют в реакционную смесь. Генератор  $\text{HCl}$  удаляют, реакционную смесь герметично закрывают и помещают в холодильник (4°C) на 18 ч. Реакционную смесь упаривают и остаток повторно растворяют в сухом  $\text{MeOH}$  (15 мл). Добавляют карбонат аммония (487 мг, 5,1 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре и упаривают. Сырой продукт растворяют/суспендируют в смеси  $\text{MeCN}$ , воды, ТФУ, ДМСО и  $\text{MeOH}$ . Растворимую часть очищают препаративной ВЭЖХ на колонке C-18 с обращенной фазой (10-70%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0,05\%$  ТФУ), получая целевой амидин в виде соли трифторуксусной кислоты (0,31 г, 51%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 11,38 (с, 1H), 9,39 (с, 2H), 9,00 (с, 2H), 8,67 (с, 2H), 8,10 (дд, 1H,  $J=8,1$ ,  $J'=1,5$ ), 7,92 (м, 1H), 7,74 (м, 5H), 7,49 (дд, 1H,  $J=7,3$ ,  $J'=1,1$ ), 7,06 (с, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,29 (с, 3H). HRMS вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ : 476,1505; найдено 476,1529.

Второй продукт выделяют препаративной ВЭЖХ и объединяют с нерастворимым продуктом из вышеописанной стадии для очистки на силикагеле (10%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ). Полученный амин суспендируют в толуоле и фильтруют. Твердое белое вещество, полученное таким образом, представляет собой целевой амид (52 мг, 11%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 11,33 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,08 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,48 (м, 4H), 6,95 (с, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). HRMS вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 477,1345; найдено 477,1350.

Пример 116. 1-(3-(N-аминоамидино)фенил)-3-метил-5-[[2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил]аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-[[2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил]аминокарбонил]пиразол (150 мг) растворяют в безводном  $\text{CH}_3\text{OH}$  и охлаждают до 0°C. Безводный  $\text{HCl}$  барботируют в реакционную смесь в течение 15 мин. Полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры в течение 18 ч. Смесь концентрируют в вакууме. LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 489  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1$ . 50 мг растворяют в 10 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Добавляют гидразин (0,10 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Очистку проводят ВЭЖХ, получая 2,5 мг (98% чистоты). HRMS для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  вычислено 490,162947, найдено 490,164868.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02 (с, 9H), 2,38 (с, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,305 (д, 1H,  $J = 7,69$  Гц), 7,53

(т, 1H, 7,69 Гц), 6,64-7,85 (м, 7H), 8,085 (д, 1H, J = 8,06 Гц).

Пример 117. 1-(3-(N-аминоамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

3-[4-(2-(N-бутиламиносульфонил)фенил)аминофенил-3-метил-5-карбоксопиразол]цианофенил (1,0 г) растворяют в безводном  $\text{CH}_3\text{OH}$  и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Безводный  $\text{HCl}$  барботируют в реакционную смесь в течение 15 мин. Полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры в течение 18 ч. Смесь концентрируют в вакууме. LRMS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 489  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1$ . 300 мг растворяют в 10 мл безводного  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Добавляют гидразин (0,023 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Очистку проводят ВЭЖХ, получая 23 мг (98% чистоты ВЭЖХ). HRMS для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> вычислено 546,228735, найдено 546,228088.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,38 (с, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,31 (д, 1H, J = 7,33 Гц), 7,495 (д, 2H, J = 7,33 Гц), 7,59-7,86 (м, 7H), 8,08 (д, 1H, J = 7,69 Гц).

Пример 118. 1-(3-(N-метил-N-гидроксиамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

3-[4-(2-(трет-бутиламиносульфонил)фенил)аминофенил-3-метил-5-карбоксопиразол]цианофенил (300 мг) растворяют/суспендируют в 25 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Добавляют триэтиламин (0,098 мл) с N,N-метилгидроксиамин гидрохлоридом (0,048 г). Реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Очистку выполняют на силикагеле, используя 10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента, получая 360 мг. HRMS для  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> вычислено 561,228401, найдено 561,22987.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02 (с, 9H), 2,38 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,62 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,305 (д, 1H, J = 7,69 Гц), 7,42 (д, 2H, J = 8,79 Гц), 3,53 (т, 1H, J = 8,06 Гц), 7,60 (т, 1H, J = 7,32 Гц), 7,65 (д, 2H, J = 8,06 Гц), 7,70-7,78 (м, 4H), 8,085 (д, 1H, J = 7,69 Гц).

Пример 119. 1-(3-(N-метиламидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-(N-Метил-N-гидроксиамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-н-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (300 мг) растворяют в уксусной кислоте (25 мл). Добавляют трифторуксусный ангидрид (0,106 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 35 мин. Добавляют 10% Pd/C (300 мг) и реакционную емкость помещают на вибратор Парра (50 psi  $\text{H}_2$  (344,74

кПа)) на 17 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют в вакууме. Очистку проводят ВЭЖХ, получая 33 мг (97% чистоты ВЭЖХ). HRMS для  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> вычислено 545,233486, найдено 545,233079;

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02 (с, 9H), 2,38 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,30 (д, 1H, J = 7,33 Гц), 7,425 (д, 2H, J = 8,42 Гц), 7,50 (т, J = 7,69 Гц), 7,57-7,64 (м, 3H), 7,685 (д, 1H, J = 7,32 Гц), 7,73-7,77 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,085 (д, 1H, J = 7,70 Гц).

Пример 120. 1-(3-(N-метиламидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3'-(N-Метил-N-гидроксиамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-н-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (347 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте (10 мл) и перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме (346 мг). LRMS для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 505. Этот продукт (346 г) растворяют в уксусной кислоте (100 мл). Добавляют трифторуксусный ангидрид (0,116 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 35 мин. Добавляют 10% Pd/C (300 мг) и реакционную смесь помещают на вибратор Парра (50 psi  $\text{H}_2$  (344,74 кПа)) на 18 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют в вакууме. Очистку проводят ВЭЖХ, получая 80 мг (98% чистоты в соответствии с ВЭЖХ). HRMS для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> вычислено 489,172971, найдено 489,172971.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,38 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,31 (д, 1H, J = 7,33 Гц), 7,395 (д, 2H, J = 8,79 Гц), 7,51 (т, 1H, J = 7,32 Гц), 7,57-7,68 (м, 6H), 8,085 (д, 1H, J = 7,47 Гц).

Пример 121. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил}тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше (пример 24).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 8,40-6,95 (м, 11H), 9,25 (с, 1H); 9,50 (с, 1H); 11,55 (с, 1H). MS (ESI) 464,17 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 122. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфонилафенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил}тетразол.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций Пиннера с последующим гидролизом и стандартной очисткой, описанной выше.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 8,40-7,39 (м, 11H); 11,55 (с, 1H). MS (ESI) 465,11 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 123. 1-(3-Амидинофенил)-5-{{5-(2'-трифторметилфен-1-ил)пиридин-2-ил}аминокарбонил}тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 8,40-7,49 (м, 11H), 9,25 (с, 1H); 9,5 (с, 1H); 11,60 (с, 1H); MS (ESI) 453,20 (M+H)+.

Пример 124. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-бромфен-1-ил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 8,20-7,55 (м, 8H); 9,20 (с, 1H); 9,5 (с, 1H); 11,55 (с, 1H); MS (ESI) 386,03 (M+H)+.

Пример 125. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-{{5-(2'-трифторметилфен-1-ил)пиридин-2-ил}аминокарбонил}тетразол.

Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций по методу Пиннера, с последующим гидролизом и стандартной методике очистки, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ: 8,40-7,50 (м, 11H); 11,60 (с, 1H). MS (ESI) 454,12 (M+H)+.

Пример 126. 5-(3-Амидинофенил)-1-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение N-(4-бромфенилметил)-3-цианобензамида.

4-Бромбензиламин HCl (3,36 г, 15,1 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Добавляют триэтиламин (8,4 мл, 60 ммоль), затем 3-цианобензилхлорид (2,50 г, 15,1 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин. Разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой и рассолом. Раствор в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, получая 3,5 г требуемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,60 (д, 2H); 7,0 (с, 1H); 7,20-8,20 (м, 8H). MS (DCI-NH<sub>3</sub>) 315 (M+H)+.

Часть В. Получение 1-(4-Бромфенилметил)-5-(3-цианофенил)тетразола.

Вещество, полученное в части А (3,2 г, 10 ммоль), растворяют в CH<sub>3</sub>CN (100 мл) и добавляют NaN<sub>3</sub> (0,7 г, 10 ммоль). Смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют трифторуксусный ангидрид (1,7 мл, 10 ммоль). Затем ледяную баню удаляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и хроматографируют на

силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 2,0 г требуемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,60 (с, 2H); 7,05-7,90 (м, 8H). MS (NH<sub>3</sub>-Cl) 340, 342 (M+H)+.

Часть С. Получение 5-(3-цианофенил)-1-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразола.

Продукт, полученный в части В (0,36 г, 106 ммоль), и 2-трифторметилфенилбороновую кислоту (0,24 г, 1,26 ммоль) растворяют в бензоле (30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре и барботируют N<sub>2</sub> в течение 30 мин. Затем добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл 2М раствора, 4 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (50 мг, 0,15 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (200 мг, 0,17 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 ч. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и хроматографируют на силикагеле (элюирование CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 0,41 г требуемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,70 (с, 2H); 7,10-7,85 (м, 12H). MS (NH<sub>3</sub>-Cl) 406,1 (M+H)+.

Часть D. Получение соли трифторуксусной кислоты 5-(3-амидинофенил)-1-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразола.

Вещество, полученное в части С, растворяют в 10 мл безводного CHCl<sub>3</sub> и 10 мл безводного CH<sub>3</sub>OH. Смесь охлаждают на ледяной бане и барботируют газообразный HCl до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь герметично закрывают и выдерживают при 0°C в течение 12 ч. Растворитель удаляют и твердое вещество сушат в вакууме. Полученное твердое вещество снова растворяют в 20 мл безводного CH<sub>3</sub>OH и добавляют ацетат аммония (0,77 г, 10 экв.). Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Растворитель удаляют. Твердый остаток растворяют в смеси CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ТФУ и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 150,0 мг целевого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 5,95 (с, 1H); 7,19-8,20 (м, 12H); 9,35 (с, 1H); 9,50 (с, 1H). (ESI) 423,17 (M+H)+.

Пример 127. 1-[(3-Амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфенил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

К раствору этил 3-метилпиразол-5-карбоксилата (2,0 г, 13,0 ммоль) в 50 мл диметилформамида добавляют 3-цианобензилбромид (2,54 г, 13,0 ммоль) и иодид калия (6,46 г, 38,9 ммоль).

Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным

раствором тиосульфата натрия (2 раза) и рассолом (2 раза), сушат ( $MgSO_4$ ) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование смесью гексаны/этилацетат 1:1), получая 2,5 г (71%) целевого соединения. MS (ESI) 270 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

К раствору этил 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата (2,37 г, 8,80 ммоль) в 20 мл метанола и 20 мл воды добавляют гидроксид натрия (0,70 г, 17,6 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесью подкисляют 10% водной HCl, разбавляют этилацетатом, промывают рассолом (2 раза), сушат ( $MgSO_4$ ) и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединения (1,9 г, 90%), которое используют без очистки. MS (ESI) 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата (1,80 г, 7,46 ммоль) в 20 мл диметилформамида добавляют (2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин (2,50 г, 8,21 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP реагент, 4,95 г, 11,19 ммоль) и триэтиламин (1,13 г, 11,19 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и затем разбавляют ее этилацетатом, промывают рассолом (4 раза), сушат ( $MgSO_4$ ) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование смесью гексаны/этилацетат, 1:1), получая 1,9 г (49%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) 528 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть D. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[(3-амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(3-цианофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (1,77 г, 3,35 ммоль) в 40 мл этилацетата добавляют безводный метанол (1,36 мл, 33,5 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C. Затем безводный HCl барботируют через раствор в течение 15 мин. Раствор герметично закрывают и оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток сушат под высоким вакуумом в течение 1 ч. Затем остаток растворяют в 100 мл безводного метанола. Добавляют карбонат аммония (1,93 г, 20,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляют в вакууме и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18,

элюирование градиентом  $H_2O/CH_3CN$  с 0,5% ТФУ), получая целевое соединение в виде белого порошка. MS (ESI) 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 128. 1-[(4-Амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[(4-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

Этил 3-метилпиразол-5-карбоксилат (2,50 г, 16,21 ммоль) подвергают взаимодействию с 4-цианобензилбромидом (3,18 г, 16,21 ммоль) и иодидом калия (8,07 г, 48,65 ммоль), получая 3,1 г (70%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI) 270 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Получение 5-карбокси-1-[(4-цианофенил)метил]-3-метилпиразола.

Этил 1-[(4-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилат (2,96 г, 10,99 ммоль) превращают в 2,4 г (91%) указанного в заголовке соединения, следуя методике, описанной ранее; MS (ESI) 242 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. Получение 1-[(4-цианофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

5-Карбокси-1-[(4-цианофенил)метил]-3-метилпиразол-5-карбоксилат (2,29 г, 9,49 ммоль) превращают в 2,0 г (40%) целевого соединения, следуя методике, описанной выше; MS (ESI) 528 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть D. Получение 1-[(4-амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола, соли трифторуксусной кислоты.

1-[(4-Цианофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (0,78 г, 1,47 ммоль) превращают в целевое соединение, следуя методам, описанным выше; MS (ESI) 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 129. 1-(3-Амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 3-Фторбензонитрил (4,84 г, 40 ммоль) нагревают с имидазолом (2,72 г, 40 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  в ДМФ до 100°C и выдерживают при этой температуре в течение 8 ч, получая с количественным выходом связанный продукт в виде твердого белого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ: 7,89 (с, 1H), 7,70 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,30 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H); LRMS: 170 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, полученный в части А (1,52 г, 9 ммоль) медленно обрабатывают n-BuLi (1,6M, 6,3 мл) в ТГФ (60 мл) при -78°C в течение 40 мин и затем реакцию медленно гасят хлорметилформиатом (942 мг, 10 ммоль) при этой же температуре. Полученную смесь перемешивают при -78°C и нагревают до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем выливают в воду и этилацетат. Органический слой отделя-

ют, промывают водой, рассолом и сушат над  $MgSO_4$ . После удаления этилацетата остаток очищают колоночной хроматографией (этилацетат:метилхлорид, 1:1), получая сложное 2-имидазолилфенилэтилэфирное производное (1,33 г, 65%) в виде твердого белого вещества.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,77 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,20 (с, 1H); LRMS: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть С. К раствору 4-[(*o*-SO<sub>2</sub>tBu)фенил]анилина (304 мг, 1 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) при перемешивании медленно добавляют триметилалюминий (2М раствор в гексане, 1 мл) при 0°C и полученную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 15 мин. По каплям добавляют продукт из части В в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь гасят водой, разбавляют этилацетатом и фильтруют через целит. Органический слой отделяют, промывают водой, рассолом и сушат над сульфатом магния. После удаления этилацетата остаток очищают колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси этилацетат:метилхлорид (1:1), получая связанный продукт (260 мг, 52%) в виде твердого белого вещества.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9,41 (с, 1H), 8,15 (дд,  $J=7,7$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=7,3$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,74-7,57 (м, 6H), 7,55 (тд,  $J=7,7$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,49 (дд,  $J=8,8$  Гц,  $J=1,8$  Гц, 2H), 7,29 (дд,  $J=8,1$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 3,64 (с, 1H), 0,99 (с, 9H); LRMS: 500,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть D. Стандартным методом получения амидина по Пиннеру и методом очистки получают целевой продукт (120 мг, 50%).

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8,08 (дд,  $J=7,7$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J=8,4$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,74 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,58 (дд,  $J=7,3$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,30 (дд,  $J=7,3$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H); ESMS: 461 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 130. 1-(3-Амидинофенил)-4-метил-2-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол.

Этил 1-(3-цианофенил)-4-метилимидазол-2-карбоксилат получают, следуя стандартному взаимодействию, описанному выше. Указанное взаимодействие проводят в стандартных условиях реакции Вейнреба (триметилалюминий) и продукт подвергают обработке по методу получения амидина Пиннера с последующей очисткой обычными методами, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8,09 (дд,  $J=8,1$  Гц,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,89 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,72 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,57 (дд,  $J=7,7$  Гц,

$J=1,5$  Гц, 1H), 7,50 (тд,  $J=7,7$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,30 (дд,  $J=7,7$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 2,33 (с, 3H);

$^{13}C$ -ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 167,73, 158,04, 143,04, 141,49, 140,47, 139,62, 138,64, 137,53, 133,65, 133,45, 132,93, 132,76, 132,35, 131,25, 130,55, 129,09, 128,74, 128,63, 126,69, 120,87, 13,27; ESMS:  $m/z$  475,19 (M+H, 100); HRMS: вычислено для  $C_{24}H_{23}N_6O_3S_1$  475,1552, найдено 475,1548.

Пример 131. 1-(3-Амидинофенил)-5-хлор-4-метил-2-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол.

Хлорированием этил 1-(3-цианофенил)-4-метилимидазол-2-карбоксилата с NCS в кипящем при температуре дефлегмации четыреххлористом углеводе получают 5-хлоримидазол-производное, которое затем подвергают обработке по методу получения амидина Пиннера с последующей очисткой обычными методами, получая целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (145 мг, 34,8%).

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8,07 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,29 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H);

$^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 167,63, 157,41, 143,05, 141,47, 139,26, 138,46, 138,32, 137,59, 135,51, 134,27, 133,63, 132,91, 131,48, 131,22, 130,84, 129,98, 128,74, 128,61, 128,43, 120,98, 12,22; ESMS:  $m/z$  509,1 (M+H, 100); HRMS: вычислено для  $C_{24}H_{22}Cl_1N_6O_3S_1$  509,1163, найдено 509,1172.

Пример 132. 5-(3-Амидинофенил)-2-метил-4-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол.

Часть А. Этил 2-метил-4-(3'-циано)фенил-5-карбоксилат получают путем взаимодействия этил 2-бром-(3-циано)бензоилацетата и ацетата аммония в уксусной кислоты с 20% выходом.

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 10,03 (уш. с, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 8,17 (уш. д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,30 (кв., 2H), 2,50 (с, 3H), 1,30 (т, 3H) млн.д.; Масс-спектр ( $NH_3$ -CI) 272 (M+H, 100).

Часть В. Сочетанием Вейнреба продукта из части А с 2'-трет-бутиламиносульфонила-1-аминодифенилом и триметилалюминием получают целевой связанный продукт, который после обработки по стандартной методике получения амидина по Пиннеру и очистки обычными методами приводит к получению целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.

$^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8,29 (с, 1H), 8,10 (дд,  $J=7,9$  Гц,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,70 (уш. с, 2H), 7,61 (тд,  $J=7,6$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,52 (дт,  $J=7,6$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,33 (дд,  $J=7,6$  Гц,  $J=1,2$  Гц, 1H), 2,53 (уш. с,

3H); ESMS:  $m/z$  475,1 (M+H, 100) для  $C_{24}H_{22}N_6O_3S_1$ .

Примеры 133 и 134. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение N-(4-нитрофенил)бензимидазола.

Приготавливают суспензию 1,26 г 4-бромнитробензола и 0,74 г бензимидазола в 50 мл безводного диметилформамида. В реакционную смесь добавляют 0,94 г карбоната калия. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и 3 раза экстрагируют этилацетатом порциями по 50 мл. Экстракты объединяют и сушат. Фильтрование и концентрирование образовавшихся органических компонентов в вакууме приводит к получению сырого продукта. LRMS ( $NH_3$ -CI): 240 (M+H, 100).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,50 (д, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (комплекс, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,63 (комплекс, 1H), 7,42 (комплекс, 2H).

Часть В. Получение N-(4-аминофенил)бензимидазола.

Получают суспензию 0,6 г сырого N-(4-нитрофенил)бензимидазола и каталитического количества 10% палладия на углеводе в 20 мл метанола. Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь пропускают через целит (1") и концентрируют фильтрат в вакууме, получая сырой продукт. LRMS ( $NH_3$ -CI): 210 (M+H, 100).

$^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 9,25 (с, 1H), 7,83 (комплекс, 1H), 7,60 (комплекс, 1H), 7,47 (комплекс, 2H), 7,35 (д, 2H), 6,80 (д, 2H).

Часть С. Получение N-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразола.

К 0,16 г N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты и 25 мл дихлорметана добавляют 0,07 мл оксалилхлорида и 2 капли ДМФ. Реакция протекает в течение ночи. Концентрирование реакционной смеси и выдерживание под высоким вакуумом приводит к получению хлорангидрида кислоты, который затем подвергают взаимодействию с продуктом части В в стандартных условиях, получая неочищенный N-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол. LRMS (ESI): 419 (M+H, 20), 210 (M+2H)<sup>++</sup>.

Часть Д. Получение N-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части С, в бензамидин через этилимидат, после стандартной очистки ВЭЖХ из 0,24 г сырого бензонитрила получают 0,02 г бензамидина, бис-ТФУ соль. LRMS (ES+):

436,21 (M+H), HRMS (FAB): Вычислено: 436,188584 Масс: 436,191317 и 0,003 г бензамидина LRMS (ES+): 437 (M+H), 459 (M+Na), HRMS ( $NH_3$ -CI): вычислено: 437,172599 Масс: 437,173670.

$^1H$ -ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 300 МГц)  $\delta$ : 10,76 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,02 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,76 (комплекс 3H), 7,64 (комплекс, 4H), 7,32 (комплекс, 2H), 7,05 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).

Примеры 135 и 136. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(2-метилимидазолил)фенил)аминокарбонил]пиразол и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-(2-метилимидазолил)фенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение N-(4-нитрофенил)-2-метилимидазола.

2-Метилимидазол (1,04 г) обрабатывают 0,56 г 60% гидрида натрия в масляной дисперсии с 60 мл ДМФ с охлаждением. Спустя 0,33 ч тремя порциями в течение 0,5 ч добавляют 4-бромнитробензол. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь разбавляют 100 мл 1,0М раствора HCl и три раза экстрагируют этилацетатом порциями по 30 мл. Экстракты объединяют и сушат над сульфатом магния. Полученные органические компоненты концентрируют в вакууме. Очищают сырой материал стандартными хроматографическими методами, получая очищенный продукт в виде твердого кристаллического вещества. LRMS ( $NH_3$ -CI): 204 (M+H, 100).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,40 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 2,43 (с, 3H).

Часть В. Получение 1-(4-аминофенил)-2-метилимидазола.

N-(4-Нитрофенил)-2-метилимидазол (0,47 г) обрабатывают каталитическим количеством 10% палладия на углеводе в 15 мл метанола. Смесь помещают в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и затем пропускают через подушку целита размером 1". Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. LRMS ( $NH_3$ -CI): 174 (M+H, 100).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,05 (д, 1H), 6,97 (д, 2H), 6,77 (д, 1H), 6,60 (д, 2H), 5,34 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).

Часть С. Получение N-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(2-метилимидазолил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

К 0,24 г N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты и 20 мл дихлорметана добавляют 0,14 мл оксалилхлорида и 2 капли ДМФ. Реакция протекает в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и выдерживают в высоком вакууме, получая сырой хлорангидрид кислоты, который затем подвергают взаимодействию с продуктом части В в стандартных условиях с получением указанного в

заголовке соединения, которое выделяют в виде гидрохлоридной соли. LRMS (ESI): 383 (M+H, 100).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,90 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,10 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Часть D. Получение 1-(3-(амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-2-метилимидазолил]фенил]аминокарбонил)пиразола и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[[4'-2-метилимидазолил]фенил]аминокарбонил)пиразола.

N-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-2-метилимидазолилфенил)аминокарбонил)пиразол превращают в соответствующий бензамидин по синтезу амидирования Пиннера с последующей обработкой имидата карбонатом аммония. Сырую смесь затем очищают стандартной ВЭЖХ, получая после лиофилизации бензамидин в виде твердого белого вещества; LRMS (ES+): 400 (M+H, 100); HRMS: вычислено: 400,188584, найдено 400,188113.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,87 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,30 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,80 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,05 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). Соответствующий бензамид выделяют в виде побочного продукта в процессе очистки. LRMS (ES+): 401 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено 401,172599, найдено 410,170225.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,77 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,50 (комплекс, 3H), 7,36 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).

Пример 137. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-(1,2,4-триазол-2-ил)фенил]аминокарбонил]пиразол.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-((4'-(1,2,4-триазолил)фенил)аминокарбонил)пиразол.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным способом и подвергают взаимодействию с 0,18 г коммерчески доступного 4-(1-N-1,2,4-триазол)анилина, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-(1,2,4-триазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразол. Сырой продукт перекристаллизовывают из смеси метиленахлорид:метанол (2:1) и получают продукт в виде твердого белого вещества. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 370 (M+H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,57 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (комплекс, 6H), 7,65 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((4'-(1,2,4-триазолил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части А, в бензамидин через

этилимидат из 0,13 г бензонитрила получают после стандартной очистки ВЭЖХ бензамидин, бис-ТФУ соль. LRMS (ES+): 387 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено 387,168182; найдено: 387,166790.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,70 (с, 1H), 9,39 (с, 2H), 9,20 (д, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (м, 5 H), 7,70 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 2,31 (с, 3H).

Пример 138. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным методом и подвергают взаимодействию с 0,19 г коммерчески доступного 4-циклогексиланилина, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразол. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 385 (M+H), 402 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 10,40 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,71 (комплекс, 5H), 1,13 (комплекс, 5H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части А, в бензамидин через этилимидат из сырого бензонитрила получают бензамидин, ТФУ соль. Сырой продукт очищают стандартной очисткой ВЭЖХ. LRMS (ES+): 402 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 402,229386, найдено: 402, 227504.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,30 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 9,07 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 6,93 (с, 1H), 3,31 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,71 (комплекс, 5H), 1,32 (комплекс, 5H).

Пример 139. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[1,1']-дифен-4-иламинокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[[1,1']-дифен-4-иламинокарбонил]пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным способом и подвергают взаимодействию с 0,19 г коммерчески доступного 4-аминодифенила, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[[1,1']-дифен-4-иламинокарбонил]пиразол. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 379 (M+H), 396 (M+NH<sub>4</sub>) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 396,182436, найдено: 396,181736.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,57 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (комплекс, 6H), 7,65 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[1,1'-дифен-4-иламинокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части В, в бензамидин через этилимидаат из сырого бензонитрила получают бензамидин, ТФУ соль. Сырой продукт очищают стандартной очисткой ВЭЖХ. LRMS (ES<sup>+</sup>): 396 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 396,181736, найдено: 396,182436;

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 10,60 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 8,99 (с, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,80 (комплекс, 5H), 7,61 (м, 4H), 7,41 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

Пример 140. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-((4'-морфолинофенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-((4'-морфолинофенил)аминокарбонил)пиразол.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным методом из пиразолкарбоновой кислоты и подвергают взаимодействию с 0,26 г коммерчески доступного 4-морфолиноанилина, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-морфолинофенил)аминокарбонил)пиразол. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 388 (M+H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ: 10,30 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,62 (т, 6H), 7,49 (д, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,87 (д, 2H), 3,69 (т, 4H), 3,02 (т, 4H), 2,25 (с, 3H).

Часть В. Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части А, в бензамидин через этилимидаат из сырого бензонитрила получают бензамидин, бис-ТФУ соль. Сырой продукт очищают стандартной очисткой ВЭЖХ. LRMS (ES<sup>+</sup>): 405 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 405,203899, найдено: 405,201545.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,38 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,12 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,49 (д, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,90 (д, 2H), 3,80 (т, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,29 (с, 3H).

Пример 141. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-((2-трифторметил)тетразол-1-ил)фенил]аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 4-(2-трифторметил)тетразолил)нитробензола.

3,0 г коммерчески доступного 4-нитроанилина трифторметил ацетируют в присутствии трифторуксусного ангидрида, получая сырой N-трифторацетил-4-нитроанилин. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 252 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 11,75 (с, 1H), 8,28 (д, 2H), 7,92 (д, 2H). Полученный продукт затем обрабатывают трифенилфосфином в четыреххлористом углеводе, получая хлоримин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 8,35 (д, 2H), 7,15 (д, 2H). Сырой хлоримин циклизуют в 4-(2-трифторметилтетразол)нитробензол азидом натрия в ацетонитриле.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 8,54 (д, 2H), 7,80 (д, 2H). Сырой 2-трифторметилтетразол-анилин растирают с получением полусырого продукта, который каталитически восстанавливают в анилин с 10% палладием на углеводе. LRMS (NH<sub>4</sub>-Cl): 230 (M+H), 247 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 7,256 (д, 2H), 6,65 (д, 2H).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[[4'-((2-трифторметил)тетразолил)фенил]аминокарбонил]пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным методом из пиразолкарбоновой кислоты и подвергают взаимодействию с 0,49 г 4-(2-трифторметилтетразол)анилина, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-2-трифторметилтетразол)-1-илфенил)аминокарбонил)пиразол. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 439 (M+H), 461 (M+Na<sup>+</sup>), 877 (2 M+H), 899 (2M + Na).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,87 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,84 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,63 (т, 1H), 7,02 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-((2-трифторметил)тетразолил)фенил]аминокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части В, в бензамидин через этилимидаат из сырого бензонитрила получают после стандартной очистки ВЭЖХ бензамидин, ТФУ соль. LRMS (ES<sup>+</sup>): 456 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено 456,150816; найдено: 456,150428.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,92 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,18 (с, 2H), 7,90 (комплекс, 3H), 7,78 (м, 2H), 7,67 (комплекс, 3H), 7,08 (с, 1H), 2,32 (с, 3H).

Пример 142. 1-(3-Аминометилфенил)-3-метил-5-[[4'-((2-трифторметил)тетразол-1-ил)фенил]аминокарбонил]пиразол.

0,06 г 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-2-трифторметилтетразолил)фенил)аминокарбонил)пиразола подвергают взаимодействию с 10% палладием на углеводе в смеси ТФУ/метанол в атмосфере водорода. Спустя несколько часов реакционную смесь фильтруют через подушку целита (1 дюйм). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают стандартной ВЭЖХ, получая целевое соединение. LRMS (NH<sub>4</sub>-Cl): 443 (M+H) HRMS (NH<sub>4</sub>-Cl): вычислено: 443,155567, получено 443,155567.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,90 (с, 1H), 8,20 (уш. с, 2H), 7,90 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (комплекс, 3H), 6,97 (с, 1H), 4,09 (м, 2H), 2,29 (с, 3H).

Пример 143. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-(N,N-диметиламино)карбониламино)фенил]аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 4-((N,N-диметиламино)карбониламино)-1-нитробензола.

1,56 г 4-нитроанилина обрабатывают 0,50 г гидрида натрия в 60% масляной дисперсии в ДМФ при 0°C. Спустя 20 мин по каплям добавляют 1,04 мл N,N-диметилкарбамилхлорида. Смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 150 мл ледяной воды и оставляют на 1 ч. Осадок выделяют фильтрацией в вакууме. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 210 (M+H), 227 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 8,97 (с, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,70 (д, 2H), 2,91 (с, 6H).

Часть В. Получение 1-амино-4-((N,N-диметиламино)карбониламино)бензола.

1,66 г 4-N,N-диметилмочевина-нитробензола обрабатывают каталитическим количеством 10% палладия на углеводе в метаноле и помещают в атмосферу водорода с давлением 35 psi = 241,33 кПа на 1 ч. Раствор пропускают через подушку целита (1 дюйм) и фильтрат концентрируют в высоком вакууме, получая твердое вещество. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 180 (M+H).

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-((N,N-диметиламино)карбонил-амино)фен-1'-ил)аминокарбонил]пиразола.

0,37 г 4-N,N-диметилмочевинаанилина подвергают взаимодействию с 0,46 г хлорангидрида N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты по стандартному DMAP сочетанию в дихлорметане. Несколько капель ДМФ добавляют для катализа реакции. Хлорангидрид N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-илкарбоновой кислоты получают по описанной выше методике. Требуемый продукт очищают стандартными методами очистки. LRMS (ES+): 389 (M+H), 411 (M+Na), 777 (2M + H), 799 (2M + Na).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,37 (д, 2H), 6,91 (с, 1H), 2,88 (с, 6H), 2,29 (с, 3H).

Часть Д. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-((N,N-диметиламино)карбонил-амино)фен-1'-ил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части С, в бензамидин через этилимидат из бензонитрила получают после стандартной очистки ВЭЖХ бензамидин, ТФУ соль. LRMS (ES+): 406 (M+H), 811 (H+-димер) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено 406,199148; найдено: 406,198887.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,37 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,02 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,38 (д, 2H), 6,95 (с, 1H), 2,87 (с, 6H), 2,29 (с, 3H).

Примеры 144 и 145. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-((N,N-диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразол (пример 144) и 1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-N,N-

диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразол (пример 145).

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-((N,N-диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным методом и подвергают взаимодействию с 0,24 г коммерчески доступного N,N-диэтил-1,4-фенилендиамин, используя стандартное DMAP сочетание, получая 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-N,N-диэтиламиноанилин)аминокарбонил]пиразол. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 374 (M+H), 747 (2 M+H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,16 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,37 (д, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,59 (д, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,02 (т, 6H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-((N,N-диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части В, в бензамидин через этилимидат из 0,24 г бензонитрила получают после очистки ВЭЖХ бензамидин, ТФУ соль (0,256 г); LRMS (ES+): 391 (M+H), HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено 391,224635; найдено: 391,224109; в процессе очистки ВЭЖХ выделяют также 0,017 г бензамида. LRMS (ESI+): 392 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 392,208650; найдено: 392,207700.

Примеры 146 и 147. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-((1-тетразолил)фенил)аминокарбонил]пиразол (пример 146) и 1-(2-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-((1-тетразолил)фенил)аминокарбонил)пиразол (пример 147).

Часть А. Получение 4-N-формиламино-нитробензола.

0,69 г 4-Аминонитробензола обрабатывают муравьиным ангидридом уксусной кислоты в ТГФ при 0°C. Затем реакционную смесь нагревают до 55°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Концентрируют смесь при пониженном давлении и выдерживают остаток под высоким вакуумом, получая сырой продукт. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 184 (M+NH<sub>4</sub>).

Часть В. Получение 4-(1-тетразолил)нитробензола.

Приготавливают раствор указанного выше соединения, 2,63 г трифенилфосфина, 1,15 г TMS азида и 1,75 г DEAD-реагента в ТГФ. Смесь перемешивают 24 ч. После этого реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом. Сушат и концентрируют органические экстракты, получая сырой продукт, который очищают стандартными методами хроматографии. LRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): 209 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,35 (с, 1H), 8,48 (д, 2H), 8,20 (д, 2H).

Часть С. Получение 4-(1-тетразолил)анилина.

4-(1-Тетразолил)нитробензол обрабатывают 10% палладием на углеводе в метаноле и помещают в атмосферу водорода с давлением 40 psi = 275,79 кПа на 2 ч. Реакционную смесь пропускают через подушку целита (1 дюйм) и фильтрат концентрируют, получая сырой продукт. LRMS (NH<sub>3</sub>-CI): 162 (M+H), 179 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 9,79 (с, 1H), 7,42 (д, 2H), 6,67 (д, 2H).

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(1-тетразолил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным методом и подвергают взаимодействию с 0,26 г 4-(1-тетразолил)анилина, используя стандартное DMAP сочетание, получают 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-(1-тетразолил)фенил)аминокарбонил)пиразол. Этот сырой материал используют непосредственно.

Часть E. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((4'-(1-тетразолил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части D, в бензамидин через этилимидат из сырого бензонитрила получают после очистки ВЭЖХ бензамидин, ТФУ соль (0,014 г). LRMS (ES+): 388 (M+H), HRMS (NH<sub>3</sub>-CI): вычислено 388,163431; найдено: 388,165343.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,79 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 9,40 (уш. с, 2H), 8,99 (уш. с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (м, 4H), 7,77 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 2,31 (с, 3H). В процессе очистки ВЭЖХ выделяют также 0,007 г бензамида. LRMS (ESI+): 799 (2M+Na), 777 (2M+H), HRMS (NH<sub>3</sub>-CI): вычислено: 389,147447; найдено: 389,149952.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,77 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,87 (м, 6H), 7,51 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).

Примеры 148, 149 и 150. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-ацетилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол, 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол и 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-(4'-пиперизин-1-илфенил)аминокарбонилпиразол.

Часть A. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Хлорангидрид пиразолкарбоновой кислоты получают стандартным способом и подвергают взаимодействию с 0,23 г 4-(N-Вос-пиперизин)анилина (который легко получается из коммерчески доступного 1-(4-нитрофенил)пиперазина), используя стандартное DMAP сочетание, получают сырой 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-N-трет-бутоксикарбонилпиперизин-1-илфенил)аминокарбонил)пиразол. Сырой продукт очищают стандартным

методом хроматографии. LRMS (NH<sub>3</sub>-CI): 487 (M+H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,60 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,47 (д, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,88 (д, 2H), 3,41 (комплекс, 4H), 3,01 (комплекс, 4H), 2,28 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Часть B. Получение 1-(3-амидоксимфенил)-3-метил-5-[(4'-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

0,29 г 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((4'-N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-илфенил)аминокарбонил)пиразола обрабатывают 0,15 г гидроксилламина гидрохлорида и 0,11 г карбоната натрия в смеси этанол/вода. Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Обрабатывают реакционную смесь водой, сушат полученную органическую часть и концентрируют в вакууме получая сырой амидоксим.

Часть C. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-трет-бутоксикарбонилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразола и 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N'-ацетилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Сырой амидоксим обрабатывают уксусной кислотой и уксусным ангидридом в течение 0,5 ч. К смеси добавляют каталитическое количество 10% палладия на углеводе и смесь на 4 ч помещают в гидрогенизатор Парра при давлением 50 psi = 344,74 кПа. Пропускают через подушку целита (1 дюйм) и концентрируют фильтрат, получая сырой бензамидин. Очистку проводят стандартным методом ВЭЖХ. N-Ацетилсоединение: LRMS (ES+): 446 (M+H, 100) HRMS (FAB+): вычислено -446,230448, найдено -446,231327.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,33 (с, 1H), 9,39 (уш. с, 2H), 9,04 (уш. с, 2H), 7,90 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,48 (д, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-ацетилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол выделяют в качестве побочного продукта помимо N-Вос-соединения. LRMS (ES+): 504 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-CI): вычислено: 504,272313; найдено 504,272536.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,34 (с, 1H), 9,38 (уш. с, 2H), 9,05 (уш. с, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,47 (д, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, 2H), 3,42 (м, 4H), 3,00 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Часть D. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-пиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

0,043 г 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((4'-N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-фенил)аминокарбонил)пиразола обрабатывают ТФУ при комнатной температуре в течение 3 ч. Кон-

центрируют реакционную смесь при пониженном давлении, получая сырой продукт. Очищают сырой продукт стандартным методом ВЭЖХ. LRMS (ES+): 404 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 404,219884; найдено 404,221193.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,36 (с, 1H), 9,39 (уш. с, 2H), 9,18 (уш. с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,01 (д, 2H), 6,92 (м, 3H), 3,22 (м, 8H), 2,29 (с, 3H).

Пример 151. 1-(3-Амидинофенил)-3-трифторметил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразола.

0,25 г N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты превращают в соответствующий хлорангидрид стандартным методом и подвергают взаимодействию с 0,15 г 4-циклогексиланилина в присутствии DMAP в метиленхлориде, после выделения и очистки стандартным методом хроматографии получают указанное в заголовке соединение. LRMS (ES+): 461 (M+Na<sup>+</sup>), 899 (Na<sup>+</sup>-димер).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,57 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 2,41 (комплекс, 1H), 1,70 (комплекс, 5H), 1,25 (комплекс 5H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразола.

Цианопроизводное превращают в амидинопроизводное через амидоксим, как описано выше. Амидоксим восстанавливают до бензамидина превращением в соответствующий ацетат смесью уксусная кислота/уксусный ангидрид и каталитическим восстановлением с 10% палладием на углероде в атмосфере водорода, что также описано выше. Сырой продукт очищают стандартным методом ВЭЖХ, получая соль ТФУ. LRMS (ES+): 456 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 456,199783, найдено: 456,201120.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,62 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,16 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 2,41 (комплекс, 1H), 1,69 (комплекс, 5H), 1,25 (комплекс, 5H).

Пример 152. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолино)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолино)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновую кислоту превращают в соответствующий хлорангидрид кислоты по стандартной методике. 0,30 г хлорангидрида кислоты подвергают взаимодействию с 0,26 г коммерчески

доступного 2-хлор-4-морфолиноанилина в присутствии DMAP в метиленхлориде, после выделения и очистки стандартным методом хроматографии получая требуемый продукт. LRMS (ES+): 422 (M+H).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,57 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 2,41 (комплекс, 1H), 1,70 (комплекс, 5H), 1,25 (комплекс 5H).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолино)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

Цианопроизводное превращают в амидинопроизводное через амидоксим, как описано выше. Амидоксим восстанавливают до бензамидина превращением в соответствующий ацетат смесью уксусная кислота/уксусный ангидрид и каталитическим восстановлением с 10% палладием на углероде в атмосфере водорода, что также описано выше. Сырой продукт очищают стандартным методом ВЭЖХ, получая соль ТФУ. LRMS (ES+): 439 (M+H) HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): вычислено: 439,164927, найдено: 439,163814.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,54 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 9,06 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,51 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,96 (м, 1H), 3,69 (т, 4H), 2,88 (т, 4H), 2,46 (м, 3H).

Пример 153. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил N-(3-цианофенил)глицина.

К раствору 15,11 г (128 ммоль) 3-аминобензонитрила в 200 мл DMF в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют 23,50 г (141 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты и 14,95 г (141 ммоль) безводного карбоната натрия. Смесь нагревают до 70°C в течение 5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (500 мл) и смесь энергично перемешивают до тех пор, пока не образуется осадок. Твердое вещество выделяют, промывают 100 мл воды и затем сушат в вакууме, получая 10,97 г (76%) целевого соединения в виде твердого вещества желтовато-оранжевого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 7,26 (т, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,53 (уш. с, 1H), 4,03 (кв., 2H), 3,92 (д, 2H), 1,21 (т, 3H).

Часть В. Получение N-(3-цианофенил)глицина.

К раствору 17,00 г (83,2 ммоль) этил N-(3-цианофенил)глицина в 100 мл ТГФ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют раствор 3,67 г (87,4 ммоль) гидроксида лития моногидрата в 20 мл воды. Спустя 15 ч смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3, в результате образуется осадок. Твердый осадок выделяют, промыв-

вают 100 мл воды и затем сушат в вакууме, получая 14,15 г (97%) требуемого соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$ : 7,28 (дт, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,00 (с, 2H).

Часть С. Получение N-(3-цианофенил)-N-нитрозоглицина.

Нитрит натрия (5,54 г, 80,3 ммоль) в 15 мл воды добавляют к суспензии N-(3-цианофенил)глицина (14,15 г, 80,3 ммоль) в 65 мл воды в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3, образуется осадок. Твердое вещество выделяют, промывают 50 мл воды и сушат в вакууме, получая 16,06 г (98%) требуемого соединения в виде твердого вещества серого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$ : 13,22 (уш. с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,99 (ддд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,72 (т, 1H), 4,78 (с, 2H).

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-4-окси-1,2,3-оксадиазола.

N-(3-цианофенил)-N-нитрозоглицин (6,97 г, 34 ммоль) растворяют в 32 мл уксусного ангидрида, нагревают до 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 200 мл ледяной воды. После перемешивания в течение 30 мин для разложения избытка уксусного ангидрида реакционную смесь фильтруют, получая 5,99 г (94%) твердого белого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,08 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,4, 1H), 7,99 (д, J=7,7, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 7,7, 1H), 6,81 (с, 1H).

Часть E. Получение 1-(3-цианофенил)-4-окси-5-метилтио-1,2,3-оксадиазола.

1-(3-Цианофенил)-4-окси-1,2,3-оксадиазол (1,48 г, 7,9 ммоль) растворяют в 30 мл сухого ДМСО и охлаждают до 0°C. Очень медленно с помощью шприца ниже поверхности жидкости в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляют ацетилхлорид (1,25 г, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 14 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и промывают дважды 25 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Затем смесь промывают три раза 25 мл воды для удаления ДМСО. Органический экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют в вакууме, получая 1,5 г твердого вещества красного цвета, которое используют без дополнительной очистки. MS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ) m/z 234,0 (M+H).

Часть F. Получение метил 1-(3-цианофенил)-3-метилтиопиразол-5-илкарбоксилата.

Сырой 1-(3-цианофенил)-4-окси-5-метилтио-1,2,3-оксадиазол (0,95 г, 3,90 ммоль) и метилпропионат (3,28 г, 39,1 ммоль) растворяют в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и кварцевую реакционную емкость заполняют азотом. Реакционную смесь облучают в фотохимическом реакторе Rayonet RPR-100 в течение 14 ч. Сырой продукт концен-

трируют в вакууме и затем хроматографируют на силикагеле с использованием смеси 20% этилацетат/гексаны, получая 0,34 г (32%) твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$ : 7,77 (т, J=1,8, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,57 (т, J=8,1, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

Часть G. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(тиометил)пиразола.

4-Амино-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил (65,7 мг, 0,216 ммоль) суспендируют в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и медленно с помощью шприца добавляют 0,52 мл 2М раствора триметилалюминия в гептане. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и добавляют метил 1-(3-цианофенил)-3-метилтиопиразол-5-илкарбоксилат (56,2 мг, 0,206 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дополнительных 14 ч. Алюминиевый реагент гасят, осторожно добавляя 1N HCl, доводя pH до 2. Затем реакционную смесь три раза экстрагируют 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты промывают водой и рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель выпаривают. Целевой продукт получают (83 мг, 74%) после хроматографии на силикагеле с использованием смеси 30% EtOAc/гексаны.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,16 (дд, J=7,7, 1,5, 1H); 7,84 (уш. с, 1H); 7,84 (т, J=1,8, 1H); 7,76 (м, 1H); 7,70-7,46 (м, 8H); 7,50 (д, J=8,8, 2H); 7,25 (д, J=7,5, 1H); 6,81 (с, 1H); 2,62 (с, 3H).

Часть H. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола.

1-(3-Цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1]-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(тиометил)пиразол (83 мг, 0,15 ммоль) растворяют в 5 мл метанола и 10 мл хлороформа. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и в течение 30 мин барботируют газообразный HCl для получения насыщенного раствора. Смесь герметично закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Растворитель удаляют в вакууме и образовавшееся твердое вещество используют в следующей стадии.

Имидат, полученный выше, добавляют к 0,15 г (1,6 ммоль) карбоната аммония и 10 мл метанола. Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 14 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой бензамидин очищают ВЭЖХ (C18 обращенная фаза), элюируя 0,5% ТФУ в смеси  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , получая 64 мг (84%) целевой соли.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,66 (м, 1H), 9,41 (уш. с, 2H), 8,97 (уш. с, 2H); 7,96 (м, 2H); 7,79-7,66 (м, 7H); 7,63 (д, J = 9,0, 2H); 7,56 (т, J = 6,6,

1H); 7,33 (д, J = 9,0, 2H); 7,27 (м, 1H); 7,19 (с, 1H); 2,55 (с, 3H). HRMS 507,1268.

Примеры 154 и 155. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфинил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты (пример 154) и 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты (пример 155).

К раствору соли трифторуксусной кислоты 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола (54 мг, 0,11 ммоль) в 10 мл метанола добавляют Oxone® (66 мг, 0,11 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой сульфоксид очищают методом ВЭЖХ (C18 обращенная фаза), элюируя 0,5% ТФУ в смеси H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, получая 22 мг (38%) целевого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,84 (с, 1H), 9,43 (уш. с, 2H), 9,00 (уш. с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,65 (д, J=9,6, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,4, 2H), 7,27 (м, 3H), 2,99 (с, 3H). HRMS 523,1220 (M+H). Из колонки выделяют также другой продукт - сульфон (28 мг, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,89 (с, 1H), 9,52 (уш. с, 2H), 9,09 (уш. с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,3, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,84 (т, J=9,0, 1H), 7,72 (д, J=8,8, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,4, 2H), 7,33 (м, 3H), 3,45 (с, 3H). HRMS 539,1175 (M+H).

Пример 156. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол.

Целевое соединение получают способом, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 5,85 (с, 2H); 7,10-8,25 (м, 12H). MS (ESI) 424,14 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 157. 1-(3-Аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол.

Целевое соединение получают способом, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 5,85 (с, 2H); 7,15-8,25 (м, 12H). MS (ESI) 435,12 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 158. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-циклопентилоксифенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. По методике стандартного взаимодействия 4-циклопентиланилина (полученного замещением 4-фторнитробензола с анионом циклопентанола с последующим каталитическим (10% Pd/c) восстановлением в метаноле) с хлорангидридом кислоты, полученным из N-1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты, получают амидный предшественник в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (уш. с, 1H), 7,75-7,50 (м, 7H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 1,95-1,70 (м, 6H), 1,60 (уш. м, 2H), 2,30 (м, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр m/z (отн. интенсивность) 387 (M+H, 100).

Часть В. Целевое соединение получают в виде бесцветных кристаллов, следуя стандартной последовательности реакций получения амидина по Пиннеру с последующей очисткой (стандартными методами).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,39 (с, 1H), 9,42 (уш.с, 2H), 9,05 (уш. с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,72-7,68 (сп, 3H), 7,71 (д, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,88 (д, 2H), 4,77 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,84-1,59 (сп, 8H) млн. д.; ESI масс-спектр m/z (отн. интенсивность) 404,2 (M+H, 100).

Пример 159. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(3-(пирид-2-ил)метиламино)фенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Стандартным взаимодействием 3-(пирид-2-ил)метиламино)анилина, полученного в двухстадийной последовательности реакций (конденсация и восстановление) из 3-нитроанилина и 2-пиридилкарбоксальдегида, получают целевое бис-анилино-производное.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (д, J = 5,13, 1H), 7,67 (т, J = 7,69, 1H), 7,35 (д, J = 7,69, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,99 (т, J = 7,69, 8,06, 1H), 6,14 (м, 2H), 6,01 (м, 1H), 4,66 (уш. д, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,56 (уш. д, 2H) млн. д.; масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl) 200 (M+H, 100).

С хлорангидридом кислоты, полученным из 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты, получают связанный бензонитрильный предшественник, который затем подвергают обработке последовательностью реакций получения амидина по Пиннеру, получая целевое бензамидиновое соединение в виде бесцветных кристаллов;

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,28 (с, 1H), 9,42 (с, 2H), 9,08 (с, 2H), 8,58 (д, J = 4,39, 1H), 7,83 (м, 3H), 7,72 (м, 2H), 7,46 (д, J = 8,06, 1H), 7,40 (т, J = 5,49, 6,59, 1H), 7,01 (м, 3H), 6,88 (д, J = 8,05, 1H); 6,34 (д, J = 8,06, 1H), 4,39 (с, 2H), 2,31 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр m/z (отн. интенсивность) 426,1 (M+H, 100); HRMS для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O 426,204234 (вычислено), 426,201998 (найдено).

Пример 160. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-имидазол)фенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение N-(4-нитрофенил)имидазола.

4-Имидазолнитробензол (5 г) гидрируют (10% Pd/C) в 200 мл метанола в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита, растворитель выпаривают, в результате получают 3,99 г сырого продукта, который используют непосредственно в следующей стадии. Масс-спектр (H<sub>2</sub>O-GC/MS): 160 (M+H, 100).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-имидазоллил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Продукт из части А затем подвергают взаимодействию с 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислотой через хлорангидрид, как описано выше, получая требуемый амид, который затем очищают стандартными методами ВЭЖХ с обращенной фазой, и получают указанный в заголовке продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,73 (с, 1H), 9,35 (уш. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90-7,60 (комплекс, 8H), 7,0 (с, 1H), 2,30 (с, 3H) млн. д.; анализ: ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 369 (M+H, 100); HRMS вычислено 369,146384; найдено 369,145884.

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-имидазоллил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Продукт, полученный в части В, подвергают обработке последовательностью реакций получения амида по методу Пиннера, после очистки методом ВЭЖХ получая целевой бензамидин.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,65 (с, 1H), 9,40 (уш. с, 2H), 9,00 (уш. с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80-7,55 (комплекс, 8H), 7,06 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 2,30 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 386 (M+H, 100). HRMS (FAB), вычислено 386,172933; найдено 386,173388.

Пример 161. 1-(3-Амидинофенил)-3-трифторметил-5-[(4'-(N-морфолино)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-[4'-(N-морфолино)-3-хлорфениламинокарбонил]пиразола.

Стандартным взаимодействием коммерчески доступного 2-хлор-4-морфолиноанилина с N-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислотой через хлорангидрид в обычных условиях получают требуемый связанный продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,66 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,70 (комплекс, 3H), 7,50 (дд, 1H), 7,14 (д, 2H), 3,70 (м, 4H), 2,90 (м, 4H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 476 (M+H, 100).

Часть В. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-[(4'-(N-морфолино)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

Цианосоединение, полученное в части А, превращают в амидинопроизводное через амидоксим, как описано ранее. Амидоксим восстанавливают в указанное в заголовке соединение (уксусная кислота/уксусный ангидрид и каталитическое восстановление ацетата с 10% палладием на углероде в атмосфере водорода), как описано выше. Сырой продукт очищают стандартным методом ВЭЖХ, получая целевое соединение в виде его бис-ТФУ соли.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,73 (с, 1H), 9,41 (уш. с, 2H), 9,09 (уш. с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,73 (комплекс, 3H), 7,50 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 3,69 (комплекс, 4H), 2,89 (комплекс, 4H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 493 (M+H, 100); HRMS (FAB+): вычислено 493,136662, получено 493,136951.

Пример 162. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 4'-пирролидинокарбонил-3-хлорнитробензола.

К дихлорметановому раствору 4-нитро-3-хлорбензойной кислоты (1,61 г) добавляют N-метилморфолин (1,93 мл) и изобутилхлорформат (1,04 мл), и затем пирролидин (0,67 мл), реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Концентрированием реакционной смеси с последующей водной обработкой и экстракцией этилацетатом получают сырой продукт, который используют непосредственно в следующей реакции. LRMS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ): 255 (M+H).

Часть В. Получение 4'-(пирролидинокарбонил)-3-хлоранилина.

Сырой 4'-(пирролидинокарбонил)-3-хлорнитробензол обрабатывают каталитическим количеством 10% палладия на углероде в 20 мл метанола и помещают в атмосферу водорода с давлением 10 psi = 68,95 кПа на 15 ч. Смесь пропускают через подушку целита (1 дюйм = 2,54 см) и фильтрат концентрируют. Остаток промывают этилацетатом и (3 × 20 мл) 1,0M HCl, сушат (сульфат магния) и концентрируют в вакууме. Перекристаллизовывают из смеси метилхлорид/метанол, получая 1,80 г кристаллического 4'-карбоксамидопирролидино-3-хлоранилина.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 6,94 (д, 1H, J=8,42), 6,55 (д, 1H, J=1,83), 6,47 (дд, 1H, J=8,43, J=7,69), 3,36 (т, 2H, J=6,23, J=6,95), 3,90 (т, 2H, J=6,22, J=6,23), 1,78 (м, 4H) млн. д.; масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ); 225 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(пирролидинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным взаимодействием продукта, полученного в части В, с хлорангидридом кислоты, полученным из хлорангидрида 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты, получают требуемый связанный продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,71 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,42 (т, 2H), 3,06 (т, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,80 (м, 4H) млн. д.; ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 434 (M+Na, 100).

Часть Д. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-пирролидинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

Бензонитрильный продукт, полученный в части С, затем превращают в целевой бензамидин в стандартных условиях, описанных выше. Очисткой методом ВЭЖХ с обращенной фазой получают целевое соединение в виде соли трифторуксусной кислоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,73 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 9,04 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,41 (т, 2H), 3,06 (т, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,82 (м, 4H) млн. д.; ESI масс-спектр  $m/z$  (относительная интенсивность) 451 (M+H, 100). HRSM (CI): получено 451,164788, вычислено 451,164927.

Пример 163. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение 4-(N-морфолинокарбонил)-3-хлорнитробензола.

К дихлорметановому раствору 4-нитробензоилхлорида (2,41 г) добавляют морфолин (3,40 мл) в 75 мл метилхлорида при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 20 ч, затем разбавляют водой (100 мл). Органический слой отделяют, промывают водой (50 мл), 1,0M HCl (50 мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют в вакууме. Сырой продукт используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI): 237 (M+H, 100). Полученный продукт подвергают каталитическому восстановлению (10% палладий на угле-роде в 60 мл метанола в атмосфере водорода с давлением 60 psi = 413,68 кПа в течение 3 ч), фильтруют через подушку целита и упаривают, получая требуемое анилин-производное.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 7,09 (д, 2H), 6,50 (д, 2H), 3,54 (т, 4H), 3,44 (т, 4H), 3,29 (с, 2H) млн. д.; масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI): 207 (M+H, 100).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным взаимодействием продукта, полученного в части А, с хлорангидридом кислоты, полученным из N-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты, с последующим обычным выделением после очистки колоночной хроматографией на силикагеле получают требуемый продукт (масло).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,63 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J=7,69), 7,75 (дд, 1H, J=8,06, J=8,06), 7,70 (д, 2H, J=8,42), 7,63 (т, 1H, J=7,69, J=8,05), 7,37 (д, 2H, J=8,06), 6,98 (с, 1H), 3,28 (д, 8H, J=6,96), 2,28 (с, 3H); ESI масс-спектр  $m/z$  (относит. интенсивность) 438 (M+Na), 416 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолинокарбонил)фенил)аминокарбонил]пиразола.

Стандартным превращением продукта, полученного в части В, в бензамидин получают после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой целевой продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$  300 МГц)  $\delta$ : 10,66 (с, 1H), 9,38 (уш. с, 2H), 9,04 (уш. с, 2H), 7,90 (д, 1H, J=5,2), 7,78 (д, 1H, J=7,73), 7,73-7,62 (комплекс, 4H), 7,37 (д, 2H, J=8,42), 7,00 (с, 1H), 3,55-3,46 (комплекс, 8H), 2,30 (с, 3H). ESI масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 433 (M+H, 100); HRMS получено 433,199045; вычислено 433,198814.

Пример 164. 1-(3-Цианофенил)-5-[(4'-(N-имидазоллил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Взаимодействием 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбоновой кислоты (0,5 г, 1,8 ммоль) с 4-имидазоланилином (0,3 г, 1,8 ммоль) в стандартных условиях и очисткой ВЭЖХ получают 0,67 г (71%) целевого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,99 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,22 (д, J=5,49 Гц, 2H), 8,04 (д, J=7,69 Гц, 1H), 7,96 (д, J= 8,06 Гц, 1H), 7,89 (с+д, J=8,79 Гц, 3H), 7,80 (м, 4H) млн.д.; HRMS 423,118119 (вычислено), 423,116015 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (ТФУ):

вычислено: C 51,50; H 2,63; N 15,67;

найдено: C 51,52; H 2,71; N 15,49.

Пример 165. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-(N-имидазоллил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[(4'-имидазол-1-илфенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол подвергают стандартной обработке последовательностью реакций получения амидина по методу Пиннера, очищают в стандартных условиях, получая указанный в заголовке амидин (79%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,02 (с, 1H), 9,46 (с, 1,5 H), 9,42 (с, 1H), 9,22 (с, 1,5 H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (т, J=7,69 Гц, 2H), 7,88 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,80 (м, 3H), 7,79 (д, J=9,0 Гц, 2H) млн. д.; HRMS 440,144668 (вычислено), 440,144557 (найдено).

Элементный анализ для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O (ТФУ) 2 (H<sub>2</sub>O) 1:

вычислено: C 43,81; H 2,94; N 14,30;

найдено: C 43,76; H 2,70; N 13,95.

Пример 166. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-(N-метилтетразолон-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 4-Нитробензойную кислоту превращают в 4-нитрофенилтетразолон по методике, описанной в публикации Toselli M. and Zaneratio, P., J.C.S. Perk. Trans. 1992, 1, 1101.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,46 (д, J=9,15 Гц, 2H), 8,22 (д, J=0,16 Гц, 2H).

Часть В. К 4-нитрофенилтетразолону (0,8 г, 3,9 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляют иодметан (0,38 мл) и 60% гидрид натрия (0,23 г). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают ее 24 ч. Реакцию гасят водой, экстрагируют этилацетатом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле и перекристаллизовывают из смеси метилхлорид/гексаны, получая 0,35 г (41%) продукта, MS (DCI) m/z 192 (M+H-NO)<sup>+</sup>, 209 (M+NH<sub>4</sub>-NO)<sup>+</sup>.

Часть С. Нитросоединение (0,215 г, 0,97 ммоль), полученное в части В, гидрируют водородом при давлении 1 атм в присутствии каталитического количества 10% палладия на углеороде с получением анилина; масс-спектр (DCI), m/z 192 (M+H)<sup>+</sup>, 209 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть D. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-илкарбоновую кислоту (0,38 г, 1,4 ммоль) подвергают взаимодействию с полученным в части С анилином по стандартной методике, получая нитрил с 43% выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,16 Гц, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 3,71 (с, 3H) млн. д.; MS (ESI) m/z 454,9 (M+H)<sup>+</sup>, 477 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть E. Нитрил, полученный в части D, подвергают обработке по стандартной методике Пиннера, получая целевой амидин с 53% выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,93 (с, 1H), 9,46 (с, 1,5H), 9,12 (с, 1,5H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,69 Гц, 2H), 7,84 (с, 4H), 7,81 (м, 2H), 3,61 (с, 3H) млн. д.; HRMS 472,145731 (вычислено); 472,145205 (найдено).

Элементный анализ для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (ТФУ) 1,2:

вычислено: С 44,23; Н 2,85; N 20,73;

найдено: С 44,40; Н 2,85; N 20,15.

Пример 167. 1-(3'-Аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосulфонилфенил-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]-3-метилпиразол.

Целевой амидин выделяют из реакции Пиннера разделением ВЭЖХ.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,63 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (дд, J=2,19, 7,32 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (м+д, J=7,33 Гц, 3H), 7,44-7,26 (м, 6H), 7,21 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 2,33 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 497 (M+Na, 100), 433 (M+H).

Пример 168. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(4'-(пирролидинометил)фенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Стандартным взаимодействием 4-(пирролидинометил)анилина с хлорангидридом, полученным из 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты, получают связанный бензонитрильный предшественник, который затем подвергают стандартной последовательности реакций получения амидина по методу Пиннера,

получая после очистки целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 10,69 (с, 1H), 9,42 (с, 2H), 9,20 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 4H), 7,48 (д, 2H, J=8,79); 7,04 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 3,35 (уш. д, 2H), 3,05 (уш. д, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 (уш. д, 2H), 1,85 (уш. д, 2H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 403 (M+H, 100); HRMS найдено для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O 403,224635 (вычислено), 403,222719 (найдено).

Пример 169. 1-(3-Аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосulфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. К коммерчески доступному 3-нитрофенилгидразин гидрохлориду (1,00 г, 5,27 ммоль) в 15 мл абсолютного этанола добавляют 1,1,1-трихлор-4-метокси-3-пентен-2-он (1,15 г, 5,27 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гексанах. Первой фракцией элюата является требуемый этил (3-нитрофенил)-3-метил-5-пиразолкарбоксилат. MS (ES<sup>+</sup>) 276,1 (M+H)<sup>+</sup> (100%). Сложный эфир (110 мг, 0,400 ммоль) подвергают взаимодействию с (2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амином (122 мг, 0,400 ммоль) по методике Вейнреба. После препаративной ТСХ (элюент: 50% этилацетат/гексаны) выделяют 178,2 мг (83% выход) 1-(3-нитрофенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола в виде бесцветного твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) 551,24 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> (30%); 556,18 (M+Na)<sup>+</sup> (100%).

Часть В. Продукт, полученный в части А (170,5 мг, 0,320 ммоль), кипятят с обратным холодильником в 5 мл трифторуксусной кислоты в течение 12 ч. Препаративной ТСХ (элюент: 10% метанол/хлороформ) получают 1-(3-нитрофенил)-3-метил-5-[(2'-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол в виде твердого бесцветного вещества. MS (FAB<sup>+</sup>) 478,23 (M+H)<sup>+</sup> (30%); 500,21 (M+Na)<sup>+</sup> (100%). HRMS (FAB<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup>: вычислено 478,118516; найдено 478,117673.

Часть С. Продукт, полученный в части В (64,3 мг, 0,135 ммоль), подвергают каталитическому гидрированию (5% Pd/C в этаноле водородом при давлении 1 атм), получая целевое соединение в виде твердого бесцветного вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,08 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61-7,30 (м, 8H), 7,13 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,72 (м, 3H), 2,33 (с, 3H). MS (ESI): 448,11 (M+H)<sup>+</sup> (35%); 470,16 (M+Na)<sup>+</sup> (100%). HRMS (FAB<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup>: вычислено 448,144337; найдено 448,144965.

Пример 170. 1-(2'-Аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Целевое соединение получают способом, описанным в примере 169.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,14-8,03 (м, 2H), 7,58-6,74 (м, 11H), 2,47 (с, 3H). MS (ES+) 448,12 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (60%); 470,16 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100%).

Пример 171. 1-(3-Амино-4'-хлорфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Целевое соединение получают способом, описанным в примере 169.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,08 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 8,07-7,23 (м, 8H), 6,91 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,66 (дд,  $J=8,43, 2,56$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H). MS (ES+) 482,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (80%); 484,0 (30 %); 504,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100%); 506,0 (40%).

Пример 172. 1-(3-Амино-4'-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Целевое соединение получают способом, описанным в примере 169.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,14-8,03 (м, 2H), 7,58-6,74 (м, 11H), 2,47 (с, 3H). MS (ES+) 466,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (5%); 488,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100%).

Пример 173. 1-(3-Амино-4'-метоксифенил)-3-метил-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Указанное в заголовке соединение получают способом, описанным в примере 169.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,10 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,63-7,31 (м, 7H), 6,89-6,72 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

MS (ES+) 478,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (25%); 500,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (100%).

Пример 174. 1-(3-Амино-4'-хлорфенил)-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-нитро-4-хлорфенил)-5-карбозокситетразола.

4-Хлор-3-нитроанилин (10,36 г, 60 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Добавляют триэтиламин (10 мл, 70 ммоль), затем этилоксалилхлорид (6,8 мл, 60 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 15 мин. Смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой и рассолом. Раствор в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют до светло-желтого твердого остатка (15,53 г).

Указанный амид (5,5 г, 20,2 ммоль) кипятят с обратным холодильником 4 ч в растворе трифенилфосфина (7,87 г, 30 ммоль) в 100 мл  $\text{CCl}_4$  (раствор перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин перед добавлением амида). Реакционную смесь охлаждают и осадок отфильтровывают. Фильтрат концентрируют до твердого остатка. Остаток растворяют в 100 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и добавляют  $\text{NaN}_3$  (1,31 г, 1 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в

течение 12 ч. Растворитель удаляют. Твердый остаток растворяют в  $\text{EtOAc}$  и промывают водой и рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют и хроматографируют на силикагеле ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 3,19 г указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (т, 3H), 4,42 (кв., 2H), 7,50-7,70 (м, 2H), 8,10 (с, 1H). MS (DCI- $\text{NH}_3$ ) 315 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

Часть В. Получение 1-(3-нитро-4-хлорфенил)-5-[(2'-трет-бутиламинсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразола.

2'-трет-Бутиламинсульфонил-4-амино-[1,1']-дифенил (1,33 г, 4,37 ммоль) растворяют в 40 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и медленно добавляют триметилалюминий (11 мл 2М раствора в гептане). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 15 мин. Затем добавляют раствор продукта части А (1,30 г, 4,37 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят осторожным добавлением 1N  $\text{HCl}$ . Смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают водой и рассолом. Органический раствор затем сушат над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют и хроматографируют на силикагеле ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 1,5 г требуемого продукта. MS (ESI) 554,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть С. Получение 1-(3-нитро-4-хлорфенил)-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразола.

Продукт, полученный в части В (1,5 г, 2,7 ммоль), и трифторуксусную кислоту (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Трифторуксусную кислоту удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле (10%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 0,72 г требуемого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,25-8,20 (м, 11H), 8,69 (с, 1H), 11,55 (с, 1H). MS (ESI) 497,9:499,9 (3:1) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Часть D. Получение 1-(3-амино-4-хлорфенил)-5-[(2'-аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразола соли трифторуксусной кислоты.

Вещество, полученное в части С (0,72 г, 1,44 ммоль), растворяют в  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Добавляют  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2,59 г, 11,52 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. К смеси добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH до 8. Смесь распределяют между  $\text{EtOAc}$  и  $\text{NaHCO}_3$ . Этилацетатный слой промывают водой и рассолом, затем сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют. Твердый остаток растворяют в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ТФУ}$  и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 300 мг целевого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 6,80-8,00 (м, 11H), 11,40 (с, 1H). MS (DCI- $\text{NH}_3$ ) 470,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 175. 1-(3-Амино-4'-хлорфенил)-5-[[2'-(аминосulьфонилфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают методом, описанным в примере 171.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,80-8,40 (м, 10H); 11,70 (с, 1H). MS (ESI) 471,20 (M+H) $^+$ .

Пример 176. 1-(3-Амино-4'-метоксифенил)-5-[[2'-(аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают методом, описанным в примере 171.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,80-8,05 (м, 11H), 11,15 (с, 1H). MS (ESI) 466,0 (M+H) $^+$ .

Пример 177. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[[2'-(аминосulьфонилфенил)пирид-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Этил 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-пиразолкарбоксилат (2,7 г, 10,58 ммоль) растворяют в метаноле (50 мл). К этому раствору добавляют ледяную уксусную кислоту (2 мл) и 10% палладий на углероде (кат.). Реакционную смесь гидрируют (50 psi = 344,74 кПа) в течение 12 ч, фильтруют через целит и упаривают до сырой соли бензиламина. Без дополнительной очистки сырой амин превращают в карбобензилокси-производное обработкой с СВzCl в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Органические вещества экстрагируют этилацетатом (2  $\times$  100 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают до сырого продукта (получают 2,15 г). Масло затем гидролизуют действием LiOH (0,22 г, 5,5 ммоль) в водном ТГФ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой (500 мл) и непрореагировавшие вещества экстрагируют этилацетатом (2  $\times$  100 мл). Водный слой осторожно подкисляют (1N HCl), затем экстрагируют этилацетатом (2  $\times$  100 мл), сушат (сульфат магния) и упаривают до чистой кислоты (1,23 г); ESI (-ve) 362 (M-H, 100).

Часть В. Стандартным взаимодействием (ТВТУ, триэтиламин в безводном ТГФ) продукта, полученного в части А, с 2-амино-5-(2'-трет-бутиламиносульфонилфенил)пиридином получают требуемое амид-производное, которое дегидрируют (10% Pd/C, метанол, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и упаривают до бледно-желтого масла. Целевой продукт получают в виде бесцветных кристаллов после очистки стандартной хроматографией с обращенной фазой.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,35 (д, 1H), 8,19 (уш.с, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,63 (т, 2H), 7,77-7,37 (м, 6H), 7,06 (с, 1H), 4,13 (м, 2H), 2,30 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 463,3 (M+H, 100).

Пример 178. 1-(3-Аминометил-4'-метилфенил)-5-[[2'-(аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)

аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Этил 1-(3-циано-4-метилфенил)-3-метил-5-пиразолкарбоксилат получают в виде бесцветных кристаллов по стандартной реакции конденсации (3-циано-4-метилфенилгидразин и этил 2-(N-(метокси)имино)-4-оксопентанат в уксусной кислоте), методика которой обсуждена выше.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 7,68 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,24 (кв., 2H), 2,40 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,27 (т, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр 270 (M+H, 100).

Часть В. Стандартным взаимодействием по методике Вейнреба продукта, полученного в части А, с 1-амино-2'-трет-бутиламиносульфонилдифенилом получают требуемый связанный продукт.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 8,30 (уш. с, 1H), 8,13 (уш. д, 1H), 7,78-7,23 (м, 10 H), 6,78 (с, 1H), 3,68 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,01 (с, 9H) млн. д.; ESI масс-спектр (отн. интенсивность) 550 (M+Na, 100).

Часть С. Продукт, полученный в части В, затем гидрируют при 50 psi = 344,74 кПа в подкисленном метаноле, как описано ранее, затем обрабатывают ТФУ (чистой) и очищают стандартной хроматографией с обращенной фазой, получая целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,6 (с, 1H), 8,14 (уш. с, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,26 (м, 5H), 6,91 (с, 1H), 4,07 (уш. д, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 476 (M+H, 100).

Пример 179. 1-(3-Аминометил-4'-фторфенил)-5-[[2'-(аминосulьфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевой бензиламин получают из 3-циано-4-фторфенилгидразина методом, описанным выше.

$^1\text{H-NMR}$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,25 (уш. с, 3H), 8,00 (д, 1H), 7,78-7,23 (с, 12H), 6,95 (с, 1H), 4,14 (м, 2H), 2,30 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 480 (M+H, 100).

Пример 180. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[[4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-5-[[4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразола.

1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-ил-карбоновую кислоту (0,5 г, 1,8 ммоль) подвергают взаимодействию с 4-(N-пирролидинокарбонил)анилином (0,3 г, 1,8 ммоль) в стандартных условиях, получая 0,4 г (56%) твердого белого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,72 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 4H), 7,61 (т, J=7,69 Гц, 1H), 7,23 (с, 4H), 3,67 (т, J=6,59 Гц, 2H), 3,43 (т, J=6,59 Гц, 2H), 1,98 (кв., J=6,23 Гц, 2H), 1,89 (кв., J=6,23 Гц, 2H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 476 (M+Na, 100), 454,1 (M+H).

Часть В. Нитрил, полученный в части А (0,4 г, 0,88 ммоль), 10% палладий на углероде (50 мг) и этанол (20 мл) помещают в аппарат Парра и гидрируют в течение 18 ч при 40 psi = 275,79 кПа. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой и сушат вымораживанием, получая 0,38 г (76%) целевого амина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,91 (с, 1H), 8,23 (уш. с, 2H), 7,73 (м, 3H), 7,71 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,42 Гц, 2H), 4,16 (д, J=5,50 Гц, 2H), 3,45 (кв., J=7,32 Гц, 4H), 1,83 (уш. м, 4H), млн. д.;

Элементный анализ для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (ТФУ) 1 (H<sub>2</sub>O) 0,5:

вычислено: С 51,73; Н 4,17, N 12,06;

найдено: С 51,45; Н 3,95; N 11,73.

Пример 181. 1-(3-Этилкарбоксамидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол.

К 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразолу (88 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют этилхлорформиат (0,017 мл, 0,17 ммоль) и триэтиламин (0,052 мл, 0,037 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 72 ч. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают последовательно водой и рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси 3-10% метанола/метиленхлорид в качестве элюента, получая 27 мг (33%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,62 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,70 (д, 2H), 7,60 (м, 5H), 7,37 (д, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 4,10 (кв. 2H), 2,35 (с, 3H), 1,20 (т, 3H) млн. д.; HRMS 547,176365 (вычислено), 547,178880 (найдено).

Примеры 182 и 183. 1-(3-(1'-Имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты и 1-(3-(1'-имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Морфолиноамидиновое соединение получают из предшественника нитрила по методике стандартной реакции Пиннера с использованием безводного морфолина в качестве нуклеофила. Стандартная очистка ВЭЖХ приводит к получению требуемого морфолиноамина в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 11,39 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,09 (д, J = 7,69,

1H), 7,79 (с, 1H), 7,73-7,61 (м, 5H), 7,42 (д, J = 7,32, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,81 (уш. 2H), 3,74 (уш., 2H), 3,63 (с, 1H), 3,37 (уш. д, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,04 (с, 9H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 603,2 (M+H, 100).

Часть В. Удаление трет-бутильной группы проводят нагреванием продукта, полученного в части А, в ТФУ с последующей стандартной ВЭЖХ, получая целевой морфолиноамидин в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ: 11,38, (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,08 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 5H), 7,62 (м, 1H), 7,55 (с, 12H), 7,45 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,81 (уш. д, 2H), 3,74 (уш. д, 2H), 3,62 (уш. д, 2H), 3,37 (уш. д, 2H), 2,31 (с, 3H) млн. д.; ESI масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 547,0 (M+H, 100). HRMS для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S 547,187599 (вычислено), 547,186294 (найдено).

Пример 184. 1-(3-[N-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил)амидино]фенил)-5-((2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-метилпиразол.

Часть А. К 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-ону (0,227 г, 1,75 ммоль) (Alregiani, M. et al., Syn. Com. 1992, 22 (9), 1277) в хлороформе (5 мл) при 0°C добавляют пиридин (0,15 мл) и 4-нитрофенилхлорформиат (0,387 г, 1,9 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь промывают водой, рассолом и сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Сырой диоксолон используют в следующей стадии.

Часть В. К 1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразолу (80 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют диоксолон, полученный в части А, и триэтиламин (0,038 мл). Реакционную смесь перемешивают 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Очистка хроматографией на силикагеле с использованием 3-5% раствора метанола в метиленхлориде приводит к получению 47 мг (55%) целевого диоксолон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,63 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (т, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,37 (м, 4H), 7,25 (с, 2H), 6,93 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,15 (с, 3H) млн. д.; HRMS 631,161109 (вычислено), 631,160927 (найдено).

Пример 185. 1-(Пирид-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Целевое соединение получают методом, описанным выше, с использованием 2-пиридингидразина·HCl. LRMS (M+H)<sup>+</sup> m/z 452.

Пример 186. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Этил 3-метил-1-(пирид-2-ил)-1H-пиразол-карбоксилат получают по методике, описанной выше. Это соединение обрабатывают N-

бромсукцинамидом в соответствии со следующей методикой.

Смесь 3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразолкарбоновой кислоты (7,0483 ммоль, 1,63 г) и N-бромсукцинимид (2,51 г, 2,0 экв.) в  $\text{CCl}_4$  (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит для удаления твердых примесей и промывают  $\text{CCl}_4$  (30 мл). Фильтрат упаривают и очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (200 г) (элюент гексан:этилацетат 3:1), получая 0,258 г чистой 3-метил-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1Н-пиразолкарбоновой кислоты (12 %).

После этого в соответствии с описанными выше методами, хлорангидрид 3-метил-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1Н-пиразолкарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 3-фтор-4-((2-N-трет-бутилсульфонамидо)фенил)анилином и трет-бутильную защитную группу удаляют при кипячении с обратным холодильником с трифторуксусной кислотой, получая целевое соединение; LRMS  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z: 530.

Пример 187. 1-(3-Амино-4-хлорфенил)-5-[[2'-аминосульфонил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают способом, описанным в примере 174.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,90 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,26-7,34 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,89 (уш. с, 2H). Масс-спектр высокого разрешения: вычислено 504,0412, найдено 504,0411.

Пример 188. 1-(3-Амино-4-хлорфенил)-5-[[4'-(1-пирролидино-карбонил)фенил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают методом, описанным в примере 174.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,26 (уш. с, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,49 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 8,4 и 2,6 Гц, 1H), 3,45 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,40 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,85 (м, 4H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 430,0  $(\text{M}+\text{H})^+$ ; 452,0,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ .

Пример 189. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[[2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол, полученный как показано в части В примера 24 (0,20 г, 0,40 ммоль) растворяют в 10 мл  $\text{EtOAc}$  и 10 мл  $\text{EtOH}$ . Добавляют ТФУ (1 мл) и палладий на углеводе (10%). Смесь гидрируют при 30 psi = 206,84 кПа в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит и промывают  $\text{EtOAc}$ . Фильтрат концентрируют до коричневого масла. Его растворяют в 5 мл ТФУ и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 30 мин. Растворитель удаля-

ют в вакууме и образовавшийся остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 59,8 мг целевого соединения 98% чистоты.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,54 (с, 1H); 8,25 (уш. с, 3H); 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,84 (уш. с, 1H); 7,77 (т, J = 5,8 Гц, 2H) 6 7,72 (т, J = 6,9 Гц, 2H); 7,60 (м, 2H); 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,31 (с, 2H), 4,18, (уш. с, 2H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 450,2  $(\text{M}+\text{H}, 100)^+$ .

Пример 190. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[[2'-аминосульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают методом, описанным в примере 189.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,28 (с, 1H); 8,23 (уш. с, 3H), 7,99 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,80 (уш. с, 1H), 7,70 (м, 2H) 6 7,60 (м, 2H), 7,41 (с, 2H); 7,31 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,14, (м, 2H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 467,9,  $(\text{M}+\text{H}, 100)^+$ .

Пример 191. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[[2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Раствор 3-аминобензонитрила (6,3 г, 53,4 ммоль) в этиловом спирте (50 мл) обрабатывают н-бутилглиоксилатом (7,0 г, 53,8 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией (гексан/этилацетат, 1:1), получая имин в виде бесцветного масла (4,0 г, 33%). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 232  $(\text{M}+\text{H}, 100)$ .

Часть В. К раствору имина, полученного в части А (1,6 г, 6,9 ммоль), в метиловом спирте (10 мл) добавляют карбонат калия (1,9 г, 13,9 ммоль) и тозилметилизоцианат (2,3 г, 11,8 ммоль). Раствор перемешивают в течение часа при комнатной температуре, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают насыщенным раствором хлорида натрия и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт концентрируют и растирают с метиловым спиртом. Осадок выделяют и сушат, получая требуемый метил 1-(3-цианофенил)имидазол-5-карбоксилат (1,5 г, 94%). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 227  $(\text{M}+\text{H}, 100)$ .

Часть С. Раствор (2'-трет-Бутиламиносульфонил-[1-1']-дифен-4-ил)амина (3,5 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) обрабатывают по каплям  $\text{AlMe}_3$  (2М раствор в гексане, 1,8 мл, 3,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при комнатной температуре, затем обрабатывают продуктом, полученным в части В (0,16 г, 0,7 ммоль), и перемешивают в течение 18 ч. Смесь осторожно гасят 10%  $\text{HCl}$ , экстрагируют метиленхлоридом,

сушат над сульфатом магния и концентрируют. Очистка флэш-хроматографией (метанол/метилхлорид, 1:9) дает связанное амидопроизводное (0,22 г, 28%). Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 500 ( $M^+$ , 100). Восстановление бензонитрила до бензиламина с последующей стандартной очисткой ВЭЖХ, описанной выше, дает чистое целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,61 (уш. с, 1H), 8,14 (уш. с, 1H), 8,09 (дд,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 12H), 7,40 (дд,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,32 (дд,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,91 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 448,2 ( $M+H$ , 100).

Пример 192. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол, соль трифторуксусной кислоты.

Целевое соединение получают методом, описанным в примере 197.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,57 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,72-7,58 (м, 12H), 7,40 (м, 3H), 4,22 (с, 2H), 2,72 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 447 ( $M+H$ , 100).

Пример 193. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол, соль трифторуксусной кислоты.

Бензонитрил, полученный в части С примера 197, подвергают обработке по методике амидиновых реакций Пиннера и очистке методами, описанными ранее, получая целевое соединение в виде бесцветных кристаллов. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,76 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,79 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,50 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,30 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 461,2 ( $M+H$ , 100).

Пример 194. 1-[3-(Метиламинометил)фенил]-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[3-(*N*-трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоксилата.

К раствору 1,52 г (5,14 ммоль) этил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоксилата гидрохлорида в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 1,49 г (14,7 ммоль) триэтиламина и 1,35 г (6,17 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляют воду (25 мл) смесь три раза экстрагируют 25 мл эфира. Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель упаривают, получая требуемый продукт (1,85 г, 74%) в виде твердого белого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,34 (м, 4H); 6,81 (с, 1H); 4,87 (уш. с, 1H); 4,37 (д,  $J = 7$ , 2H); 4,22 (кв.,  $J = 7$ , 2H); 2,35 (с, 3H); 1,45 (т, 9H); 1,24 (т,  $J = 7$ , 3H).

Часть В. Получение этил 1-[3-(*N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-метил-аминометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоксилата.

К раствору 1,85 г (5,15 ммоль) этил 1-[3-(*N*-трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоксилата в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,15 г (5,88 ммоль) 95% гидрида натрия. Спустя 1 ч выделение газа прекращается и добавляют 0,83 г (5,88 ммоль) метилиодида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляют воду (25 мл), смесь экстрагируют 25 мл эфира три раза. Объединенные органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривают и затем остаток хроматографируют (20%  $\text{EtOAc}$ /гексан) на силикагеле, получая требуемый продукт (0,52 г, 27%) в виде твердого белого вещества. Выделяют также дополнительно 0,83 г неметилованного исходного вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 (м, 1H); 7,30 (м, 3H); 6,81 (с, 1H); 4,47 (уш. с, 2H); 4,22 (кв.,  $J = 7$ , 2H); 2,83 (уш. м, 3H); 2,34 (с, 3H); 1,47 (уш. с, 9H); 1,23 (т,  $J = 7$ , 3H).

Часть С. Получение 1-[3-(*N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-метиламино-метил)фенил]-3-метилпиразолкарбоновой кислоты.

К раствору 0,52 г (1,39 ммоль) этил 1-[3-(*N*-бутоксикарбонил-*N*-метиламинометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоксилата в 5 мл ТГФ добавляют 1,4 мл (1,4 ммоль) 1М водного раствора гидроксида лития. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляют воду (10 мл) и смесь дважды экстрагируют 25 мл. Водный слой подкисляют 1N  $\text{HCl}$  до pH 4 и экстрагируют три раза 25 мл эфира. Объединенные органические фракции из второй и третьей экстракций сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривают, получая требуемый продукт (0,35 г, 74%) в виде твердого белого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,38 (м, 4H); 6,87 (с, 1H); 4,46 (уш. с, 2H); 2,83 (уш. м, 3H); 2,37 (с, 3H); 1,46 (уш. с, 9H).

Часть Д. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[3-(метиламинометил)фенил]-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метил)пиразолкарбоксамид.

К раствору 1-[3-(*N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-метиламинометил)фенил]-3-метилпиразолкарбоновой кислоты (0,176 г, 0,509 ммоль) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 10 мкл ДМФ и оксалилхлорид (97 мг, 0,763 ммоль). Раствор перемешивают в течение 1,5 ч в атмосфере аргона и затем упаривают растворитель в высоком вакууме. Полученный твердый остаток снова растворяют в 10 мл и добавляют триэтиламин (0,15 г, 1,53 ммоль) и 2'-(трет-бутиламиносульфони)-3-фтор-[1,1']-дифенил (0,172 г, 0,534 ммоль). По-

сле перемешивания в течение 16 ч в атмосфере аргона реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Растворитель упаривают и смесь растворяют в 5 мл ТФУ. Этот раствор нагревают до 50°C в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и растворитель упаривают. Сырой бензиламин очищают ВЭЖХ (С18 обращенная фаза), элюируя 0,5% ТФУ в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, получая 60 мг (19%) целевой соли.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,75 (уш. с, 2H); 8,00 (м, 1H); 7,63-7,15 (м, 10H); 6,94 (с, 1H); 4,15 (уш. т, J = 6, 2H); 2,54 (т, J = 5, 2H); 2,45 (с, 3H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 494,1 (M+H, 100).

Пример 195. 1-[3-(Метиламинометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

К раствору 1-[3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинометил)фенил]-3-метилпиразол-карбоновой кислоты (0,176 г, 0,509 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют 10 мкл ДМФ и оксалилхлорид (97 мг, 0,763 ммоль). Раствор перемешивают в течение 1,5 ч в атмосфере аргона и затем растворитель упаривают в высоком вакууме. Полученный твердый остаток снова растворяют в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляют триэтиламин (0,15 г, 1,53 ммоль) и 2'-(метилсульфонил)-3-фтор-[1,1']-дифенил (0,172 г, 0,534 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч в атмосфере аргона реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Растворитель упаривают и смесь растворяют в 5 мл ТФУ. Этот раствор нагревают до 50°C в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и растворитель упаривают. Сырой бензиламин очищают ВЭЖХ (С18 обращенная фаза), элюируя 0,5% ТФУ в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, получая 140 мг (45%) целевой соли.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,76 (уш. с, 2H); 8,06 (дд, J = 8,1, 1H); 7,77-7,61 (м, 4H); 7,52-7,31 (м, 5H); 7,19 (дд, J = 8, 1,5, 1H); 6,95 (с, 1H); 4,17 (уш. т, J = 6, 2H); 2,90 (с, 3H); 2,54 (т, J = 5, 2H); 2,29 (с, 3H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 492,2 (M+H).

Пример 196. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-метокси-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 1-(3-цианофенил)-4-метокси-3-трифторметилпиразол карбоновой кислоте (0,69 г, 2,2 ммоль) добавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), оксалилхлорид (0,27 мл, 3,1 ммоль), и три капли ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Растворители удаляют и добавляют свежеперегранный CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), 4-броманилин (0,38 г, 2,2 ммоль) и DMAP (0,68 г, 5,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Разбавление CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с последующей последовательной промывкой 1N HCl,

насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушка (MgSO<sub>4</sub>) и перекристаллизация из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексаны дает 0,5 г (48%) чистого продукта и 0,43 г из фильтрата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,90 (с, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,72 (дд, J = 1,83, 6,96 Гц, 1H), 7,63 (т, J = 8,06 Гц, 1H), 7,46 (с, 4H), 4,15 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 482-484 (M+H, 100).

Часть В. К бром соединению (0,4 г, 0,86 ммоль), полученному в части А, добавляют 2-тиометилфенилбороновую кислоту (0,18 г, 1,1 ммоль), 2M раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 мл), толуол (15 мл) и этанол (15 мл). Смесь дегазируют и добавляют тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (40 мг), реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. После этого реакционную смесь охлаждают, фильтруют, концентрируют, экстрагируют этилацетатом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Соединение очищают хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат, 4:1), получая 0,195 г (46%) твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (с, 1H), 7,80 (м, 3H), 7,63 (д, J = 8,42 Гц, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,44 (д, J = 8,43 Гц, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 2,37 (с, 3H) млн. д.

Часть С. К продукту (0,19 г, 0,37 ммоль), полученному в части В, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), охлажденному до 0°C, добавляют м-хлорпербензойную кислоту (0,33 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь промывают водой, раствором дисульфита натрия, NaHCO<sub>3</sub> и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат 1:1), получая 0,192 г (95%) твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,02 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 1,46, 7,69 Гц, 1H), 7,80 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,06 Гц, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,49 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,37 (дд, J = 1,46, 7,69 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 2,68 (с, 3H); Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 563 (M+Na, 100).

Часть Д. Продукт, полученный в части С, гидрируют в смеси EtOH/ТФУ с катализатором - 10% палладий на углероде при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 0,16 г (69,6%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,11 (с, 1H), 8,25 (уш. с, 2H), 8,10 (д, J = 8,06 Гц, 1H), 7,77 (с+д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,69 (с+д, J = 7,32 Гц, 3H), 7,60 (с+м, 3H), 7,41 (м, 3H), 4,15 (уш. с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,88 (с, 3H) млн. д.; HRMS 545,147037 (вычислено), 545,146284 (найденно);

Элементный анализ для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (ТФУ) (H<sub>2</sub>O) 1,3:

вычислено: C 49,31; H 3,93; N 8,22;  
найденно: C 49,46; H 3,62; N 8,09.

Пример 197. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2-фтор-4-(N-пирролидино-карбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол карбоновой кислоте (0,29 г, 1,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавляют оксалилхлорид (0,135 мл, 1,6 ммоль) и несколько капель ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем концентрируют. К хлорангидриду кислоты добавляют свежеперегранный  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл), 2-фтор-4-(N-пирролидино-карбонил)анилин (0,22 г, 1 ммоль) и DMAP (0,32 г, 2,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь промывают последовательно 1N HCl, NaHCO<sub>3</sub> и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Соединение очищают хроматографией на силикагеле (элюент 1:1,5 гексаны/этилацетат), получая 0,345 г (71%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,03 (с, 1H), 7,86 (м, 4H), 7,63 (т, J = 8,05 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 3,67 (т, J = 8,05 Гц, 2H), 3,43 (т, J = 6,59 Гц, 2H), 2,02 (кв., J = 6,22 Гц, 2H), 1,92 (кв., J = 6,22 Гц, 2H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 472,1 (M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, полученный в части А, гидрируют в смеси EtOH/ТФУ с катализатором - 10% палладий на углеводе при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дает 0,34 г (80%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,8 (с, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,72 (м+д, J = 8,06 Гц, 3H), 7,59 (м, 3H), 7,49 (дд, J = 1,84, 11,36 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,06, 1,83 Гц, 1H), 4,15 (кв., J = 5,86 Гц, 2H), 3,47 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,42 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,89 (м, 4H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z: 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Элементный анализ для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (ТФУ) (H<sub>2</sub>O) 0,5:

вычислено: С 50,17; Н 3,87; N 11,70;

найдено: С 50,05; Н 3,87; N 11,43

Пример 198. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(3-фтор-4-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразолкарбоновую кислоту и 3-фтор-4-(N-карбонилпирролидино)анилин подвергают взаимодействию через образование хлорангидрида кислоты, как описано в примере выше, с 81% выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,01 (с, 1H), 7,79 (м, 4H), 7,61 (т, J = 7,69 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 1,84, 10,99 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 8,06 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 1,83, 8,05 Гц, 1H), 3,68 (т, J = 6,59 Гц, 2H), 3,34 (т, J = 6,59 Гц, 2H), 2,00 (кв. J = 6,59 Гц, 2H), 1,94 (кв., J = 6,59 Гц, 2H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 472,1 (M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, полученный в части А, гидрируют в смеси EtOH/ТФУ с катализатором - 10% палладий на углеводе при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 0,38 г (84%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,07 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,73 (м, 3H), 7,63 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 4,16 (д, J = 5,49 Гц, 2H), 3,47 (т, J = 6,23 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 6,23 Гц, 2H), 1,89 (м, 4H) млн. д.; HRMS 476,170963 (вычислено), 476,171044 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (ТФУ) (H<sub>2</sub>O) 0,5:

вычислено: С 50,17; Н 3,87; N 11,70;

найдено: С 50,17; Н 3,85; N 11,48.

Пример 199. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол (синтез описан выше) гидрируют в смеси EtOH/ТФУ с катализатором - 10% палладий на углеводе при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают целевое соединение.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,92 (с, 1H), 8,24 (уш. с, 2H), 8,10 (д, J = 7,69 Гц, 1H), 7,79 (м, 6H), 7,60 (м, 3H), 7,41 (с+д, J = 8,79 Гц, 3H), 4,17 (кв., J = 5,12 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H) млн. д., HRMS 515,136472 (вычислено), 515,137193 (найдено).

Пример 200. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфонила-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразолкарбоновую кислоту и 1-2'-третбутиламиносульфонила-[1,1']-3-фтордифениланилин подвергают взаимодействию через образование хлорангидрида кислоты, как описано в примерах выше, с 76% выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (т, J = 8,43 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 1,47, 7,69 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,88 (д, J = 1,46 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,06 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 1,83, 11,72 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 3,69 (с, 1H), 1,07 (с, 9H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 607,9 (M+Na, 100).

Часть В. Продукт, полученный в части А, кипятят с обратным холодильником в ТФУ в течение 30 мин, затем гидрируют в смеси EtOH/ТФУ с катализатором - 10% палладий на углеводе при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч и затем с другим катализатором - оксид платины (II) при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 0,16 г (44%) продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,71 (с, 1H), 8,24 (уш. с, 2H), 8,05 (дд, J = 1,47, 6,96 Гц, 1H), 7,74

(с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,66 (м, 6H), 7,43 (с, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,42 Гц, 1H), 4,16 (кв. J = 5,49 Гц, 2H) млн. д.; ESMS 534,1 (M+H);

Элементный анализ для  $C_{24}H_{19}F_4N_5O_3S$  (ТФУ) 1,1 (H<sub>2</sub>O) 0,6:

вычислено: С 46,99; Н 3,21; N 10,46;

найдено: С 47,06; Н 2,86; N 10,37.

Примеры 201 и 202. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(5-(2'-аминсульфонилфенил)-[1,6-дигидро]пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты и 1-(3-аминометилфенил)-5-[(5-(2'-аминсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

1-(3-Цианофенил)-5-[(5-(2'-трет-бутил-аминсульфонилфенил-4-ил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол (0,3 г, 0,5 ммоль) (синтез которого описан выше) гидрируют в смеси этанол/уксусная кислота в течение 24 ч при 40 psi = 275,79 кПа сначала с 10% палладием на углеводе и затем с добавлением оксида платины(II). Реакционную смесь фильтруют, концентрируют и кипятят с обратным холодильником в ТФУ в течение 30 мин. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают два продукта в небольших количествах. Первым полученным продуктом является дигидро-соединение (64,5 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,76 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,22 (уш. д, 2H), 7,95 (дд, J = 1,10, 7,69 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (м, 5H), 7,49 (с, 2H), 7,41 (дд, J = 1,46, 7,32 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,10 (д, J = 4,40 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,15 (кв., J = 5,86 Гц, 2H) млн. д.; HRMS 520,137869 (вычислено); 520,138256 (получено);

Элементный анализ для  $C_{22}H_{20}F_3N_7O_3S$  (ТФУ) 2:

вычислено: С 41,77; Н 2,97; N 13,12;

найдено: С 41,98; Н 3,02; N 12,97.

Вторым продуктом является пиримидильный аналог.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,61 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 8,24 (уш. д, 2H), 8,08 (дд, J = 2,20, 6,95 Гц, 1H), 7,73 (м, 4H), 7,60 (м, 5H), 7,48 (м, 1H), 4,16 (м, 2H); HRMS 518,122219 (вычислено); 518,122803 (найдено).

Элементный анализ для  $C_{22}H_{18}F_3N_7O_3S$  (ТФУ) 1,3 (H<sub>2</sub>O):

вычислено: С 43,79; Н 3,03; N 14,53;

найдено: С 43,92; Н 2,99; N 14,37.

Пример 203. 1-3-(2'-Этиламинофенил)-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 1-(3-цианофенил)-5-гидроксиметил-3-трифторметилпиразолу (1,8 г, 6,7 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляют трет-бутилдиметилсилилхлорид (1 г, 7,1 ммоль) и имидазол (0,94 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем рас-

пределяют между этилацетатом и водой. Экстракция этилацетатом, сушка (MgSO<sub>4</sub>) и очистка хроматографией на силикагеле (элюирование: 4:1 гексаны/этилацетат) дают 1,88 г (73%) требуемого продукта.

Часть В. К продукту, полученному в части А (0,4 г, 1,0 ммоль), в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляют метилмагнийхлорид (0,9 мл, 2,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C добавляют метанол (25 мл), затем борогидрид натрия (0,2 г, 5 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят водой, фильтруют и концентрируют. Остаток экстрагируют в этилацетат и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Сырое масло растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, охлаждают до 0°C и добавляют ди-трет-бутилкарбамат (0,23 г, 1,1 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем промывают насыщенным раствором хлорида аммония, рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Сырой продукт растворяют в ТГФ и добавляют тетрабутиламмонийфторид в ТГФ (1,46 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем концентрируют. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой, рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат 2:1) дает 0,187 г (47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,92 (уш. д, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,65 (м, 2H), 2,91 (уш. д, 1H), 1,49 (д, J = 6,96 Гц, 3H), 1,40 (с, 9H) млн. д.;

Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 407,8 (M+Na, 100).

Часть С. К продукту, полученному в части В (0,17 г, 0,44 ммоль), в ацетонитриле (5 мл) при 0°C добавляют несколько кристаллов хлорида рутения(III) и водный раствор периодата натрия (0,2 г, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем фильтруют и концентрируют. Водный остаток экстрагируют этилацетатом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Масс-спектр (ESI) (-ve), m/z (отн. интенсивность): 398 (M-H, 100).

Часть D. К смеси продукта, полученного в части С (0,17 г, 0,4 ммоль), и 4-броманилина (0,073 г, 0,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляют 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (0,11 г, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем промывают водой, рассолом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Фильтрация через слой силикагеля (элюирование: гексаны/этилацетат, 2:1) дает 0,148 г продукта в виде белой пены. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 575-577 (M+Na)<sup>+</sup>.

Часть E. Продукт, полученный в части D (0,14 г, 0,26 ммоль), подвергают взаимодействию с 2-трет-бутилсульфонамидфенилбороновой кислотой по стандартной методике Сузуки. Сырой продукт этой реакции нагревают до температуры кипения с обратным холодильни-

ком в ТФУ в течение 20 мин. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 77 мг продукта (46%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,86 (с, 1H), 8,32 (уш. с, 2H), 8,04 (дд, J = 7,69, 1,42 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,42 Гц, 2H), 7,67 (м, 6H), 7,39 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,32 (дд, J = 9, 1,32 Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 1,52 (д, J = 6,96 Гц, 3H) млн. д.; HRMS 530,147371 (вычислено), 530,148939 (найдено);

Элементный анализ для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (ТФУ) 1,1:

вычислено: С 49,88; Н 3,55; N 10,69;

найдено: С 49,49; Н 3,49; N 10,60.

Пример 204. 1-[3-(1-(N-морфолино)имино)фенил]-5-[(2'-аминосulфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

В раствор 1-(3-цианофенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразола (0,23 г, 0,39 ммоль) в (2:1) смеси СНCl<sub>3</sub>/MeOH (30 мл) при 0°C барботируют газообразный HCl в течение 15 мин. Колбу герметично закрывают и помещают в холодильник на 18 ч. Растворитель удаляют и добавляют морфолин (0,2 мл) и свежеперегранный метанол. Реакционную смесь закрывают и перемешивают в течение 48 ч. Растворитель удаляют, остаток нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в ТФУ в течение 15 мин. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 0,146 г продукта (51%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,70 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,05 (дд, J = 6,96, 2,20 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,05 Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (с, 2H), 7,35 (д, J = 8,50 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 9,52 Гц, 1H), 3,81 (уш. с, 2H), 3,74 (уш. с, 2H), 3,56 (уш. с, 2H), 3,32 (уш. с, 2H) млн. д.; ESMS 616,9 (M+H).

Элементный анализ для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (ТФУ) 1,1 (H<sub>2</sub>O) 1,2:

вычислено: С 47,50; Н 3,63; N 11,01;

найдено: С 47,39; Н 3,28; N 10,69.

Пример 205. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[2-(2'-аминосulфонил-[1,1']-дифен-4-ил)-1-гидроксиэтил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоте (1 г, 3,6 ммоль) в СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) добавляют оксалилхлорид (0,4 мл, 4,9 ммоль) и несколько капель ДМФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем растворитель удаляют в вакууме. В делительной воронке дибромэтан (0,1 мл) добавляют к активированному Zn (0,35 г, 5,3 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 мин, затем охлаждают до 0°C и медленно в течение 0,5 ч добавляют 4-бромбензилбромид (1,1 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (5 мл).

Реакционную смесь выдерживают при 0°C 3 ч, затем вводят канюлей в смесь CuCN (0,38 г, 4,3 ммоль), LiCl (0,36 г, 8,5 ммоль) и ТГФ (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь нагревают до -20°C в течение 5 мин, затем снова охлаждают до -78°C. Твердый хлорангидрид кислоты суспендируют в ТГФ (20 мл) и добавляют к указанной охлажденной смеси. Реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры, затем фильтруют и концентрируют. Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат, 2:1) дает 0,55 г (37%) продукта в виде белой пены. MS (ESI) m/z = 433,9-432 (M-H)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, полученный в части А (0,53 г, 1,2 ммоль), подвергают взаимодействию по стандартным методикам Сузуки с 2-трет-бутиламиносульфонилфенилбороновой кислотой (0,39 г, 1,7 ммоль). Очистка хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат, 4:1) дает 0,32 г (46%) кетонитрильного связанного продукта. Масс-спектр (ESI), m/z = 565 (M-H)<sup>+</sup>.

Часть С. К продукту, полученному в части В (0,05 г, 0,08 ммоль), добавляют СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и тетра-N-бутиламмоний борогидрид (0,08 г, 0,31 ммоль), смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляют, добавляют 10% HCl и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют диэтиловым эфиром, подщелачивают 50% NaOH, экстрагируют этилацетатом и сушат (MgSO<sub>4</sub>). Диэтилэфирный слой содержит трет-бутилзащитенный промежуточный продукт. Эфир концентрируют и остаток нагревают в ТФУ в течение 15 мин. Весь продукт объединяют и после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой и сушки вымораживанием получают 0,01 г продукта (18%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,23 (уш. д, 2H), 8,03 (д, J=6,96 Гц, 1H), 7,63 (м, 6H), 7,28 (с+д, J=7,69 Гц, 3H), 7,18 (с, 2H), 7,11 (с+д, J=6,59 Гц, 3H), 5,83 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,09 (д, J=6,60 Гц, 2H) млн. д.; HRMS 517,152122 (вычислено), 517,152222 (найдено).

Пример 206. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоте (1 г, 3,6 ммоль) в СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) добавляют оксалилхлорид (0,43 мл, 4,9 ммоль) и несколько капель ДМФ. Реакционную смесь перемешивают 18 ч, затем растворитель удаляют в вакууме. Добавляют свежеперегранный СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), затем 4-бром-2-фторанилин (0,68 г, 3,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,09 г, 8,9 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь промывают 1N HCl, насыщенным раство-

ром  $\text{NaHCO}_3$ , сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют, получая 1,55 г сырого бромида. Масс-спектр (ESI) (-ve),  $m/z$  (отн. интенсивность) 450,8-452,8 (M-H, 100).

Часть В. Бромид, полученный в части А (0,5 г, 1,1 ммоль), 2-тиометилфенилбороновую кислоту (0,26 г, 1,5 ммоль) и 2М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 мл), объединяют в смеси (1:1) этанол/толуол (20 мл) и дегазируют барботированием азота в течение 30 мин. Добавляют тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (50 мг), реакцию смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Связанный продукт очищают, пропуская через пробку силикагеля (элюирование: гексан/этилацетат, 1:1), и используют в следующей стадии. Тиометильное соединение растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл), охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют МСРВА (0,67 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч, затем последовательно промывают водным раствором дисульфита натрия, рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Сульфон очищают, пропуская через пробку силикагеля (элюирование: гексан/этилацетат, 1:1), получая 0,34 г продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,25 (т, 1H), 7,90-7,15 (м, 12H), 2,39 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  550,7 (M+Na) $^+$ , 526,7 (M-H) $^+$ .

Часть С. Продукт, полученный в части В (0,34 г, 0,6 ммоль), гидрируют в смеси метанол/этанол (1:2) (70 мл) и ТФУ (1 мл) с катализатором -10% палладий на углероде при 50 psi = 344,74 кПа в течение 24 ч. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой и сушка вымораживанием дают 0,21 г (50%) продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,75 (с, 1H), 8,23 (м, 3H), 8,11 (дд,  $J = 7,69, 1,46$  Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J = 6,96, 1,47$  Гц, 1H), 7,81 (м, 8H), 7,26 (дд,  $J = 1,47, 8,06$  Гц, 1H), 4,16 (кв,  $J = 5,49$  Гц, 2H), 2,94 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 532,9 (M+H, 100);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) 1,1:

вычислено: С 49,65; Н 3,23; N 8,52;

найдено: С 49,73; Н 2,98; N 8,40.

Пример 207. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифтораметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновую кислоту (2,2 г, 7,8 ммоль) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в метаноле, содержащем конц. серную кислоту (1 мл), в течение 48 ч. Растворитель удаляют и остаток растворяют в этилацетате, промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ). Сложный эфир гидрируют в смеси  $\text{MeOH}$ /ТФУ с катализатором - 10% палладий на углероде при 40 psi = 275,79 кПа в течение 24 ч. Реакционную

смесь фильтруют и концентрируют. Остаток суспендируют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 1N  $\text{NaOH}$  (35 мл) и бензилхлорформат (1,2 мл, 8,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 2 ч, затем разделяют и органические компоненты сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток растворяют в  $\text{MeOH}$ , охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют  $\text{LiOH}$  (0,5 г, 11,8 ммоль) в воде. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, концентрируют, остаток подкисляют, экстрагируют этилацетатом и сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), получая 1,83 г (57%) твердого белого вещества. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 417,9 (M-H, 100).

Часть В. Кислоту, полученную в части А (0,46 г, 1,1 ммоль), подвергают взаимодействию с 2-амино-5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримидином (0,31 г, 1,1 ммоль) по стандартной методике через хлорангидрид кислоты, получая 0,3 г (42%) карбобензилокси-защищенный промежуточный продукт. Его нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в ТФУ в течение 45 мин. После очистки ВЭЖХ с обращенной фазой и сушки вымораживанием получают 0,16 г (общий выход 23%) целевого продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,65 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,24 (уш. д, 2H), 8,15 (д,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 7,87 (м, 4H), 7,58 (с+м, 3H), 7,54 (д,  $J = 7,32$  Гц, 1H), 4,16 (кв.  $J = 5,49$  Гц, 2H), 3,07 (с, 3H) млн. д.; HRMS 517,126970 (вычислено), 517,125600 (найдено).

Элементный анализ для  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) 1,2:

вычислено: С 46,70; Н 3,12; N 12,86;

найдено: С 46,78; Н 3,04; N 12,56.

Пример 208. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Нитрил, полученный в соответствии с методикой примера 206, подвергают взаимодействию в стандартных условиях реакции Пиннера, очищают ВЭЖХ с обращенной фазой и сушат вымораживанием, получая 0,067 г (27%) продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,74 (с, 1H), 9,45 (с, 1,5H), 9,13 (с, 1,5H), 8,11 (д,  $J = 7,69$  Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 8,42$  Гц, 2H), 7,81 (м, 5H), 7,44 (м, 2H), 7,26 (д,  $J = 8,42$  Гц, 1H), 2,94 (с, 3H) млн. д.. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 546 (M+H, 100).

Пример 209. 1-(3-Амидинофенил)-5-[(3-фтор-2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Нитрил, полученный в примере 207, подвергают взаимодействию в стандартных условиях реакции Пиннера. Очищают ВЭЖХ с обращенной фазой и сушат вымораживанием, полу-

чая 0,042 г (25%) продукта. HRMS 547,117549 (вычислено), 547,117400 (найдено).

Пример 210. 1-(3-Аминотетил)фенил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)карбонилметил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К карбоновой кислоте, содержащей защитную N-карбобензилокси группу (5 г, 11,9 ммоль) (описанной в примере 207) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), добавляют оксалилхлорид (1,5 мл, 16,7 ммоль) и ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем растворители удаляют и полученное твердое вещество желтого цвета отставляют в сторону. В делительной воронке дибромэтан (0,3 мл) добавляют к активированному Zn (1,87 г, 28 ммоль) в ТГФ (30 мл). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником 5 мин, затем охлаждают до 0°C и медленно в течение 0,5 ч добавляют 4-бромбензилбромид (5,96 г, 24,9 ммоль) в ТГФ (45 мл). Реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 3 ч, затем вводят с помощью канюли в смесь CuCN (2,24 г, 25 ммоль), LiCl (1,52 г, 36 ммоль) и ТГФ (15 мл) при -78°C. Реакционную смесь нагревают -20°C в течение 5 мин, затем снова охлаждают до -78°C. Твердый хлорангидрид кислоты суспендируют в ТГФ (50 мл) и добавляют к указанной охлажденной смеси. Реакционную смесь выдерживают при -78°C в течение 1 ч, при 0°C в течение 1 ч, затем при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , фильтруют и экстрагируют этилацетатом. Водный слой осторожно подкисляют, экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фракции сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Очищают хроматографией на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат, 1:1) и перекристаллизовывают ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексаны), получая 2,8 г чистого продукта и 2,5 г немного загрязненного продукта из фильтрата.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (м, 8H), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,43 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,11 (AB, J = 13,5, 46,9 Гц, 2H) млн. д.; Масс-спектр (ESI) (-ve), m/z (отн. интенсивность): 569,7-571,6 (M-H)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, полученный в части А (0,5 г, 0,88 ммоль), подвергают взаимодействию по стандартным методикам Сузуки с 2-трет-бутиламиносульфонилфенилбороновой кислотой (0,3 г, 1,1 ммоль). Очистка методом хроматографии на силикагеле (элюирование: гексаны/этилацетат, 2:1) дает 0,36 г связанного продукта. После удаления защитной группы в кипящей ТФУ (20 мин), очистки ВЭЖХ с обращенной фазой и сушки вымораживанием получают 0,2 г (64%) продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,16 (м, 3H), 8,13 (дд, J = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (м, 5H), 7,45 (м, 1H), 7,33 (м, 7H), 4,45 (с, 2H), 4,14 (д, J = 5,9 Гц, 2H)

млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 514,8 (M+H, 100);

Элементный анализ для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (ТФУ) 1,3:

вычислено: C 50,02; H 3,39; N 8,45;

найдено: C 50,10; H 3,35; N 8,39.

Пример 211. 1-(3-Аминотетил)фенил-5-[(2'-аминосульфонила-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонилметил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Пиразол (1 г, 3,92 ммоль), полученный в части В примера 10, растворяют с  $\text{CCl}_4$ , затем добавляют NBS (1,1 г, 6,27 ммоль) и бензоилпероксид (0,038 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. После удаления растворителя добавляют 50 мл воды, затем экстрагируют  $\text{EtOAc}$ , органический слой промывают рассолом и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с последующей очисткой флэш-хроматографией (элюирование: гексан:метилхлорид, 2:3), получая 0,55 г требуемого бромметильного продукта в виде твердого светло-желтого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77-7,69 (м, 3H); 7,61 (т, J = 7,69, 1H); 7,13 (с, 1H); 4,51 (с, 2H); 4,32 (кв., J = 6,95, 2H); 1,33 (т, J = 6,96, 3H) млн. д.; Масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ), m/z (отн. интенсивность): 334,0 (97) и 336,0 (100).

Часть В. К продукту, полученному в части А (0,55 г, 1,65 ммоль), в ДМФ добавляют  $\text{KSMe}$  (0,16 г, 1,81 ммоль). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение ночи. Раствор гасят водой (100 мл) и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывают рассолом и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Раствор фильтруют, через фильтрат в течение 2 ч барботируют воздух, затем его концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексан: $\text{EtOAc}$ , 3:2), получая 0,14 г метилсульфонилметильное соединение в виде бесцветных кристаллов. Масс-спектр (аммиак-Cl), m/z (отн. интенсивность): 334,1 (M+H, 100).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77-7,69 (м, 4H); 7,61 (т, J = 8,05, 1H); 4,38 (с, 2H); 4,30 (кв., J = 6,96, 2H); 2,94 (с, 3H); 1,32 (т, J = 6,96, 3H) млн. д.

Часть С. Взаимодействие продукта, полученного в части В, с 2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифениланилином по стандартным методикам Вейнреба с последующим гашением кислотой и очисткой флэш-хроматографией на силикагеле дают 0,13 г требуемого связанного продукта. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 613,8 (75).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (с, 1H); 8,16 (м, 1H); 7,82 (с, 1H); 7,75-7,55 (м, 8H); 7,50-7,45 (м, 2H); 7,30 (м, 1H); 7,16 (с, 1H); 4,42 (с, 2H); 3,00 (с, 3H); 1,02 (с, 9H) млн. д.

Часть D. К продукту, полученному в части С (0,13 г, 0,22 ммоль), растворенному в этаноле (50 мл), добавляют 10% Pd/C (20 мг) и 2 мл

AsOH. Раствор гидрируют на аппарате Парра при 50 psi = 344,74 кПа в течение 18 ч, затем фильтруют через подушку целита и концентрируют, получая сырой восстановленный продукт, который обрабатывают ТФУ (6 мл) и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 50 мин. После удаления растворителя, стандартной очистки ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизации получают целевой продукт в виде твердого бесцветного вещества. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 540,1 (M+H, 100).

Пример 212. 1-(3-Амидино)фенил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метиламиноссульфонилметил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К продукту (1,1 г, 3,29 ммоль), полученному в части А (пример 211), в ДМФ добавляют NaN<sub>3</sub> (0,24 г, 3,62 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят водой (200 мл) и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой, рассолом и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Смесь фильтруют и концентрируют, получая 0,93 г сырого азидометильного соединения. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 297,1 (M+H, 100).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (м, 3H); 7,59 (м, 1H); 7,08 (с, 1H); 4,44 (с, 2H); 4,30 (кв., J = 7, 2H); 1,31 (т, J = 7, 3H) млн. д.

Часть В. К продукту (0,54 г, 1,82 ммоль), полученному в части А, в ТГФ добавляют PPh<sub>3</sub> (0,53 г, 2,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и растворитель упаривают. Добавляют HCl (1N, 50 мл) и органические вещества экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Упаривание в вакууме приводит к получению целевого аминометильного соединения (0,32 г) в виде твердого белого вещества. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 271,1 (M+H, 100).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (с, 1H); 7,72 (м, 2H); 7,59 (м, 1H); 7,01 (с, 1H); 4,30 (кв., J = 7, 2H); 3,96 (с, 2H); 1,31 (т, J = 7, 3H) млн. д.

Часть С. К продукту (0,43 г, 1,59 ммоль), полученному в части В, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют триэтиламин (1,5 экв.). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывают 1N HCl, NaHCO<sub>3</sub> (насыщ.), рассолом, затем сушат над MgSO<sub>4</sub>. Упаривают в вакууме с последующей очисткой флэш-хроматографией (элюирование: гексан : EtOAc, 4:1), получая 0,42 г требуемого предшественника метилсульфонамидпиразола. Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI), m/z (отн. интенсивность): 349,0 (M+H, 100).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (м, 2H); 7,73 (м, 1H); 7,61 (м, 1H); 7,08 (с, 1H); 4,44 (д, J = 6,3,

2H); 4,29 (кв., J=7,3, 2H); 3,325 (с, 1H); 3,01 (с, 3H); 1,31 (т, J = 7,3, 3H) млн. д.

Часть D. Взаимодействием продукта, полученного в части В, с 2-третбутиламиносульфонил-[1,1']-дифениламино по стандартным методикам Вейнреба с последующим обычным гашением кислотой и очисткой флэш-хроматографией на силикагале получают требуемый связанный продукт. Масс-спектр ESI (-ve), m/z (отн. интенсивность): 605,1 (M-H, 100).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (с, 1H); 8,16 (м, 1H); 7,74 (м, 5H); 7,56 (м, 6H); 7,30 (м, 1H); 7,02 (с, 1H); 4,46 (д, 2H); 3,81 (с, 1H); 3,06 (с, 3H); 1,04 (с, 9H) млн. д.

Часть С. Стандартной реакцией получения амидина Пиннера с последующей очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизацией получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,69 (с, 1H); 9,43 (с, 2H); 9,15 (с, 2H); 8,05 (м, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,85 (м, 1H); 7,80 (м, 1H); 7,70 (м, 4H); 7,60 (м, 2H); 7,35 (м, 2H); 7,30 (м, 1H); 7,20 (м, 3H); 4,28 (д, J = 6,1, 2H); 2,97 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 568,0 (100) HRMS для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 568,143686 (вычислено); 568,145471 (найдено).

Пример 213. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метиламиноссульфонилметил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Стандартным сочетанием Вейнреба продукта, полученного в части С (пример 203), с 4-бром-2-фторанилином получают требуемый амид.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (т, J = 8,4, 1H); 7,90 (уш. д, 1H); 7,79 (м, 1H); 7,78 (м, 2H); 7,61 (м, 1H); 7,35 (м, 2H); 6,96 (с, 1H); 4,86 (м, 1H); 4,44 (д, J = 6,2, 2H); 3,04 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI) (-ve), (отн. интенсивность): 489,8 (85) и 491,8 (100).

Часть В. Стандартным сочетанием Сузуки продукта, полученного в части А, с 2-тиометилбороновой кислотой получают целевой 2'-тиометилдифенил-промежуточный продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (уш. д, 1H); 8,00 (уш. д, 1H); 7,83 (с, 1H); 7,75 (м, 2H); 7,62 (м, 1H); 7,35 (м, 6H); 6,96 (с, 1H); 4,85 (м, 1H); 4,48 (д, J = 5,9, 2H); 3,05 (с, 3H), 2,39 (с, 1H) млн. д. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность): 557,9 (M+Na, 100). Масс-спектр (ESI) (-ve), m/z (отн. интенсивность): 533,8 (M-H, 100).

Часть С. К продукту, полученному в части В, (0,54 г, 1,01 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют MCPBA (0,52 г, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем в смесь добавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывают NaHCO<sub>3</sub> (нас.), дисульфитом натрия, рассолом и сушат над MgSO<sub>4</sub>. После фильтрования и концентрирования фильтра-

та в вакууме с последующей очисткой флэш-хроматографией (элюирование гексан/ЕтОас, 1:1) получают 0,53 г сульфонилметилпроизводное в виде твердого белого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,53 (с, 1H); 8,07 (м, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,85 (м, 1H); 7,8 (м, 6H); 7,41 (м, 1H); 7,35 (м, 1H); 7,23 (м, 2H); 4,23 (с, 2H); 2,94 (с, 3H); 2,89 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI) (-ve),  $m/z$  (отн. интенсивность): 565,8 (70).

Часть D. Продукт, полученный в части C, гидрируют как описано выше, после очистки ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизации получают целевой бензиламинный аналог в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO}_4$ )  $\delta$ : 10,53 (с, 1H); 8,16 (уш. д, 2H); 8,07 (м, 1H); 7,75 (м, 1H); 7,72 (м, 4H); 7,49 (м, 5H); 7,21 (м, 2H); 4,23 (д,  $J = 6,2$ , 2H); 4,09 (м, 2H); 2,93 (с, 3H); 2,90 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 571,9 (M+H, 100).

HRMS вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{FS}_2$  572,143766 (вычислено); 572,145154 (найдено).

Пример 214. 1-(3-(N-карбоксиметил)амидинофенил)-5-[(5-(2'-аминсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

К соединению примера 92 (100 мг, 0,19 ммоль) в ДМФ добавляют метилхлорформиат (36 мг, 0,38 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют ЕтОас, органический слой промывают водой, рассолом и сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, получая требуемый карбамат [масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 590,9 (100)], который затем обрабатывают ТФУ, осторожно нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Упаривают ТФУ с последующей очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизацией и получают целевое соединение.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMCO}$ )  $\delta$ : 11,34 (с, 1H); 8,61 (с, 2H); 8,01 (м, 1H); 7,95 (м, 1H); 7,80 (м, 1H); 7,69 (м, 1H); 7,64 (м, 3H); 7,49 (с, 2H); 7,40 (м, 1H); 7,03 (с, 1H); 3,79 (с, 3H); 2,28 (с, 3H) млн.д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 535,0 (M+H, 100).

HRMS вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$  535,151213 (вычислено); 535,151600 (найдено).

Пример 215. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Стандартным взаимодействием Вейнреба 2'-сульфонилметилдифениламина со сложным эфиром пиразола, полученным в части В примера 10, после очистки хроматографией на силикагеле получают требуемый связанный амидный предшественник.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,24 (д,  $J = 7,7$ , 1H); 7,87 (с, 1H); 7,81 (с, 1H); 7,76 (м, 1H); 7,69 (м, 6H); 7,45 (м, 2H); 7,35 (м, 1H); 6,71 (с, 1H); 2,68 (с, 3H); 2,42 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 478,9 (M+Na, 100). Масс-спектр (ESI) (-ve),  $m/z$  (отн. интенсивность): 454,9 (M-H, 100).

Часть В. К продукту, полученному в части А (0,48 г, 1,05 ммоль), в ЕтОН добавляют 10% Pd/C (80 мг) и 1 мл ТФУ. Смесь гидрируют в аппарате Парра при 50 psi = 344,74 кПа в течение 18 ч. После фильтрования через подушку целита и концентрирования фильтрата в вакууме с последующей очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой получают целевое соединение.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO}_4$ )  $\delta$ : 10,65 (с, 1H); 8,17 (уш. д, 2H); 8,06 (д,  $J = 7,7$ , 1H); 7,75 (м, 5H); 7,49 (м, 6H); 6,92 (с, 1H); 4,10 (м, 2H); 2,81 (с, 3H); 2,29 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 460,9 (M+H, 100).

HRMS вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  461,164738 (вычислено); 461,164405 (найдено).

Пример 216. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(2'-аминсульфонил-3-метил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Стандартным взаимодействием Вейнреба 2'-трет-бутиламинсульфонил-2-метилдифениламина с полученным ранее сложным эфиром пиразола получают требуемый связанный амидный предшественник.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (д,  $J = 7,7$ , 1H); 7,83 (м, 4H); 7,64 (м, 2H); 7,56 (м, 2H); 7,4 (м, 3H); 7,15 (с, 1H); 3,61 (с, 1H); 2,36 (с, 3H); 1,04 (с, 9H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 604,1 (M+Na, 100). ESI (-ve), масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность): 580,3 (M-H, 100).

Часть В. Восстановлением бензонитрила в бензиламин с последующим удалением трет-бутильной группы и стандартной очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой получают целевое соединение.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO}_4$ )  $\delta$ : 10,33 (с, 1H); 8,23 (уш. д, 2H); 8,02 (м, 1H); 7,76 (с, 1H); 7,66 (м, 6H); 7,40 (д,  $J = 8,1$ , 1H); 7,31 (м, 5H); 4,15 (м, 2H); 2,25 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность): 530,2 (M+H, 100).

Пример 217. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-1,2,3-триазол, соль трифторуксусной кислоты.

Стандартным взаимодействием Вейнреба 4-бром-2-фторанилина с ранее полученной 1,2,3-триазол-5-карбоновой кислотой по методике примера 46 после очистки флэш-хроматографией на силикагеле получают связанное амидотриазольное производное.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,23 (с, 1H); 8,11 (м, 1H); 7,86 (м, 4H); 7,68 (м, 1H); 7,34 (м, 2H) млн.

д. ESI (-ve) масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность): 383,8 (100) и 385,7 (80).

Стандартным сочетанием Сузуки этого промежуточного продукта с 2-тиометилбороновой кислотой с последующим окислением с помощью MCPBA в дихлорметане получают требуемое дифенилсульфонил-производное.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,34 (м, 3H); 8,05 (уш. д, 1H); 7,93 (м, 3H); 7,74 (м, 3H); 7,37 (м, 2H); 7,24 (м, 1H); 2,74 (с, 3H) млн. д. ESI (-ve) масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность): 459,9 (M+H, 100). Этот промежуточный продукт затем восстанавливают до бензиламина и очищают стандартными методами, описанными выше.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO}_4$ )  $\delta$ : 10,76 (с, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,21 (уш. д, 2H); 8,05 (м, 1H); 7,77 (м, 7H); 7,39 (м, 2H); 7,22 (м, 1H); 4,14 (м, 2H); 2,89 (с, 3H) млн. д. ESI (-ve) масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность): 465,9 (M+H, 100). HRMS вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{FS}$ , 466,134915, найдено 466,136900.

Пример 218. 1-(3-Аминометил-4-метил)фенил-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. К охлажденной (0°C) подкисленному (конц. HCl, 100 мл) раствору 2-метил-4-аминобензонитрила (10 г, 78,12 ммоль) добавляют нитрит натрия (8,08 г, 117,19 ммоль), предварительно растворенный в воде (20 мл). В процессе добавления нитрита натрия реакционную смесь охлаждают. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин по каплям добавляют раствор  $\text{SnCl}_2$  в конц. HCl (50 мл). Сразу выпадает осадок. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение дополнительных 18 ч, затем фильтруют, промывают холодной водой (1000 мл), затем смесью петролейный эфир/эфир (2:1, 500 мл). Остаток сушат в вакууме в течение ночи, получая 8,15 г сырой соли олова гидразина.

Часть В. Соль олова, полученную в части А, перемешивают в ледяной уксусной кислоте (100 мл). К этому раствору затем добавляют метоксиоксим, полученный из этил 2,4-диоксавалерата (4,59 г, 24,55 ммоль). Реакционную смесь осторожно кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Уксусную кислоту упаривают и остаток затем гасят водой (200 мл). Органические вещества экстрагируют этилацетатом (2X100 мл), промывают насыщенным дикарбонатом натрия (2X50 мл), рассолом (50 мл) и сушат (сульфат магния). Колоночная хроматография (силикагель, элюирование: этилацетат/гексан, 2:8) дает требуемый пиразолкарбоксилат (4 г) в виде бледно-желтого масла, которое затем кристаллизуется при стоянии.

Часть С. Продукт, полученный в части В, подвергают стандартному взаимодействию Вейнреба с использованием триметилалюминия с 2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-

иламином, как описано выше. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией, получая чистый продукт с 90% выходом.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,30 (уш. с, 1H), 8,13 (уш. д, 1H), 7,78-7,23 (м, 10H), 6,78 (с, 1H), 3,68 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,01 (с, 9H) млн. д.; Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 528 (M+H, 100).

Часть D. Продукт, полученный в части D, затем подвергают восстановлению (аппарат Парра) при давлении водорода 50 psi = 344,74 кПа в кислой среде (метанол, уксусная кислота) с использованием 10% палладия на углеводе в течение ночи. Растворители упаривают и сырой продукт перемешивают в ТФУ (кипящ.) с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Упаривают растворители и получают сырой бензиламин, который затем очищают препаративной ВЭЖХ (элюирование: ацетонитрил:вода, градиент, содержащий 5% ТФУ), получая целевой бензиламин в виде слоистых бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,6 (с, 3H), 8,14 (уш. с, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 5H), 6,91 (с, 1H), 4,07 (уш. д, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 476,2 (M+H, 100).

Пример 219. 1-(3-Аминометил-4-фтор)фенил-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Пиразольное соединение получают из легкодоступной соли 4-фтор-3-цианофенилгидразин олова (полученной из соответствующего анилина) и оксима, полученного из этил 2,4-диоксавалерата по методикам, описанным выше. Стандартным сочетанием Вейнреба пиразола с 2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-иламином получают требуемый связанный амидный предшественник, который затем подвергают восстановлению по стандартной методике (водород при давлении 50psi = 344,74 кПа, метанол:уксусная кислота) при использовании 10% палладия на углеводе. Выпаривают растворители с последующей обработкой ТФУ в течение 0,5 ч и очисткой препаративной ВЭЖХ, как описано выше, и получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,25 (уш. с, 3H), 8,00 (д, 1H), 7,78-7,23 (ср, 12 H), 6,95 (с, 1H), 4,14 (м, 2H), 2,30 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 480,2 (M+H, 100).

Пример 220. 1-(3-Аминометил-4-хлор)фенил-5-[(2'-аминсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Пиразольное соединение получают из легкодоступной соли 4-хлор-3-цианофенилгидразин олова (полученной из соответствующего

анилина) и оксима, полученного из этил 2,4-диоксвалерата по методикам, описанным выше.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (д, 1H), 7,86-7,55 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,24 (кв., 2H), 2,35 (с, 3H), 1,28 (т, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 290 (M+H, 100).

Стандартным сочетанием Вейнреба пиразола, полученного ранее, с 2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-иламином получают требуемый связанный амидный предшественник, который затем обрабатывают борогидридом тетрабутиламмония (1,5 экв.) в дихлорметане в течение 24 ч. Растворитель упаривают и остаток затем осторожно кипятят с обратным холодильником в ТФУ в течение 0,5 ч. Упаривают растворитель с последующей очисткой препаративной хроматографией, как описано выше, и получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,25 (уш. с, 3H), 8,00 (д, 1H), 7,78-7,23 (ср, 12H), 6,95 (с, 1H), 4,14 (м, 2H), 2,30 (с, 3H) млн. д. Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 497,1 (M+H, 100).

Пример 221. 1-(3-Аминометил-4-фтор)фенил-5-[(2'-аминсульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Восстановлением бензонитрильного предшественника, как описано выше (10% палладий на угле, метанол/уксусная кислота, давление водорода 50 psi = 344,74 кПа) после очистки препаративной ВЭЖХ и лиофилизации получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,68 (с, 1H), 8,27 (уш. с, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68-7,60 (м, 4H), 7,61-7,43 (м, 3H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,20 (дд, 2H), 4,18 (уш. д, 2H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 551,9 (M+H, 100).

Пример 222. 1-(3-Аминометил)фенил-5-[(2'-аминсульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Взаимодействием этил 1-(3-цианофенил)-5-метилкарбоксилата с 2'-трет-бутиламиносульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-иламином по методике Вейнреба, как описано выше, получают требуемое связанное амидное соединение. В этом случае для способствования взаимодействию используют 1,5 экв. дифенилового аналога. Очистка на силикагеле (метилхлорид/метанол, 9:1) дает чистый амид (60%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (т, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78-7,68 (м, 4H), 7,60-7,48 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,04 (с, 9H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 553,9

(M+Na, 100). ESI (-ve) масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 529,9 (M-H, 100).

Часть В. Продукт, полученный в части А, затем превращают в соответствующий бензиламин восстановлением (10% Pd/C, MeOH/AcOH при давлении водорода 50 psi = 344,74 кПа), методика которого описана выше. Упариванием растворителя с последующей стандартной обработкой ТФУ для удаления трет-бутильной группы и очисткой препаративной хроматографией получают чистое целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (60%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,42 (с, 1H), 8,20 (уш. с, 2H), 8,02 (дд, 1H), 7,70-7,59 (м, 4H), 7,55-7,29 (м, 6H), 7,19 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,11 (уш. д, 2H), 2,50 (с, 2H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 480 (M+H, 100).

Пример 223. 1-(3-Аминометил)фенил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Взаимодействием этил 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-карбоксилата с 2'-метилсульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-иламином (полученным ранее взаимодействием по методике Сузуки 2-тиометилфенилбороновой кислоты с 4-бром-2-фторанилином) по методике Вейнреба, как описано выше, получают требуемое связанное амидное соединение. Очистка на силикагеле (метилхлорид/метанол, 9:1) дает чистый амид (80%) в виде твердого бесцветного вещества. Амид также получают сначала взаимодействием (по Вейнребу) 2-фтор-4-броманилина с описанным выше пиразолкарбоксилатом с последующим взаимодействием по методике Сузуки с 2-тиометилфенилбороновой кислотой и окислением до сульфонилопроизводного.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (т, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,96 (уш. д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78-7,59 (м, 5H), 7,41-7,35 (т, 2H), 7,17 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,40 (с, 3H) млн. д.;

Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 593 (M+Na, 100). ESI (-ve) масс-спектр, m/z (отн. интенсивность) 572 (M-H, 100).

Часть В. Восстановлением продукта, полученного в части А, по методике, описанной выше, и очисткой ВЭЖХ получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,45 (с, 1H), 8,20 (уш. с, 3H), 8,08 (дд, 1H), 7,80-7,66 (м, 4H), 7,55-7,37 (м, 5H), 7,21 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,50 (с, 3H) млн. д.; Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 479 (M+H, 100).

Пример 224. 1-(3-Амидинофенил)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразол, бис-трифторацетат.

Часть А. Получение N-(3-фтор-4-нитрофенил)морфолина.

3,4-Дифторнитробензол (10,0 г, 62,86 ммоль) по каплям добавляют в охлажденный раствор (0°C) морфолина (6,03 мл, 69,14 ммоль), диизопропиламина (11,83 мл, 67,89 ммоль) и 35 мл этилацетата в течение 1,5 ч. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют 25 мл метилхлорида, 100 мл этилацетата и 50 мл воды. Смесь разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (2 x 25 мл). Объединяют органические части, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая твердое желтое вещество. Сырой продукт перекристаллизовывают из ацетона и воды, получая 12,55 г твердого кристаллического вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7,99 (м, 2H), 7,14 (т, 1H, J = 8,79 Гц), 3,71 (уш. т, 4H, J = 4,56 Гц), 3,23 (уш. т, 4H, J = 4,76 Гц). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 227 (M+H).

Часть В. Получение N-(3-фтор-4-аминофенил)морфолина.

N-(3-фтор-4-нитрофенил)морфолин (6,01 г, 26,59 ммоль) и каталитическое количество палладия на углеводе (10%) суспендируют в 100 мл метанола в колбе Парра. Реакционную смесь помещают в аппарат гидрирования Парра при 60 psi = 413,685 кПа и гидрируют в течение 2 ч. Реакционную смесь пропускают через подушку целита, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая 4,50 г N-(3-фтор-4-аминофенил)морфолина в виде твердого бесцветного вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 6,73 (т, 1H, J = 9,34), 6,28 (м, 2H), 3,64 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц), 2,76 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 197 (M+H, 100). <sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -124,455.

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Диметиламинопиридин (0,8 г, 2,25 ммоль) добавляют к раствору хлорангидрида 1-(3-цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты (0,46 г, 1,88 ммоль) и N-(3-фтор-4-аминофенил)морфолина (0,37 г, 1,88 ммоль) в 20 мл метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получают 0,070 г чистого 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,50 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J=7,33 Гц), 7,73 (д, 1H, J = 8,79 Гц), 7,62 (т, 1H, J = 7,87 Гц), 7,53 (м, 1H), 7,34 (д, 1H, J = 9,15 Гц), 6,99 (т, 1H, J = 9,34 Гц), 6,93 (с, 1H), 3,69 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц), 2,92 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц), 2,28 (с, 3H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 406 (M+H, 100), 833 (2M+Na).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: -122,081.

Часть D. Получение 1-(3-аминофенил)-3-метил-5-((3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол.

1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-((3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол (0,070 г, 0,173 ммоль) растворяют в 2 мл хлороформа и 2 мл этанола при 0°C. Газообразный хлористый водород барботируют через реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 15 ч и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество помещают под высокий вакуум на 2 ч. Сырой имидат растворяют в 2 мл этанола и в растворе при комнатной температуре добавляют карбонат аммония (0,25 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт стандартно очищают ВЭЖХ, получая 0,016 г чистого 1-(3-аминофенил)-3-метил-5-((3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,53 (с, 1H), 9,40 (с, 2H), 9,12 (с, 2H), 7,93 (д, 1H, J = 1,71 Гц, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,53 (дд, 1H, J = 15 Гц), 7,35 (д, 1H, J = 8,79 Гц), 7,01 (м, 2H), 3,72 (уш. т, 4H, J = 4,52 Гц), 2,95 (уш. т, 4H, J = 4,6 Гц), 2,29 (с, 3H). Масс-спектр (ESI), m/z (отн. интенсивность) 423 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -73,790 и -121,040. HRMS: вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>F<sub>1</sub>: 423,194478, найдено 423,192755.

Пример 225. 1-(3-Аминометилфенил)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразол бис-трифторацетат.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((3'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Диметиламинопиридин (0,18 г, 1,47 ммоль) добавляют к раствору хлорангидрида N-(цианофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,22 ммоль) и ранее описанного N-(3-фтор-4-аминофенил)морфолина (0,24 г, 1,22 ммоль) в 20 мл метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией, получая 0,070 г чистого 1-(3-цианофенил)-3-метил-5-((3'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,50 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J = 7,33 Гц), 7,73 (д, 1H, J = 8,79 Гц), 7,62 (т, 1H, J = 7,87 Гц), 7,53 (м, 1H), 7,34 (д, 1H, J = 9,15 Гц), 6,99 (т, 1H, J = 9,34 Гц), 6,93 (с, 1H), 3,69 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц), 2,92 (уш. т, 4H, J = 4,58 Гц), 2,28 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 406 (M+H, 100) 833 (2M+Na).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -122,078.

Часть В. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-((3'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

1-(3-Цианофенил)-3-метил-5-((3'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол (0,21 г, 0,519 ммоль) суспендируют с каталитическим количеством палладия на углеводе (10%) в 15 мл метанола и 1 мл трифторуксусной кислоты.

Реакционную смесь помещают на аппарат гидрирования Парра с давлением водорода 60 psi = 413,685 кПа в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита (Celit rad) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Сырой материал очищают стандартными методами ВЭЖХ, получая чистый 1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-((3'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,53 (с, 1H), 8,18 (уш. с, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 15,0 Гц, J<sub>2</sub> = 2,2 Гц), 7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H, J = 7,33 Гц), 6,98 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 9,3 Гц, J<sub>2</sub> = 9,2 Гц), 6,86 (с, 1H), 4,07 (уш. т, 2H, J<sub>1</sub> = 2,9 Гц, J<sub>2</sub> = 2,6 Гц), 3,69 (уш. т, 4H, J<sub>1</sub> = 4, 4 Гц, J<sub>2</sub> = 4,8 Гц), 2,91 (уш. т, 4H, J<sub>1</sub> = 4,9 Гц, J<sub>2</sub> = 4,8 Гц), 2,47 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 410 (M+K, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -74,991 и -122,105. HRMS вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>F: 410,199224, найдено 410,197598.

Пример 226. 1-(3-Аминометилфенил)-3-трифторметил-5-((3'-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразол бис-трифторацетат.

Часть А. Получение 3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)нитробензола.

2-Метилимидазол (1,0 г, 12,18 ммоль) добавляют к раствору 3,4-дифторнитробензола в 100 мл ДМФ. В реакционную смесь добавляют карбонат калия (2,02 г, 14,61 ммоль) и смесь энергично перемешивают в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток переносят в 100 мл этилацетата. Органическую часть промывают водой (6 x 50 мл) и рассолом (3 x 50 мл). Полученные органические компоненты сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая 1,66 г сырого 3-фтор-4-N-(2-метилимидазол-1-ил)нитробензола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 8,42 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Гц, J<sub>2</sub> = 10 Гц), 8,21 (м, 1H), 7,86 (т, 1H, J = 8,4), 7,34 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 2,21 (с, 1H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 221,9 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -118,512.

Часть В. Получение 3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)анилина.

3-Фтор-4-N-(2-метилимидазол-1-ил)нитробензол (1,66 г, 7,51 ммоль) добавляют к суспензии палладия на углеводе (10%) в 30 мл метанола. Реакционную смесь помещают на аппарат

гидрирования Парра с давлением водорода 60 psi = 413,685 кПа и гидрируют в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая 1,40 г сырого 3-фтор-4-N-(2-метилимидазол-1-ил)анилина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 7,02 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,43 (м, 2H), 5,70 (уш. с, 1H), 2,07 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -124,344.

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((3'-фтор-4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Диметиламинопиридин (0,19 г, 1,56 ммоль) добавляют к раствору хлорангидрида N-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоты (0,39 г, 1,30 ммоль) и 3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)анилина (0,25 г, 1,30 ммоль) в 10 мл метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией, получая 0,16 г чистого 1-(3-цианофенил)-3'-трифторметил-5-((3'-фтор-4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 455,2 (M+H, 100).

Часть Д. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-трифторметил-5-((3'-фтор-4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола бис-трифторацетата.

Стандартным превращением бензонитрила (0,16 г, 0,344 ммоль), полученного в части С, в бензиламин каталитическим гидрированием после очистки ВЭЖХ получают 0,050 г 1-(3-метиламинофенил)-3-трифторметил-5-((3'-фтор-4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола бис-трифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,25 (с, 1H), 7,91-7,52 (м, 10H), 4,12 (м, 2H), 2,43 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 459,1 (M+H, 100). HRMS (NH<sub>3</sub>-Cl): Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>F: 459,155647; найдено 459,154688.

Пример 227. 1-(3-Цианофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол.

Часть А. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола.

Диэтилазодикарбоксилат (0,41 мл, 2,59 ммоль) по каплям добавляют в раствор ранее описанного 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-гидроксиметилпиразола (0,46 г, 1,73 ммоль), 4-гидрокси-[1,1']-дифенила (0,44 г, 2,59 ммоль) и трифенилфосфина (0,68 г, 2,59 ммоль) в 15 мл ТГФ в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические части сушат

над сульфатом магния и очищают сырой материал флэш-хроматографией, получая 0,040 г чистого 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,01 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,58 (м, 4H), 7,44 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,05 (с, 2H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 420 (M+H, 100), 437 (M+NH<sub>4</sub>, 63).

Примеры 228 и 229. 1-(3-Амидинофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола (пример 228) и 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола (пример 229).

Часть А. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол и 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола.

Стандартным превращением по методике Пиннера 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола, как описано выше, после очистки ВЭЖХ получают 0,022 г 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол трифтор-ацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,42 (уш. с, 2H), 9,16 (уш. с, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J = 8,1 Гц), 7,91 (д, 1H, J = 8,1 Гц), 7,79 (т, 1H, J = 8,1 Гц), 7,56 (м, 4H), 7,39 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,01 (д, 2H, J = 8,79 Гц), 5,26 (с, 2H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 437 (M+H, 100),

HRMS (NH<sub>3</sub>-CI): Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OF<sub>3</sub>: 437,158921, найдено 437,157809 и 0,002 г 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((1,1'-дифен-4-ил)оксиметил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J = 7,7 Гц), 7,78 (д, 1H, J = 9,2 Гц), 7,68-7,53 (м, 5H), 7,39 (т, 2H, J = 7,7 Гц), 7,27 (дд, 2H, J<sub>1</sub> = 7 Гц, J<sub>2</sub> = 7,0 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,01 (д, 2H, J = 8,8 Гц), 5,21 (с, 2H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 479 (M+H+MeCN). HRMS (NH<sub>3</sub>-CI):

Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OF<sub>3</sub>: 437,15892, найдено 437,157809.

Примеры 230 и 231. 1-(3-Амидинофенил)-3-трифторметил-5-((2-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол бис-трифтор-ацетат и 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((2-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол.

Часть А. Получение 2-фтор-4-(N-морфолино)анилина.

Морфолин (10,0 мл, 115 ммоль) добавляют к смеси 4-бром-2-фторанилина (1,03 г, 5,42 ммоль), бромида меди(I) (0,039 г, 0,27 ммоль) и карбоната калия (1,50 г, 10,84 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 130°C в течение 48 ч, затем концентрируют при пониженном давлении

и очищают флэш-хроматографией, получая 0,11 г чистого 2-фтор-4-(N-морфолино)анилина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 6,73 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8,8 Гц, J<sub>2</sub> = 9,9 Гц), 6,64 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,6 Гц, J<sub>2</sub> = 13,2 Гц), 6,57 (м, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,02 (м, 4H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 197 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: -133.

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

2-Фтор-4-(N-морфолино)анилин (0,11 г, 0,56 ммоль) в 5 мл метилхлорида по каплям при перемешивании добавляют раствор хлорангидрида N-(3-цианофенил)-3-трифторметил-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,17 г, 0,56 ммоль) и диметиламинопиридина (0,082 г, 0,67 ммоль) в 10 мл метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, затем концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,19 г чистого 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7,94 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,61 (дд, 2H, J<sub>1</sub> = 7,7 Гц, J<sub>2</sub> = 8,1 Гц), 7,12 (с, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,14 (м, 4H).

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола бис-трифтор-ацетата и 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартным превращением по методике Пиннера 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола после очистки ВЭЖХ получают 0,10 г 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-[(2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразола бис-трифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10,35 (с, 1H), 9,40 (уш. с, 2H), 9,11 (уш. с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (т, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,27 (т, 1H), 6,84-6,71 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 4H), 3,09-3,06 (м, 4H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 476,5 (M+H, 100). HRMS (CI):

Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub> 477,166212, найдено 477,166415;

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: -61,354, -74,772 и 0,002 г 1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((2'-фтор-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,31 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,83-6,70 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 4H), 3,09-3,06 (м, 4H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 477,5 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -61,274, -74,363. HRMS (CI): Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F<sub>4</sub> 478,150228, найдено 478,147507.

Пример 232. 1-(3-Аминометилфенил)-3-трифторметил-5-((3-трифторметил-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол бис-трифторацетат.

Часть А. Получение 3-трифторметил-4-N-морфолиноанилина.

3-Трифторметил-4-N-морфолинонитробензол (1,0 г, 3,62 ммоль) добавляют к суспензии палладия на углеводе (10%) в 25 мл метанола. Реакционную смесь помещают в среду водорода с давлением 1 атм и гидрируют при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтруют через подушку целита, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая требуемый анилин с количественным выходом.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7,20 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,92 (д, 1H, J = 2,6), 6,81 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,9 Гц, J<sub>2</sub> = 8,4 Гц), 3,80 (м, 4H), 3,74 (уш. с, 2H), 2,83 (уш. т, 4H, J = 4,4 Гц), 3,70-3,66 (м, 4H), 3,09-3,06 (м, 4H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 247 (M+H, 100).

Часть В. Получение 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((3'-трифторметил-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Диметиламинопиридин (0,25 г, 2,01 ммоль) добавляют к слабой суспензии 3-трифторметил-4-N-морфолиноанилина (0,41 г, 1,67 ммоль) и хлорангидрида N-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразол-5-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,67 ммоль) в 20 мл метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,38 г чистого 1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-((3'-трифторметил-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 7,79 (м, 5H), 7,62 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=7,7 Гц, J<sub>2</sub> = 8,1 Гц), 7,38 (д, 1H, J= 8,4 Гц), 7,15 (с, 1H), 3,83 (уш. т, 4H, J = 4,4), 2,91 (уш. т, 4H, J = 4,4 Гц). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 510 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -61.033 и -62.854.

Часть С. Получение 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((3'-трифторметил-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола бис-трифторацетата.

1-(3-Цианофенил)-3-трифторметил-5-((3'-трифторметил-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол (0,38 г, 0,75 ммоль) превращают в соответствующий бензиламин стандартным каталитическим восстановлением, как описано выше, после очистки ВЭЖХ получают 0,19 г 1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((3'-трифторметил-4'-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола бис-трифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,92 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J = 2,6 Гц), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 4H), 4,11 (уш. с, 2H),

3,67-3,64 (м, 4H), 2,78 (уш. т, 4H, J = 4,4 Гц). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 514 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: -59,557, -61,305, и -74,290. HRMS (CI): Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>: 514,167770; найдено 514,166332.

Пример 233. 1-(3-Аминометилфенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

Часть А. Получение этил 2,4-диоксогексаноата.

Металлический натрий (16,50 г, 717,39 ммоль) растворяют в 200 мл этанола. Затем к этому раствору добавляют охлажденный раствор 2-бутанола (64,26 мл, 717,39 ммоль). Спустя 0,10 ч в реакционную смесь добавляют диэтилоксалат (97,43 мл, 717,39 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 4 ч, затем концентрируют при пониженном давлении, обрабатывают 200 мл 1,0M раствором соляной кислоты. Экстрагируют 200 мл EtOAc и органическую часть промывают водой (2 x 150 мл) и рассолом (2 x 150 мл). Полученную органическую часть сушат над сульфатом магния, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 21,13 г чистого этил 2,4-диоксогексаноата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,40 (уш. с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,40-4,32 (м, 2H), 2,54 (кв., 2H, J= 7,7 Гц), 1,41-1,36 (м, 3H), 1,18 (т, 3H, J = 7,2 Гц).

Часть В. Получение этил (2-метилимино)-4-оксогексаноата.

Этил 2,4-диоксогексанат (21,13 г, 0,12 ммоль) и метоксиамин гидрохлорид (10,26 г, 0,12 ммоль) добавляют к суспензии молекулярных сит 3Å (30 г) в 500 мл безводного этанола. Реакционную смесь перемешивают механической мешалкой в течение 24 ч. Затем суспензию фильтруют через подушку целита и полученный фильтрат концентрируют, получая сырой продукт. После очистки сырого продукта флэш-хроматографией получают 6,07 г чистого этил (2-метилимино)-4-оксогексаноата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 4,33 (кв., 2H, J = 7,2 Гц), 4,06 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,51 (кв., 2H, J = 7,2 Гц), 1,35 (т, 3H, J = 7,2 Гц), 1,08 (т, 3H, J = 7,2 Гц). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 201 (M+H, 60), 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100).

Часть С. Получение этил (N-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоксилата.

К раствору этил (2-метоксиимино)-4-оксогексаноата (1,0 г, 4,98 ммоль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 3-цианофенилгидразин гидрохлорид (0,84 г, 4,98 ммоль). Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, затем концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,98 г этил (N-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоксилата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7,77-7,76 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,56 (т, 1H, J=8,0 Гц), 6,89 (с, 1H), 4,30-4,23 (м, 2H), 2,73 (кв., 2H, J = 8,0 Гц), 1,33-1,27 (м, 6H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI), m/z (относительная интенсивность) 270 (M+H, 100).

Часть D. Получение 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((4-бром-2-фторфенил)аминокарбонил)пиразола.

К раствору 4-бром-2-фторанилина (2,06 г, 10,82 ммоль) и этил (3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоксилата (0,97 г, 3,61 ммоль) в 20 мл метиленхлорида по каплям в течение 0,3 ч добавляют триметилалюминий (2,0М в гексанах, 5,41 мл, 10,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч, осторожно гасят 1,0М раствором соляной кислоты, промывают 1,0М раствором соляной кислоты (4 x 50 мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией, получая 0,23 г 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((4-бром-2-фторфенил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,17 (т, 1H, J = 8,0 Гц), 7,82 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,56 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8,0 Гц, J<sub>2</sub> = 7,7 Гц), 7,33 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 2,77 (м, 2H), 1,34 (т, 3H, J = 7,7 Гц). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI), m/z (относительная интенсивность) 415 (M+H, 100).

Часть E. Получение 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К продукту азотом раствору 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((4-бром-2-фторфенил)аминокарбонил)пиразола (0,23 г, 0,56 ммоль), 2-трет-бутиламиносульфонилфенилбороновой кислоты (0,17 г, 0,67 ммоль) и карбоната натрия (0,12 г, 1,12 ммоль) в 10 мл этанола и 20 мл толуола добавляют каталитическое количество тетракис-трифенилфосфинпалладия. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 15 ч, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,13 г 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(2'-фтор-2-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,36 (т, 1H, J = 8,0 Гц), 8,16 (м, 1H), 7,97 (уш. д, 1H, J = 3,0 Гц), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J = 8,1 Гц), 7,70 (д, 1H, J = 7,8 Гц), 7,54 (м, 3H), 7,41 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 1,8 Гц, J<sub>2</sub> = 11,7 Гц), 7,25 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,79 (кв., 2H, J = 8,0 Гц), 1,36 (т, 3H, J = 8,0 Гц), 1,06 (с, 9H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-CI), m/z (относительная интенсивность) 546 (M+H, 100).

<sup>19</sup>F-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: -130,963.

Часть F. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(3-фтор-(2-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола.

Стандартным превращением бензонитрила, полученного в части C, в бензиламин ката-

литическим восстановлением с последующей обработкой кипящей с обратным холодильником трифторуксусной кислотой превращают 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол в 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты. Сырой продукт стандартно очищают ВЭЖХ.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,01-7,98 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 4H), 7,45-7,25 (м, 5H), 7,16 (д, 1H, J = 8, 4 Гц), 6,96 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,66 (кв., 2H, J = 7, 7 Гц), 1,24 (т, 3H, J = 7,7 Гц). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 493,9 (M+H, 100). HRMS(CI): Вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>FS 493,158390, найдено 493,156279.

Пример 234. 1-(3-Аминометилфенил)-3-этил-5-((3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразол трифтороацетат.

Часть A. Получение хлорангидрида 1-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоновой кислоты.

К охлажденному раствору (0°C) этил 1-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоксилата (7,13 г, 26,51 ммоль) в 100 мл воды и 150 мл тетрагидрофурана добавляют гидроксид лития (1,33 г, 31,81 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи и концентрируют при пониженном давлении. Полученный водный раствор промывают диэтиловым эфиром (3 x 100 мл), подкисляют концентрированным раствором соляной кислоты, получая белый осадок, который выделяют вакуумным фильтрованием. Твердое белое вещество помещают под высокий вакуум на 24 ч, а затем часть (0,31 г, 1,27 ммоль) продукта обрабатывают оксалилхлоридом (0,17 г, 1,90 ммоль) и диметилформамидом (0,1 мл) в 10 мл метиленхлорида. Спустя 24 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют и полученное твердое вещество помещают под высокий вакуум, получая сырой хлорангидрид 1-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоновой кислоты. Сырой хлорангидрид используют без дополнительной очистки.

Часть B. Получение 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола.

К раствору (2-фтор-2'-метилсульфонилфенил)анилин гидрохлорида (0,38 г, 1,27 ммоль) и сырого хлорангидрида 1-(3-цианофенил)-3-этил)пиразол-5-карбоновой кислоты (1,27 ммоль) в 10 мл дихлорметана добавляют диметиламинопиридин (0,34 г, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,23 г 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((2'-фтор-2-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,42 (с, 1H), 8,06 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,0 Гц, J<sub>2</sub> = 8,0 Гц), 7,95-7,94 (м, 1H), 7,85-7,60 (м, 6H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,20 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,0 Гц, J<sub>2</sub> = 8,0 Гц), 7,08 (с, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,67 (кв., 2H, J = 7,7 Гц), 1,24 (т, 3H, J = 7,7 Гц). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 489 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-((3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола.

К суспензии 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((2'-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола (0,103 г, 0,211 ммоль) и хлорида кобальта (0,003 г, 0,021 ммоль) в 10 мл метанола добавляют борогидрид натрия (0,016 г, 0,422 ммоль). Спустя 1 ч добавляют дополнительное количество борогидрида натрия (0,016 г, 0,422 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток переносят в 1,0М раствор соляной кислоты, получая белый осадок. Осадок выделяют вакуумным фильтрованием и очищают ВЭЖХ, получая 0,030 г чистого 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-((3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразола трифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,45 (с, 1H) 8,06 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,0 Гц, J<sub>2</sub> = 8,0 Гц), 7,77-7,61 (м, 5H), 7,47-7,31 (м, 4H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,07-4,06 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,66 (кв., 2H, J = 7,7 Гц), 1,24 (т, 3H, J = 7,7 Гц). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 493 (M+H, 100). HRMS Вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FS: 493,170966, найдено 493,172100.

Пример 235. 1-(3-Аминометилфенил)-3-этил-5-[(2-фтор-4-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)]аминокарбонил)пиразол трифторацетат.

Часть А. Получение 4-(2'-метилтиоимидазол-1-ил)нитробензола.

К суспензии карбоната калия (40,07 г, 22,60 ммоль) в 175 мл ацетона при перемешивании добавляют 1-(4-нитрофенил)имидазолин-2-тион (5,0 г, 22,60 ммоль). В реакционную смесь по каплям добавляют иодметан (1,44 мл, 23,05 ммоль), смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 20 ч, затем концентрируют при пониженном давлении и переносят полученный твердый остаток в 200 мл воды. Водную фракцию три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая 5,29 г сырого 4-(2'-метилтиоимидазол-1-ил)нитробензола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,45 (с, 1H), 8,06 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2,0 Гц, J<sub>2</sub> = 8,0 Гц), 8,38-8,33 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,61 (д, 1H, J = 1,5 Гц), 7,14 (д, 1H, J = 1,5 Гц), 2,52 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 236 (M+H, 100).

Часть В. Получение 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)нитробензола.

К охлажденному раствору (0°C) 4-(2'-метилтиоимидазол-1-ил)нитробензол (1,05 г, 4,47 ммоль) в 40 мл дихлорметана добавляют метахлорпероксибензойную кислоту (1,54 г, 8,94 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 20 ч, затем смесь промывают 1,0М раствором гидроксида натрия (3 x 75 мл), сушат полученный органический слой над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая 0,98 г сырого 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)нитробензола.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,39 (д, 2H, J = 8,7 Гц), 7,73 (д, 2H, J = 8,7 Гц), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,43 (с, 3H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 268 (M+H, 100).

Часть С. Получение 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)анилина.

Стандартным каталитическим восстановлением 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)нитробензола (0,98 г, 3,67 ммоль) с использованием палладия на углеводе (10%) в метаноле, получают 0,80 г 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)анилина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,24 (д, 2H, J = 8,7 Гц), 7,15 (дд, 2H, J<sub>1</sub> = 18,3 Гц, J<sub>2</sub> = 18,6 Гц), 6,72 (д, 2H, J = 8,7 Гц), 3,30 (с, 3H). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 238 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-((2'-фтор-4'-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

Диметиламинопиридин (0,42 г, 3,48 ммоль) добавляют к раствору 4-(2'-метилсульфонилимидазол-1-ил)анилина (0,37 г, 1,58 ммоль) и хлорангидрида 1-(3-цианофенил)-3-этилпиразол-5-карбоновой кислоты (1,58 ммоль) в 15 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией, получая 0,37 г 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-[[2'-фтор-4'-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)]аминокарбонил)пиразола. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 460,9 (M+H, 100), 482,9 (M+Na).

Часть Д. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[[2'-фтор-4'-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)]аминокарбонил)пиразола.

Стандартным каталитическим восстановлением 1-(3-цианофенил)-3-этил-5-[[2'-фтор-4'-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)]аминокарбонил)пиразола с палладием на углеводе (10%) в метаноле после очистки ВЭЖХ получают 0,10 г 1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[[2'-фтор-4'-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)]аминокарбонил)пиразола трифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 10,78 (с, 1H), 7,76 (д, 2H, J = 8,8 Гц), 7,63 (д, 2H, J = 1,1 Гц), 7,49-7,35 (м, 5H), 7,26 (д, 1H, J = 1,1 Гц), 6,98 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,67 (кв., 2H, J = 7,7 Гц), 1,24 (т, 3H, J = 7,7 Гц). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 464,9 (M+H, 100). HRMS: вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 465,170886, найдено 465,172332.

Пример 236. 1-[(6-(Аминометил)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[пирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

К раствору 2-гидразинопиридина (0,68 г, 6,24 ммоль) в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют этил 2-метоксиимино-4-оксопентаноат (0,90 г, 4,80 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором карбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 3:1), получая 0,4 г (36%) требуемого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (дд, 1H), 7,82 (тд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,29 (дд, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,25 (кв., 2H), 2,38 (с, 3H), 1,23 (т, 3H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 232 (M+H, 100).

Часть В. Получение этил 1-[6-цианопирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

К раствору этил 1-[пирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата (1,4 г, 6,05 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 6 мл (большой избыток) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч и затем смеси дают охладиться до комнатной температуры и выливают ее в насыщенный водный раствор карбоната натрия. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом и объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Полученный сырой N-оксид растворяют в 20 мл тетрагидрофурана и затем последовательно добавляют триметилсилилцианид (2,4 мл, 18,2 ммоль) и диметилкарбамоилхлорид (1,7 мл, 18,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 ч, затем дают охладиться, разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 3:1), получая 0,66 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (м, 2H), 7,61 (тд, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,38 (кв., 2H), 2,38 (с, 3H), 1,32

(т, 3H). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl), m/z (относительная интенсивность) 257 (M+H, 100).

Часть С. Получение 1-[(6-цианопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору (2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин (0,24 г, 0,78 ммоль) в 20 мл метилхлорида при 25°C по каплям добавляют триметилалюминий (1,2 мл 2,0М раствора в толуоле, 2,34 ммоль). Полученный раствор перемешивают до прекращения выделения газа (~15 мин). К этому раствору добавляют этил 1-[6-цианопирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилат (0,20 г, 0,78 ммоль) в виде раствора в метилхлориде. Полученный раствор перемешивают при 40°C в течение 3 ч, затем охлаждают до 25°C и гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После разбавления этилацетатом слои разделяют и органический слой промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 1:1), получая 0,15 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,63 (с, 1H), 8,20 (т, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,59 (тд, 1H), 7,51 (тд, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 0,97 (с, 9H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 515,1 (M+H, 100).

Часть Д. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[(6-(аминометил)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминосульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(6-цианопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (0,14 г, 0,27 ммоль) в 15 мл абсолютного этанола добавляют 12N HCl (0,023 мл, 0,27 ммоль) и катализатор - 10% Pd/C (30 мг). Полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1 атм в течение 18 ч. Затем смесь фильтруют через подушку целита и концентрируют в вакууме. Остаток переносят в 3 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при 80°C в течение 20 мин. Этот раствор охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка, C18, элюирование с градиентом, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ) и лиофилизируют, получая 70 мг (45%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,56 (с, 1H), 8,18 (уш. с, 3H), 8,02 (м, 2H), 7,64 (м, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,02 (уш. кв., 2H), 2,30 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 462,9 (M+H, 100).

Пример 237. 1-[(6-(N-гидроксиамидино)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламино-

сульфонил-[1,1']дифен-4-ил)аминокарбонил] пиразол.

Получение 1-[(6-(N-гидроксиамидино) пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламино-сульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил] пиразола.

К раствору 1-[(6-цианопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (0,11 г, 0,21 ммоль) в 5 мл абсолютного этанола добавляют гидроксилламин гидрохлорид (0,054 г, 0,77 ммоль) и карбонат натрия (0,039 г, 0,36 ммоль). Эту смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч и затем дают ей охладиться. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Твердый остаток растирают с эфиром, получая 80 мг (68%) целевого соединения в виде твердого белого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,79 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,0 (дд, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,59 (т, 1H), 7,51 (тд, 1H), 7,35 (м, 3H), 6,68 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,43 (уш. с, 2H), 2,31 (с, 3H), 0,96 (с, 9H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 548,1 (M+H, 100).

Пример 238. 1-[(6-Амидинопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[(6-амидинопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил] пиразола.

К раствору 1-[(6-цианопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (0,28 г, 0,54 ммоль) в 20 мл абсолютного этанола добавляют триэтиламин (0,38 мл, 2,7 ммоль). Газообразный сероводород медленно барботируют через этот раствор (избыток H<sub>2</sub>S улавливают с помощью хлорокислительного отбеливателя - Chlorox bleach) в течение 20 мин. Колбу тщательно закрывают и оставляют при комнатной температуре на ночь. Раствор концентрируют в вакууме. Сырой тиоамидный остаток растворяют в 10 мл ацетона и затем добавляют 2 мл (большой избыток) метилиодида. Полученный раствор перемешивают при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метаноле и затем добавляют ацетат аммония (1,8 мл, 1,5M раствор в метаноле, 2,7 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч и затем охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и перемешивают при 80°C в течение 20 мин, затем смеси дают охладиться и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка C18 с обращенной фазой, элюирование с градиентом, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNc 0,5% ТФУ) и лио-

филизируют, получая 78 мг (24%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ: 10,70 (с, 1H), 9,36 (уш. с, 2H), 9,04 (уш. с, 2H), 8,31 (т, 1H), 8,13 (м, 2H), 8,00 (д, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,23 (уш. с, 2H), 6,87 (с, 1H), 2,33 (с, 3H). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 476,2 (M+H, 100). HRMS: вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 476,150485; найдено: 476,152830.

Пример 239. 1-[6-Амидинопирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[(6-тиокарбониламино)пирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата.

К раствору этилового эфира 1-[6-цианопирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилата в 100 мл абсолютного этанола добавляют триэтиламин (2,7 мл, 19,4 ммоль). Газообразный сероводород медленно барботируют через этот раствор (избыток H<sub>2</sub>S улавливают с помощью хлорокислительного отбеливателя - Chlorox bleach) в течение 20 мин. Колбу тщательно закрывают и оставляют при комнатной температуре на ночь. Раствор концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, промывают 10% водной HCl и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме, получая 1,1 г (97%) указанного в заголовке соединения, которое является достаточно чистым для применения без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,01 (уш. с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,58 (уш. с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,22 (кв., 2H), 2,33 (с, 3H), 1,18 (т, 3H). ESI (-ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 288,9 (M-H, 100).

Часть В. Получение 1-[(6-тиокарбониламино)пирид-2-ил]-3-метил-5-[(1-бром-3-фторфенил-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 4-бром-2-фторанилина (2,17 г, 11,4 ммоль) в 150 мл метилхлорида по каплям добавляют триметилалюминий (11,4 мл, 2M раствор в толуоле, 22,8 ммоль). Этот раствор перемешивают до прекращения выделения газа (15-20 мин) и затем добавляют этил 1-[(6-тиокарбониламино)пирид-2-ил]-3-метилпиразол-5-карбоксилат (1,1 г, 3,8 ммоль) в метилхлориде. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 ч, затем охлаждают и гасят добавлением по каплям насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь разбавляют этилацетатом, слои разделяют, органический слой промывают водой и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Твердый остаток очищают растиранием с эфиром и оставшееся твердое вещество сушат под вакуумом, получая 1,26 г (76%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ: 10,62 (уш. с, 1H), 10,20 (уш. с, 1H), 8,84 (уш. с, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,30 (с, 3H) млн. д.

Часть С. Получение 1-[(6-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоиминометил)пирид-2-ил]-3-метил-5-[(1-бром-3-фторфенил-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(6-тиокарбониламино)пирид-2-ил]-3-метил-5-[(1-бром-3-фторфенил-4-ил)аминокарбонил]пиразола (1,09 г, 2,51 ммоль) в 100 мл ацетона добавляют 12 мл (большой избыток) метилиодида. Полученный раствор перемешивают при 60°С в течение 2 ч, затем охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метаноле и затем добавляют ацетат аммония (8,3 мл, 1,5М раствор в метаноле, 12,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 60°С в течение 2 ч, затем охлаждают и концентрируют в вакууме, получая 1,0 г сырого амида. К 0,5 г (1,2 ммоль) этого остатка в 10 мл пиридина добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,52 г, 2,4 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,29 г, 2,4 ммоль). Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, 10% водным раствором HCl и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 1:1), получая 0,15 г (24%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,08 (уш. с, 1H), 8,22 (м, 3H), 7,95 (д, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,49 (с, 9H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 516,9/518,9 (M+H)+.

Часть D. Получение 1-[(6-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоиминометил)пирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-тиометокси-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(6-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоиминометил)пирид-2-ил]-3-метил-5-[(1-бром-3-фторфенил-4-ил)аминокарбонил]пиразола (0,15 г, 0,29 ммоль) в 15 мл бензола добавляют 2-тиометоксифенилбороновую кислоту (0,07 г, 0,42 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (0,01 г, 0,03 ммоль), карбонат натрия (0,09 г, 0,85 ммоль) и 0,80 мл воды. Эту смесь дегазируют потоком азота и затем добавляют тетракистрифенилфосфинпалладий (0,06 г, 0,05 ммоль). Смесь перемешивают при 80°С в течение 24 ч. Реакционной смеси дают охладиться, затем разбавляют ее этилацетатом, промывают с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют через целит и концентрируют в вакууме, получая 0,157 г (95%) указанного в заголовке соединения. Этот продукт является достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (т, 1H), 8,02 (уш. с, 2H), 7,60-7,20 (м, 10H), 6,56 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,46 (с, 9H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 560,9 (M+H, 100).

Часть E. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[6-амидинопирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору 1-[(6-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоиминометил)пирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-тиометокси-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (0,157 г, 0,28 ммоль) в 20 мл метиленхлорида добавляют 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,17 г, 0,99 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором метабисульфита натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при 80°С в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка, C18, элюирование с градиентом, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ) и лиофилизуют, получая 80 мг (47%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ: 10,52 (с, 1H), 9,42 (уш. с, 2H), 9,08 (уш. с, 2H), 8,31 (т, 1H), 8,12 (м, 3H), 7,78 - 7,73 (м, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 493,9 (M+H, 100).

Пример 240. 1-(3-Аминометилфенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол трифторацетат.

Часть A. Получение 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразола.

К раствору 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метил-пиразол-5-карбоновой кислоты (183 мг, 0,5 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют ВуВгор (бром-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфат) (280 мг, 0,6 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют N,N-диизопропилэтиламин (1 мл) и смесь перемешивают в течение дополнительных 10 мин. К этому раствору затем добавляют 2-метокси-4-N-морфолинанилин (125 мг, 0,6 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 60°С в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры к ней добавляют DOWEX (50WX8-100 ионообменная смола, 0,5 г) и полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 0,5 ч. Смесь фильтруют и остаток промывают EtOAc (50 мл). Фильтрат про-

мывают рассолом (5 x 10 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и очищают колоночной хроматографией (элюирование: EtOAc), получая продукт (261 мг, 95%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42-7,31 (м, 10H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,42 (дд, J = 8,4 Гц, J = 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,41 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 3,84 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,09 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,35 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 556 (M+H, 100).

Часть В. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол трифторацетата.

К 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразолу (100 мг, 0,18 ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Раствор концентрируют и очищают на ТСХ пластине с использованием этилацетата до получения вязкой жидкости (60 мг, 80%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,58 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 8,8 Гц, J = 2,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,79 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,09 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,35 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 422 (M+H, 100).

Пример 241. 1-(3-Аминометилфенил)-3-метил-5-[(4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол трифторацетат.

Часть А. Получение 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метил-5-((4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил)пиразола.

К раствору 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют RuBr<sub>3</sub> (бром-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфат, 233 мг, 0,5 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. К этому раствору добавляют N,N-диметилпиридин (70 мг, 0,57 ммоль) и смесь перемешивают в течение дополнительных 10 мин. Добавляют 2-(4-аминофенил)-3-метил-3-пиразолин-5-он (125 мг, 0,6 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 24 ч. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают с 1N HCl (10 мл) и рассолом (5 x 10 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, и очищают колоночной хроматографией (EtOAc), получая продукт (260 мг). ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 537,2 (M+1, 100).

Часть В. Получение 1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол трифторацетата.

К 1-(3-N-(бензилоксикарбонил)аминофенил)-3-метил-5-((4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил)пиразолу (260 мг) добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор концентрируют и очищают на ТСХ пластине с использованием этилацетата до получения вязкой жидкости (120 мг, 74,6% для двух стадий).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,69 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,52-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,21 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 403,1 (M+H, 100).

Пример 242. 1-[3-(Аминометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1,1-ди(метилтио)этилена.

В колбе объемом 2 л, снабженной механической мешалкой и холодильником, в атмосфере аргона метилмагнийбромид (3,0М в Et<sub>2</sub>O, 84 мл, 252 ммоль) разбавляют до получения 1,0М раствора в ТГФ (168 мл), поддерживая температуру ниже 40°C. Дисульфид углерода (22,6 мл, 376 ммоль) в ТГФ (23 мл) добавляют в течение 30 мин и реакционную смесь выдерживают при 40°C в течение 135 мин. Нагрев удаляют и реакционной смеси дают охладиться до -72°C. В течение 35 мин добавляют литийдиизопропиламид (2,0М в гептане, ТГФ и этилбензол, 126 мл, 252 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -60°C. Полученную густую темную оранжево-красную пасту выдерживают при температуре примерно -60°C в течение 160 мин. В течение 45 мин добавляют диметилсульфат (48 мл, 504 ммоль) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 70 мин. Механическую мешалку выключают и реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 17 ч. Полученную смесь разбавляют Et<sub>2</sub>O (300 мл) и выливают в водный раствор бикарбоната натрия (20%, 500 мл). В течение всех манипуляций сохраняют атмосферу аргона. Слои разделяют и органическую часть экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия (25%, 200 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют до получения объема приблизительно 100 мл. Полученное масло перегоняют под вакуумом (70°C температура головной фракции, 10 Torr), получая 25,37 г продукта, загрязненного этилбензолом, определенный выход чистого продукта (15,59 г, 52%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,24 (с, 2H), 2,36 (с, 6H) млн. д.

Часть В. Получение метил 4,4-ди(метилтио)-2-оксо-бут-3-еноата.

Раствор 1,1'-ди(метилтио)этилена (19,73 г содержащие 9,95 г соединения, 83 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (125 мл) охлаждают до -60°C в атмосфере аргона. В течение 3 мин добавляют оксалилхлорид (5,6 мл, 64 ммоль), давая возможность температуре смеси достичь -55°C. Реакционную смесь нагревают до -15°C в течение 20 мин и в течение 2 мин добавляют сухой метанол (20 мл, 494 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают ее при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют Et<sub>2</sub>O и фильтруют в атмосфере аргона, получая твердое желтое вещество (8,28 г, 63%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,84 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,55 (с, 3H) млн. д.

Часть С. Получение метил 1-(3-цианофенил)-3-(метилтио)пиразол-5-карбоксилата.

Смесь метил 4,4-ди(метилтио)-2-окса-бут-3-еноата (2,0 г, 9,7 ммоль), триэтиламина (1,5 мл, 10,7 ммоль), и м-цианофенилгидразин гидрохлорида (1,81 г, 10,7 ммоль) объединяют в сухом метаноле (20 мл), нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 47 ч. Реакционную смесь упаривают и очищают хроматографией на силикагеле (CHCl<sub>2</sub>, затем 40% EtOAc/гексаны), получая частично очищенный промежуточный продукт (1,91 г), который снова растворяют в ацетонитриле (85 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 23 ч. Неочищенную реакционную смесь хроматографируют на силикагеле в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая требуемый пиразол (780 мг, 29%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,57 (с, 3H) млн. д.

Часть D. Получение метил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоксилата.

К раствору метил 1-(3-цианофенил)-3-(метилтио)пиразол-5-карбоксилата (777 мг, 2,8 ммоль) в сухом ДМФ (50 мл) добавляют CoCl<sub>2</sub> (39 мг, 0,30 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (158 мг, 4,2 ммоль). Исходный раствор имеет изумрудно-зеленый цвет, затем становится черным. После перемешивания в течение 2 ч добавляют дополнительное количество NaBH<sub>4</sub> (145 мг, 3,8 ммоль). По истечении других 3 ч добавляют дополнительное количество CoCl<sub>2</sub> (330 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляют метанол (10 мл) и смесь перемешивают 40 мин, чтобы погасить реакцию. Реакционную смесь концентрируют до 30 мл и хроматографируют на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, затем 10-30% MeOH/CHCl<sub>3</sub>), получая требуемый продукт (198 мг, 25%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41 (м, 3H), 7,30 (д, 1H, J = 7,3), 6,90 (с, 1H), 4,02 (уш. с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,54 (с, 3H) млн. д.

Часть E. Получение метил 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоксилата.

Ди-трет-бутилдикарбонат (184 мг, 0,84 ммоль) добавляют к суспензии метилового эфира 1-[3-(аминометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоновой кислоты (195 мг, 0,70 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл). После перемешивания в течение 3 ч к раствору добавляют дополнительное количество ТГФ (5 мл) для способствования растворению. Реакционную смесь перемешивают дополнительно в течение 16 ч и добавляют дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (54 мг, 0,25 ммоль). По истечении других 5 ч добавляют при перемешивании триэтиламин (100 мкл, 0,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляют EtOAc и дважды экстрагируют водой. Водные фракции объединяют и экстрагируют EtOAc. Органические фракции объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и хроматографируют на силикагеле (элюирование: 30% EtOAc), получая требуемый продукт (228 мг, 86%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37 (м, 4H), 6,91 (с, 1H), 4,87 (уш. с, 1H), 4,38 (д, 2H, J = 5,8), 3,79 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,46 (с, 9H) млн. д.

Часть F. Получение 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоновой кислоты.

К раствору метил 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют водный раствор LiOH (1,0M, 160 мкл, 0,16 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 19 ч. Добавляют дополнительное количество LiOH (30 мкл, 0,03 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяют между H<sub>2</sub>O и Et<sub>2</sub>O/EtOAc. Водные экстракты нейтрализуют HCl (0,1M, 1,0 мл) и льдом. Этот водный раствор экстрагируют один раз Et<sub>2</sub>O/EtOAc. Добавляют дополнительное количество HCl (0,1M, 0,5 мл) и смесь еще раз экстрагируют с Et<sub>2</sub>O/EtOAc. Конечное значение pH, равное 3,5, достигают при использовании дополнительного количества HCl (0,1M, 0,4 мл). Эту смесь снова экстрагируют EtOAc. Органические экстракты после подкисления объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают, получая целевой продукт (54 мг, 100%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 4,35 (уш. д, 2H, J = 4,4), 4,27 (уш. с, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,45 (с, 9H) млн. д.

Часть G. Получение 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола.

ДМФ (3 или 4 капли) добавляют к смеси 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоновой кислоты (94 мг, 0,26 ммоль) и оксалилхлорида (35 мкл, 0,40 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 55 мин и упаривают. После выдерживания в течение нескольких минут под высоким вакуумом соединение снова растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл), добавляют 4-амино-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил гидрохлорид (85 мг, 0,30 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (85 мг, 0,70 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и дважды экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органические экстракты объединяют и экстрагируют водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем водным раствором  $\text{HCl}$  (0,1M, охлажденная льдом). Твердый  $\text{NaCl}$  добавляют для способствования разделению. Органический слой удаляют и водный раствор дополнительно экстрагируют 2 раза  $\text{EtOAc}$ . Органические экстракты объединяют, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны), получая целевой продукт (65 мг, 43%). ESI масс-спектр,  $m/z = 615$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Часть Н. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола.

1-[3-(трет-Бутоксикарбониламинометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол (65 мг, 0,11 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и ТФУ (1 мл) и перемешивают в течение 17 ч. Реакционную смесь упаривают и очищают препаративной ВЭЖХ (10-90%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0,5\%$  ТФУ), получая целевой продукт (37 мг, 55%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО)  $\delta$ : 10,78 (с, 1H), 8,21 (уш. с, 2H), 8,08 (д, 1H,  $J = 7,7$ ), 7,70 (м, 5H), 7,45 (м, 6H), 7,16 (с, 1H), 4,13 (уш. д, 2H,  $J = 4,8$ ), 2,84 (с, 3H), 2,57 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр,  $m/z = 493$  ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Пример 243. 1-(3-Аминометил-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-метилпиразола.

К смеси 3-циано-4-фторфенилгидразин хлорид олова (10 г, 26,6 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) добавляют 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона (4,09 г, 26,6 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Уксусную кислоту удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом (200 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу отделяют и промывают водой (3 x 100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают на силикагеле флэш-хроматографией (элюирование: этилацетат/

гексан, 1:10), получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-метилпиразол (4,0 г). Масс-спектр (CI),  $m/z$  (относительная интенсивность) 270 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Часть В. Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-бромметилпиразола.

К раствору 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-метилпиразола (4,0 г, 14,87 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (50 мл) добавляют NBS (2,65 г, 14,87 ммоль) и бензоилпероксид (0,36 г, 1,48 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом (80 мл) и бикарбонатом натрия (нас. раствор, 80 мл). Органическую фазу отделяют и промывают водой (60 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: этилацетат/гексан, 1:10), получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-бромметилпиразол (2,5 г). Масс-спектр (CI) (относит. интенсивность) 348 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Часть С. Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидроксиметилпиразола.

К раствору 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-бромметилпиразола (2,5 г, 7,18 ммоль) в ДМСО (40 мл) добавляют оксид меди(I) (2,16 г, 15,08 ммоль) и воду (12 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день смесь через подушку целита, промывают этилацетатом (20 мл); фильтрат распределяют между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл); органическую фазу отделяют и промывают водой (3 x 30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют, очищают флэш-хроматографией (элюирование: этилацетат/гексан, 1:6), получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидроксиметилпиразол (1,7 г). Масс-спектр (CI),  $m/z$  (отн. интенсивность) 286 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

Часть D. Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидроксикарбонилметилпиразола.

К раствору 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидроксиметилпиразола (1,5 г, 5,26 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляют  $\text{NaIO}_4$  (2,65 г, 11,05 ммоль), каталитическое количество  $\text{RuCl}_3$  и воду (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Ацетонитрил удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом (60 мл) и  $\text{HCl}$  (10%, 25 мл). Органическую фазу отделяют и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидроксикарбонилметилпира-

зол (1,4 г). ESI масс-спектр  $m/z$  (отн. интенсивность) 298 (M-H, 100).

Часть Е. 1-(3-Циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол.

К раствору 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-гидрокарбонилметилпиразола (0,20 г, 0,67 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляют  $\text{SiCl}_4$  (0,84 г, 6,7 ммоль) и каплю ДМФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Метиленхлорид и избыток  $\text{SiCl}_4$  удаляют на роторном испарителе. Остаток снова растворяют в метиленхлориде (20 мл) и к раствору добавляют 2'-метилсульфонил-[1,1']-3-фтор-4-аминодифенил (0,20 г, 0,67 ммоль) и DMAP (0,25 г, 2,01 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день метиленхлорид удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом (30 мл) и HCl (10%, 20 мл). Органическую фазу отделяют, промывают водой (2 x 20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (0,32 г). ESI Масс-спектр,  $m/z$  (отн. интенсивность) 569 (M+Na, 100).

Часть F. 1-(3-Аминометил-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

К раствору 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола (50 мг) в этаноле (20 мл) добавляют палладий (10% на активированном угле, 40 мг). Смесь гидрируют при 45 psi = 310,27 кПа в течение ночи. На следующий день реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют и остаток очищают ВЭЖХ (обращенная фаза, градиент), получая 1-(3-аминометил-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол (40 мг) в виде соли трифторуксусной кислоты. ESI масс-спектр,  $m/z$  (относит. интенсивность) 551 (M+H, 100).

Пример 244. Этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 4-(2-фурил)-2,4-диоксобутаноата.

К раствору этоксида натрия (75 мл, 21% раствор в этаноле, 0,20 моль) в 300 мл этанола добавляют смесь 2-ацетилфурана (20,0 г, 0,18 моль) и диэтилоксалата (26,5 г, 0,18 моль) в 200 мл тетрагидрофурана в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и твердый осадок промывают эфи-

ром. Твердый осадок растворяют в воде и подкисляют 10% HCl. Водную фракцию экстрагируют этилацетатом, этилацетатный слой промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме, получая 21,9 г (57%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,68 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,62 (дд, 1H), 4,39 (кв. 2H), 1,40 (т, 3H) млн. д.

Часть В. Получение этил 1-[(3-циано)фенил]-5-[фур-2-ил]пиразол-3-карбоксилата.

К раствору этил 4-(2-фурил)-2,4-диоксобутаноата (3,00 г, 14,3 ммоль) в 50 мл абсолютного этанола добавляют 3-гидразинбензонитрил (2,09 г, 15,7 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (2,45 г, 14,3 ммоль). Эту смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток переносят в этилацетат, фильтруют через подушку силикагеля и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из гексана, получая 3,1 г (70%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,70 (м, 4H), 7,58 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,45 (кв., 2H), 1,42 (т, 3H) млн. д. ESI масс-спектр,  $m/z$  308,1 (M+H)+.

Часть С. Получение этил 1-[(3-циано)фенил]-5-[карбокси]пиразол-3-карбоксилата.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-5-[фур-2-ил]пиразол-3-карбоксилата (1,00 г, 3,25 ммоль) в 50 мл смеси ацетонитрил/вода/ $\text{CCl}_4$  (2:3:2) добавляют периодат натрия (3,13 г, 14,64 ммоль) и трихлорид рутени гидрат (0,015 г, 0,071 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с эфиром, получая 0,9 г (96%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,15 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,87 (т, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,30 (кв., 2H), 1,27 (т, 3H) млн. д. ESI масс-спектр: (AP+)  $m/z$  286.1 (M+H)+.

Часть D. Получение этил 1-(3-цианофенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-5-[карбокси]пиразол-3-карбоксилата (0,49 г, 1,72 ммоль) в 10 мл бензола добавляют оксалилхлорид (0,22 мл, 2,58 ммоль) и приблизительно 3 капли диметилформамида. Этот раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метиленхлориде, затем к раствору добавляют (3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин (0,52 г, 1,72 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,63 г, 5,17 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляют

этилацетатом, промывают 10% водным раствором HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 2:1), получая 0,70 г (76%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (т, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,07 (уш. д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,70-7,58 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 4,49 (кв., 2H), 2,73 (с, 3H), 1,45 (т, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z 533,2 (M+H)+.

Часть Е. Получение этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата (0,20 г, 0,38 ммоль) в 100 мл абсолютного этанола добавляют 2 мл трифторуксусной кислоты и 50 мг катализатора -10% палладий на углероде. Эту смесь перемешивают в атмосфере водорода при давлении 50 psi = 344,74 кПа в аппарате Парра в течение 24 ч. Смесь фильтруют через подушку целита и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C18, элюирование с градиентом H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ) и лиофилизируют, получая 130 мг (53%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 9,76 (с, 1H), 8,64 (уш. с, 3H), 7,94 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 5H), 7,28 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,21 (кв., 2H), 3,88 (уш. с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,19 (т, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z 537,2 (M+H)+.

Пример 245. 1-[3-(Аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоновая кислота, соль трифторуксусной кислоты.

К раствору соли трифторуксусной кислоты этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата (0,03 г, 0,05 ммоль) в 5 мл смеси этанол/вода (1:1) добавляют гидроксид калия (0,013 г, 0,23 ммоль). Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и затем подкисляют несколькими каплями трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C18 колонка, элюирование градиентом: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ) и лиофилизируют, получая 15 мг (52%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,60 (с, 1H), 8,19 (уш. с, 3H), 8,06 (д, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,69 - 7,51 (м, 5H), 7,50 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 4,11 (уш. с, 2H), 2,90 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z 509,2 (M+H)+.

Пример 246. 1-[3-(Аминометил)фенил]-3-[аминокарбонил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение этил 1-[3-(N-(трет-бутилоксикарбонил)аминометил)фенил]-5-[3-фтор-(1'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата.

К раствору этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата, полученного в примере 244 (0,26 г, 0,40 ммоль), в 10 мл метиленхлорида добавляют ди-трет-бутилдикабонат (0,09 г, 0,40 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,15 г, 1,20 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и затем промывают 10% водным раствором HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 2 : 1), получая 0,24 г (80%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (т, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 4H), 7,30-7,20 (м, 3H), 7,11 (д, 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,40 (кв., 2H), 4,33 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,40 (т, 3H), 1,37 (с, 9H) млн. д. ESI (-ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) m/z 635,2 (M-H, 100).

Часть В. Получение соли трифторуксусной кислоты 1-[3-(аминометил)фенил]-3-[аминокарбонил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразола.

К раствору этил 1-[3-(N-(трет-бутилоксикарбонил)аминометил)фенил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилата (0,24 г, 0,38 ммоль) в 20 мл смеси тетрагидрофуран/вода (1:1) добавляют гидроксид калия (0,08 г, 1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют водой и экстрагируют смесью гексан/этилацетат (1:1). Органическую фракцию не используют. Водный слой подкисляют водной HCl и экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл ацетонитрила, охлаждают 0°C, затем добавляют триэтиламин (0,10 мл, 0,71 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,067 мл, 0,52 ммоль). Эту смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют аммиак (0,95 мл, 2M раствор в метаноле, 1,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивают с нагреванием до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и затем промывают 10% водным HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в

вакууме. Остаток растворяют в 5 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C18, колонка, элюирование градиентом:  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  с 0,5% ТФУ) и лиофилизируют, получая 115 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,53 (с, 1H), 8,78 (уш. с, 3H), 8,04 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,37 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,15 (уш. с, 1H), 3,99 (уш. с, 2H), 2,60 (с, 3H) млн. д. ESI (+ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) (M+H, 100).

Пример 247. Этил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилат, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение N-(3-цианофенил)трифторацетогидразиноилбромид.

К раствору соли 3-гидразинобензонитрил · HCl (1,3 г, 7,66 ммоль) в 20 мл абсолютного этанола добавляют трифторацетальдегид этилполиацеталь (1,33 г, 9,19 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч, затем реакцию смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл диметилформамида и затем добавляют N-бромсукцинимид (1,36 г, 7,66 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме, получая 2,1 г (95%) указанного в заголовке соединения, которое является достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,16 (уш. с, 1H), 7,47-7,30 (м, 4H) млн. д.

Часть В. Получение этил 3-(2-фурил)-3-оксопропаноата.

К суспензии гидроксида натрия, промытого в гексане (3,5 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 90,8 ммоль) в 200 мл тетрагидрофурана добавляют диэтилкарбонат (10,7 г, 90,8 ммоль) и 2-ацетилфуран (5,0 г, 45,4 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и гасят медленным добавлением 10% водного раствора HCl. Тетрагидрофуран удаляют в вакууме и водную часть экстрагируют этилацетатом. Органические фракции промывают водой и рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме, получая 6,9 г (83%) указанного в заголовке соединения, которое является достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,61 (т, 1H), 7,27 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 4,20 (кв., 2H), 3,84 (с, 2H), 1,25 (т, 3H) млн. д.

Часть С. Получение этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[фурил-2-ил]пиразол-4-карбоксилата.

К раствору этил 3-(2-фурил)-3-оксопропаноата (1,87 г, 10,26 ммоль) в 20 мл абсолютного этанола добавляют этанол натрия (2,6 мл, 21% раствор в этаноле, 6,84 ммоль). Затем добавляют N-(3-цианофенил)трифторацетогидразиноил бромид (1,0 г, 3,42 ммоль) в абсолютном этаноле. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляют эфиром. Слои разделяют и органическую часть промывают водой, насыщенным водным раствором карбоната натрия и рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексаны/этилацетат, 4:1), получая 0,80 г (63%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,71 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,55 (дд, 1H), 4,33 (кв., 2H), 1,32 (т, 3H) млн. д.

Часть D. Получение этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[карбокси]пиразол-4-карбоксилата.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[фурил-2-ил]пиразол-4-карбоксилата (0,75 г, 2,0 ммоль) в 30 мл смеси ацетонитрил/вода/ $\text{CCl}_4$  (2:3:2) добавляют периодат натрия (1,92 г, 9,0 ммоль) и трихлорид рутений гидрат (0,008 г, 0,04 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в смеси гексан/этилацетат (1:1) и экстрагируют насыщенным водным раствором карбоната натрия. Водный слой подкисляют HCl и затем экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты промывают рассолом, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме, получая 0,40 г (56%) указанного в заголовке соединения, которое является достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,82 (м, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 4,55 (кв., 2H), 1,47 (т, 3H) млн. д. ESI (-ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 352,1 (M-H, 100).

Часть E. Получение этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилата.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[карбокси]пиразол-4-карбоксилата (0,33 г, 0,93 ммоль) в 10 мл метилхлорида добавляют оксалилхлорид (0,12 мл, 1,4 ммоль) и примерно 3 капли диметилформамида.

Этот раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метиленхлориде и затем добавляют 4-диметиламинопиридин (0,34 г, 2,79 ммоль) и (2-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)амин гидрохлорид (0,28 г, 0,93 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают 10% водным раствором HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюирование: гексан/этилацетат, 2 : 1) получая 0,25 г (45%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,27 (с, 1H), 8,29 (т, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,67 - 7,52 (м, 4H), 7,40 - 7,30 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 4,51 (кв., 2H), 2,73 (с, 3H), 1,45 (т, 3H) млн. д. ESI (+ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 623.1 (M+Na, 100).

Часть F. Получение этил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилата, соли трифторуксусной кислоты.

К раствору этил 1-[(3-циано)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилата (0,13 г, 0,22 ммоль) в 20 мл абсолютного этанола добавляют конц. HCl (0,018 мл, 0,22 ммоль) и 20 мг катализатора - 10% палладий на углероде. Эту смесь перемешивают в присутствии водорода при давлении 1 атм в течение 18 ч. Смесь фильтруют через подушку целита и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C18, колонка, элюирование градиентом: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,5% ТФУ) и лиофилизируют, получая 35 мг (21%) целевого соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 11,22 (с, 1H), 8,21 (уш. с, 3H), 8,06 (дд, 1H), 7,87 (т, 1H), 7,80 - 7,40 (м, 6H), 7,38 (м, 2H), 7,22 (дд, 1H), 4,26 (кв., 2H), 4,13 (уш. кв., 2H), 2,91 (с, 3H), 1,14 (т, 3H) млн. д. ESI (+ve) масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) (AP+) 605,2 (M+H, 100).

Пример 248. 1-[3-(Аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Получение 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола.

ДМФ (3 капли) добавляют к 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-3-(метилтио)пиразол-5-карбоновой кислоте (553 мг, 1,5 ммоль) и оксалилхлориду (260 мкл, 3,0 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). Полученный раствор пе-

ремешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и упаривают. Полученное твердое вещество снова растворяют в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и добавляют 4-диметиламинопиридин (585 мг, 4,8 ммоль). После перемешивания в течение 4 мин порциями добавляют в течение 5 мин 4-амино-3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифенил гидрохлорид (530 мг, 1,8 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 22 ч, экстрагируют насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем один раз охлажденным раствором 0,1M HCl. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле (40-50% EtOAc/гексаны), получая целевой продукт (376 мг, 41%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (уш. т, 1H), 8,21 (дд, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,81 (уш. с, 1H), 7,65 (тд, 1H, J = 7,4, J' = 1,4), 7,58 (тд, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,43 (м, 4H), 7,32 (м, 2H), 7,17 (д, 1H, J = 8,8), 6,84 (с, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 4,39 (д, 2H, J = 6,3), 2,72 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (с, 9H) млн. д.

Часть В. Получение 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразола.

1-[3-(трет-Бутоксикарбониламинометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол (287 мг, 0,47 ммоль) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и ТФУ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривают и очищают препаративной ВЭЖХ (10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O/0,05% ТФУ), получая целевой продукт (271 мг, 92%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 10,60 (с, 1H), 8,25 (уш.с, 2H), 8,13 (д, 1H, J = 8,1), 7,82 (тд, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,74 (м, 3H), 7,48 (м, 5H), 7,28 (д, 1H, J = 8,4), 7,23 (с, 1H), 4,16 (д, 2H, J = 5,8), 2,97 (с, 3H), 2,61 (с, 3H) млн. д. APCl масс-спектр, m/z = 511 (M+H, 100).

Пример 249. 1-[3-(Аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонил)пиразол, соль трифторуксусной кислоты.

МСРВА (110 мг, 57-86%) добавляют к 1-[3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразолу (89 мг, 0,15 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь экстрагируют один раз насыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, затем насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Сырой продукт снова растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 мл) и ТФУ (1,5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученный раствор упаривают и очищают препаративной ВЭЖХ (10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O/0,05% ТФУ), получая целевой продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 10,75 (с, 1H), 8,20 (уш, 3H), 8,06 (дд, 1H, J = 8,0, J' = 1,5), 7,70 (м, 5H), 7,56 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 8,1 и 1,7Гц, 1H), 4,11 (д, 2H, J = 5,5), 3,36 (с, 3H), 2,91 (с, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 543 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Пример 250. 1-[3-(Аминометил)фенил]-5-[(4-(5-(метоксиаминокарбонил)имидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

Часть А. Раствор 4-аминонитробензола (5,3 г, 38,4 ммоль) в этиловом спирте (50 мл) обрабатывают n-бутилглиоксилатом (10,0 г, 76,9 ммоль). После кипячения с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют в следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору имина (10,0 г, 40,0 ммоль) в метиловом спирте (50 мл) добавляют карбонат калия (11,0 г, 80,0 ммоль) и тозилметилизотиоцианат (11,7 г, 60,0 ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают насыщенным раствором хлорида натрия и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт концентрируют и растирают с метиловым спиртом. Осадок выделяют и сушат, получая имидазол (5,9 г, 59%, две стадии). Восстановление до анилина проводят в MeOH с использованием 10% Pd/C при 50 psi = 344,74 кПа в течение 18 ч. Масс-спектр (ESI) m/z (относительная интенсивность), 216 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Часть В. Продукт, полученный в части А, затем подвергают взаимодействию с 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразолкарбоновой кислотой через хлорангидридную методику, описанную выше. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование: гексан/этилацетат, 4:3), получая чистый связанный продукт. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 481 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Часть С. Продукт, полученный в части В (200 мг, 0,4 ммоль), в ТГФ (3 мл) обрабатывают 1N NaOH (0,8 мл, 0,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре, затем подкисляют до pH 7 с помощью 1N HCl, экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Полученную кислоту (100 мг, 0,2 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл), обрабатывают DIEA (0,001 мл, 0,6 ммоль), метоксиламин гидрохлоридом (0,030 г, 0,36 ммоль) и TBVTU (83 мг, 0,2 ммоль) и перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Остаток обрабатывают водой, смесь экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. После очистки на силикагеле флэш-хроматографией (элюирование: метанол/метиленхлорид, 1:9) получают метоксигидроксаматный полупродукт (60 мг, 56%). ESI масс-

спектр, m/z (отн. интенсивность), 496 (M<sup>+</sup>+H, 100). Восстановление нитрила до бензиламина проводят в стандартных условиях.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,74 (с, 3H), 4,21 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,60 (м, 3H), 7,78 (м, 2H), 7,80 (м, 3H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 442 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Пример 251. 1-(3-Аминометилфенил)-5-[(4-(5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, соль трифторуксусной кислоты.

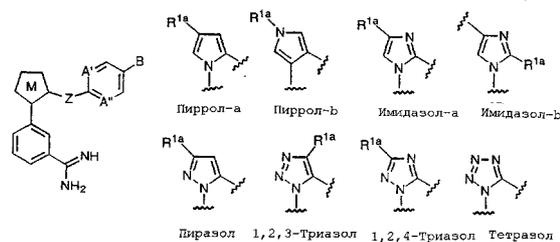
Часть А. Раствор 4-трет-бутил [1-(4-нитрофенил)]-5-метил-1,2,3-триазол-1-илкарбонилат (Maybridge Chemical Company, 0,5 г, 1,6 ммоль) в ТФУ (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем восстанавливают до анилина стандартным превращением без очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,36 (с, 3H), 6,83 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 175 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Часть В. Промежуточный продукт затем подвергают взаимодействию с 1-(3-цианофенил)-3-трифторметилпиразолкарбоновой кислотой через хлорангидрид, как описано выше, с последующим восстановлением нитрила до бензиламина и очисткой ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизацией, в результате получая целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества.

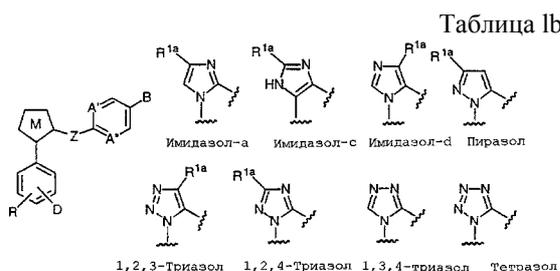
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,35 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 7,51 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,89 (д, J = 9,2 Гц, 2H) млн. д. ESI масс-спектр, m/z (относительная интенсивность) 500 (M<sup>+</sup>+H, 100).

Таблица 1a



Пр.	Кольцо М	Z	R <sup>1a</sup>	A'	A''	B	MS
1	пиррол-а	CONH	H	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	460, 3
2	пиррол-а	CONH	H	CH	CH	2-трет-Bu-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	516, 4
3	пиррол-а	CONH	Bz	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	538, 2
4	пиррол-а	CONH	H	N	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	461, 3
5	пиррол-б	CONH	бензил	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	550, 3
6	пиррол-б	CONH	бензил	CH	CH	2-трет-Bu-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	606, 5
7	имидазол-б	CONH	H	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	461, 1
8	имидазол-б	CONH	H	CH	CH	2-трет-Bu-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	517, 2
9	имидазол-а	CONH	H	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	461, 3
10	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	475, 2
11	пиразол	NHCO	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	475, 2
12	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-(5'-CF <sub>3</sub> -тетразол-1'-ил)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	532, 4
13	4-Cl-пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-трет-Bu-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	509, 1
14	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	529, 0

15	4-CH <sub>3</sub> - пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	559,4
16	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	1-имидазол	386,2
17	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	0-2'-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	490,3
18	пиразол	COCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	474,2
19	1,2,3- триазол	CONH	H	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	463,1
20	тетразол	CONH	-	CH	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	452,2
21	тетразол	SCN <sub>2</sub>	-	C-Cl	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	500,2
22	тетразол	SOCH <sub>2</sub>	-	C-Cl	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	516,2
23	тетразол	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	C-Cl	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	532,2
24	тетразол	CONH	-	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	463,3
25	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	N	N	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	476,3
26	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	N	N	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	477,2
27	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	509,3
28	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	C-F	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	493,2
29	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	493,3
30	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	464,3
31	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	498,3
32	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	C-F	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	482,2
33	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	N	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	465,3
34	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	414,3
35	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	448,0
36	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	474,3
37	пиразол	CONCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	489,3
38	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	517,4
39	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	518,2
40	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	506,3
41	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	528,2
42	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	518,2
43	4-CH <sub>3</sub> - пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	548,3
44	пиразол	CONH	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CF <sub>3</sub>	388,2
45	имидазол-а	CONH	4-CH <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	475,3
46	1,2,3- триазол	CONH	H	N	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	463,3
47	1,2,3- триазол	CONH	H	CH	CH	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	451,3
48	1,2,4- триазол	CONH	CF <sub>3</sub>	CH	CH	2-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	530,3



Если не указано другого, D находится в мета-положении и представляет собой амидино (AM) и R отсутствует.

Пр.	М	Z	R <sup>1a</sup>	A-B	MS
49	пиразол	CONH	метил	4-(4'-хлорфенил)-тиазол-2-ил	437,1
50	пиразол	CONH	метил	2'-CF <sub>3</sub> S-дифенил	496,1
51	пиразол	CONH	метил	2'-CF <sub>3</sub> S(O)-дифенил	512
52	пиразол	CONH	метил	2'-CF <sub>3</sub> S(O) <sub>2</sub> -дифенил	528,1
53	пиразол	CONH	метил	4-карбоксиметил-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	378,2
54	пиразол	CONH	метил	4-N,N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	391
55	пиразол	CONH	метил	4-N,N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NS(O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	426
56	пиразол	CONH	метил	4-трет-Бу-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	455
57	пиразол	CONH	метил	4-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	381,3
58	пиразол	CONH	метил	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	388,1
59	пиразол	CONH	метил	4-бензилсульфонилпиперидил	481,2
60	пиразол	CONCH <sub>3</sub>	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	489,2
61	пиразол	CONH	метил	4'-F-дифенил	493,1
62	пиразол	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	476,1
63	пиразол (D=CN)	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	459,1
64	пиразол	CONH	метил	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	464,2
65	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	476,1
66	пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -3-хлордифенил	509,1
67	пиразол	CONH	метил	2'-CF <sub>3</sub> -3-хлордифенил	498,1
68	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	517,2
69	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	507,2
70	пиразол	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	518,2
71	4-CH <sub>3</sub> - пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	548,2

72	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	518,1
73	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -дифенил	528,1
74	пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -3-Br-дифенил	553,1
75	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -3-Br-дифенил	554,1
76	пиразол	COCH <sub>2</sub>	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	474,2
77	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	477,1
78	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-трет-Бу-HNSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	587,2
79	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	531,1
80	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	532,1
81	пиразол (D=CN)	CONH	CF <sub>3</sub>	4'-имидазол-1-ил-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	440,1
82	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4'-морфолин-1-ил-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	459,2
83	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	4'-морфолин-1-ил-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	460,1
84	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	530,1
85	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	531,1
86	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4'-(3-метилтетразол-1-ил)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	456,2
87	пиразол	NHSO <sub>2</sub>	метил	2'-нафтил	406,1
88	пиразол	NHSO <sub>2</sub>	метил	2'-(4-бром-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	434,0
89	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	462,2
90	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	516,1
91	пиразол	CONH	метил	5-(2'-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	465,2
92	пиразол	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	477,2
93	пиразол	CONH	метил	2'-F-дифенил	414,2
94	пиразол	CONH	метил	3-Cl-2'-F-дифенил	448,1
95	пиразол	CONH	метил	3-F-2'-F-дифенил	482,2
96	пиразол	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	493,1
97	пиразол	CONH	метил	5-(2'-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	415,2
98	пиразол	CONH	метил	5-(2'-трет-Бу-HNSO <sub>2</sub> -фенил) пиридин-2-ил	533,2
99	пиразол	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-(1,6)-дигидропиримид-2-ил	579,2
100	пиразол	CONH	метил	4-пирол-3'-ил-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	379,2
101	пиразол	CONH	метил	2-(2'-пиридил)этил	349,2
102	пиразол	CONH	метил	3-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )пропил	362,2
103	пиразол	CONH	метил	4-(пирол-2'-ил)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	397,2
104	пиразол	CONH	метил	4-(изо-пропокси)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	378,2
105	пиразол	CONH	метил	5-(2'-CF <sub>3</sub> -фенил) пиридин-2-ил	466,2
106	пиразол	CONH	метил	4-(пиперидино-SO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	467,2
107	пиразол	CONH	метил	4-(пиперидино-CO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	431,1
108	пиразол (R=F)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	493
109	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> ) (R=F)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	494,1
110	3-пиразол	CONH	1-метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	475,3
111	пиразол	CONH	метил	4-(пиразол-4'-ил)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	386,3
112	пиразол	CONH	метил	5-(2'-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	475,2
113	пиразол	CONH	метил	5-(2'-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	476,2
114	пиразол (D=CN)	CONH	метил	5-(2'-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	459,0
115	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	5-(2'-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	477,1
116	пиразол (D=N-NH <sub>2</sub> -AM)	CONH	метил	2'-трет-Бу-NHSO <sub>2</sub> -дифенил	490,2
117	пиразол (D=N-NH <sub>2</sub> -AM)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	546,2
118	пиразол (D=N-Me-NH-AM)	CONH	метил	2'-трет-Бу-NHSO <sub>2</sub> -дифенил	561,2
119	пиразол (D=N-Me-AM)	CONH	метил	2'-трет-Бу-NHSO <sub>2</sub> -дифенил	545,2
120	пиразол (D=N-Me-AM)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	489,2
121	тетразол	CONH	-	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	464,2
122	тетразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	-	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	465,1
123	тетразол	CONH	-	5-(2'-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	453,2
124	тетразол	CONH	-	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	386,0
125	тетразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	-	5-(2'-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	454,1
126	тетразол	CH <sub>2</sub>	-	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	423,2
127	1-(3-AM-фенил)-метил-пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	489

128	1-(4-ам-фенил)-метил-пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	489
129	имидазол-а	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	461
130	имидазол-а	CONH	4-метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	475, 2
131	имидазол-а	CONH	5-С1, 4-Ме	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	509, 1
132	имидазол-с	CONH	2-метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	475, 1
133	пиразол	CONH	метил	4'-(N-бензимидазол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	436, 2
134	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4'-(N-бензимидазол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	437, 2
135	пиразол	CONH	метил	4-(2'-метилимидазол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	400, 2
136	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4-(2'-метилимидазол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	401, 2
137	пиразол	CONH	метил	4'-(1, 2, 4-триазол-2-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	387, 2
138	пиразол	CONH	метил	4'-циклогексил-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	402, 2
139	пиразол	CONH	метил	дифенил	396, 2
140	пиразол	CONH	метил	4'-морфолино-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	405, 2
141	пиразол	CONH	метил	4'-(2-CF <sub>3</sub> -тетразол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	456, 2
142	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4'-(2-CF <sub>3</sub> -тетразол-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	443, 2
143	пиразол	CONH	метил	4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)NH-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	406, 2
144	пиразол	CONH	метил	4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	391, 2
145	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	392, 2
146	пиразол	CONH	метил	4-тетразол-1-ил-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	388, 2
147	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4-тетразол-1-ил-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	389, 2
148	пиразол	CONH	метил	4-(N-ацетилпиперазин-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	446, 2
149	пиразол	CONH	метил	4-(N-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	504, 3
150	пиразол	CONH	метил	4-(пиперазин-1-ил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	404, 2
151	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4-циклогексилфенил	456, 2
152	пиразол	CONH	метил	4-(N-морфолино)-3-хлор-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	439, 2
153	пиразол	CONH	СН <sub>3</sub> S	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	507, 1
154	пиразол	CONH	СН <sub>3</sub> SO	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	523, 1
155	пиразол	CONH	СН <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	539, 1
156	тетразол (D=CONH <sub>2</sub> )	ОН <sub>2</sub>	-	2'-CF <sub>3</sub> -дифенил	424, 1
157	тетразол (D=CONH <sub>2</sub> )	СН <sub>2</sub>	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	435, 1
158	пиразол	CONH	метил	4-циклопентилоксифенил	404, 2
159	пиразол	CONH	метил	3-(пирил-2-ил-NHCH <sub>2</sub> ) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	426, 2
160	пиразол	CONH	метил	4-(N-имидазол-ил) фенил	386, 2
161	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(N-морфолино)-3-С1-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	493, 1
162	пиразол	CONH	метил	4-(N-пирролидинокарбонил)-3-С1-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	451, 2
163	пиразол	CONH	метил	4-(N-морфолинокарбонил)-3-С1-С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	433, 2
164	пиразол D=CN	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(N-имидазол-ил) фенил	423, 2
165	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(N-имидазол-ил) фенил	440, 2
166	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(N-метилтетразолон-1-ил) фенил	472, 1
167	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	СОСН <sub>2</sub>	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	433, 2
168	пиразол	CONH	метил	4-N-пирролидинометилфенил	403, 2
169	пиразол (D=NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	448, 1
170	пиразол (D=2-NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	448, 1
171	пиразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	482, 0
172	пиразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-F)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	466, 0
173	пиразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-ОМе)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	478, 1
174	тетразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	470, 0
175	тетразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	-	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) пиридин-2-ил	471, 2
176	тетразол (D=NH <sub>2</sub> ) (R=4-ОМе)	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	466, 0
177	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) пирилин-2-ил	463, 3
178	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-СН <sub>3</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	476
179	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-F)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	480
180	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(N-пирролидинокарбонил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	458, 2
181	пиразол (D=*)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	547, 2
182	пиразол (D=**)	CONH	метил	2'-трет-бу-NHCO <sub>2</sub> -дифенил	603, 2

183	пиразол (D=**)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	547, 2
184	пиразол (D=***)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	631, 2
185	1-(пирил-2-ил)-пиразол	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	452
186	1-(6-Вг-пирил-2-ил)-пиразол	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	530
187	тетразол (D=3-NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	-	3-С1-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	504, 0
188	тетразол (D=3-NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	-	4-(N-пирролидинокарбонил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	430
189	тетразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	450, 2
190	1, 3, 4-триазол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	H	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	467, 9
191	имидазол-d (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	448, 2
192	имидазол-d (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	-	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	447
193	имидазол-d	CONH	-	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	461, 2
194	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NHСН <sub>3</sub> )	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	494, 1
195	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NHСН <sub>3</sub> )	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	492, 2
196	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	3-CF <sub>3</sub> , 4-ОСН <sub>3</sub>	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	545, 1
197	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2-F-4-(N-пирролидинокарбонил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	476, 2
198	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2-F-4-(N-пирролидинокарбонил) С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	476, 2
199	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	515, 1
200	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	534, 1
201	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) [1, 6-дигидро]пиримидин-2-ил	520, 1
202	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) пиримидин-2-ил	518, 1
203	пиразол (D=СН(СН <sub>3</sub> )-NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	530, 1
204	пиразол (D=С(=NH)-N-морфолино)	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	616, 9
205	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	СН(ОН)СН <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	517, 2
206	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	532, 9
207	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	5-(2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) пиримидин-2-ил	517, 1
208	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	546
209	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	547, 1
210	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	СОСН <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	514, 8
211	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	СН <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -СН <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	540, 1
212	пиразол	CONH	СН <sub>2</sub> NH-SO <sub>2</sub> СН <sub>3</sub>	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	568, 1
213	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	СН <sub>2</sub> NH-SO <sub>2</sub> СН <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	572, 1
214	пиразол (D=СН(=NH)NHCO <sub>2</sub> СН <sub>3</sub> )	CONH	метил	5-(2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ) пиримидин-2-ил	535, 1
215	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	461, 2
216	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	3-СН <sub>3</sub> -2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	530, 2
217	1, 2, 3-триазол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	-	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	466, 1
218	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-СН <sub>3</sub> )	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	476, 2
219	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-F)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	480, 2
220	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-С1)	CONH	метил	2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	497, 1
221	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-F)	CONH	CF <sub>3</sub>	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	551, 9
222	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	480
223	пиразол (D=СН <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	3-F-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	479
224	пиразол	CONH	метил	3-F-4-(N-морфолино) фенил	423, 2

225	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	3-Ф-4-(N-морфолино) фенил	410, 2
226	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	3-Ф-4-(2'-CH <sub>3</sub> -имидазол-1-ил) фенил	459, 2
227	пиразол (D=CN)	CH <sub>2</sub> O	метил	дифенил	420
228	пиразол	CH <sub>2</sub> O	метил	дифенил	437, 2
229	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> O	метил	дифенил	438, 2
230	пиразол	CONH	CF <sub>3</sub>	2-Ф-4-(N-морфолино) фенил	477, 2
231	пиразол (D=CONH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	2-Ф-4-(N-морфолино) фенил	478, 1
232	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	3-СF <sub>3</sub> -4-(N-морфолино) фенил	514
233	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	этил	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	493, 9
234	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	этил	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	493
235	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	этил	2-Ф-4-(2-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -имидазол-1-ил) фенил	465, 2
236	1-(6-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -пирид-2-ил)-пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>3</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	462, 9
237	1-(6-С(=NH <sub>2</sub> )NOH-пирид-2-ил)-пиразол	CONH	метил	2-трет-БуHNSO <sub>2</sub> -дифенил	548, 1
238	1-(6-DM-пирид-2-ил)-пиразол	CONH	метил	2'-H <sub>3</sub> NSO <sub>2</sub> -дифенил	476, 2
239	1-(6-DM-пирид-2-ил)-пиразол	CONH	метил	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	493, 9
240	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	2-CH <sub>3</sub> O-4-(N-морфолино) фенил	422, 2
241	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	метил	4-(3'-CH <sub>3</sub> -5'-оксо-3'-пиразолин-2'-ил) фенил	403, 1
242	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	SCH <sub>3</sub>	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	493
243	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) (R=4-F)	CONH	CF <sub>3</sub>	2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	551
244	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CO <sub>2</sub> Et	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	537, 2
245	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	COOH	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	509, 2
246	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CONH <sub>2</sub>	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	537, 2
247	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	3-CF <sub>3</sub> 4-CO <sub>2</sub> Et	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	605, 2
248	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	SCH <sub>3</sub>	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	511
249	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-Ф-2'-H <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> -дифенил	543
250	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(5-CH <sub>3</sub> ONHC(O)-имидазол-1-ил) фенил	442
251	пиразол (D=CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	CONH	CF <sub>3</sub>	4-(5-CH <sub>3</sub> -1,2,3-триазол-1-ил) фенил	500

\*D=Этилкарбоксамидино,

\*\*D=1"-имино-1"(N-морфолино)метил

\*\*\*D=N-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил)амидино

В приведенных далее таблицах содержатся типичные примеры соединений данного изобретения. Подразумевается, что каждая запись в каждой таблице должна сочетаться с каждой формулой в начале таблицы. Например, в табл. 2 пример 1 предназначается для сочетания с каждой из формул a-nn и в табл. 3 пример 1 предназначается для сочетания с каждой из формул a-pp.

Группа А в следующих далее таблицах означает следующие группы:

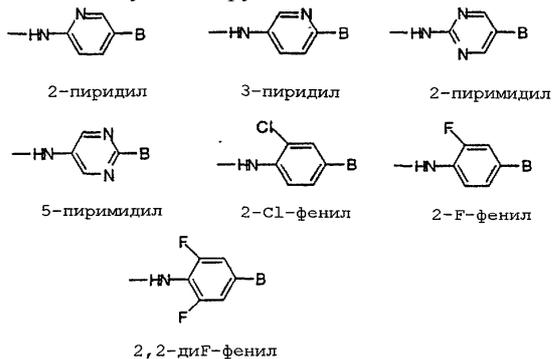
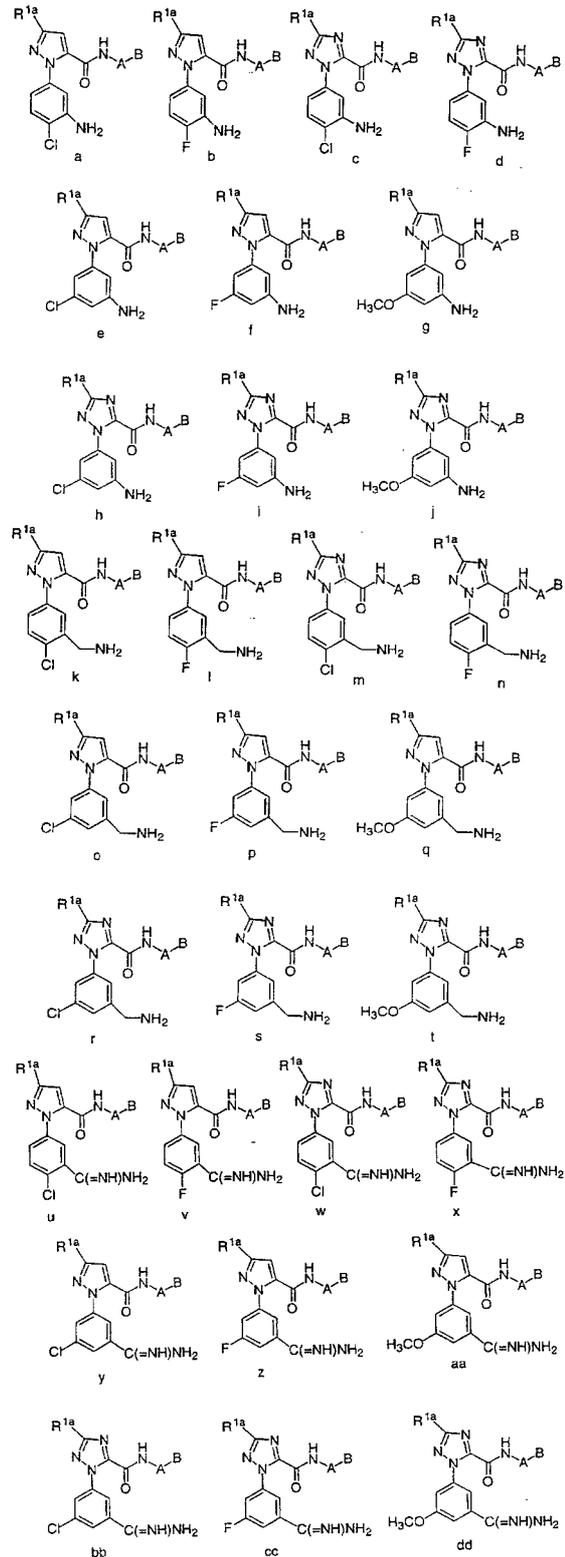
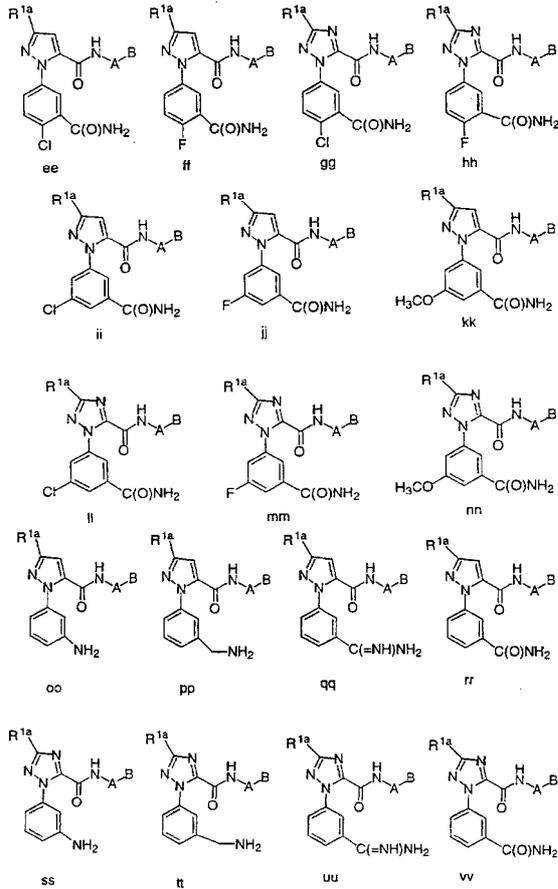


Таблица 2





Пр. №	R <sup>1a</sup>	A	B
1	CH <sub>3</sub>	фенил	2- (аминосульфонил) фенил
2	CH <sub>3</sub>	фенил	2- (метиламиносульфонил) фенил
3	CH <sub>3</sub>	фенил	1-пирролидинокарбонил
4	CH <sub>3</sub>	фенил	2- (метилсульфонил) фенил
5	CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолино
6	CH <sub>3</sub>	фенил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
7	CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолинокарбонил
8	CH <sub>3</sub>	фенил	2-метил-1-имидазолил
9	CH <sub>3</sub>	фенил	5-метил-1-имидазолил
10	CH <sub>3</sub>	фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
11	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (аминосульфонил) фенил
12	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (метиламиносульфонил) фенил
13	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	1-пирролидинокарбонил
14	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (метилсульфонил) фенил
15	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолино
16	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
17	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолинокарбонил
18	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метил-1-имидазолил
19	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	5-метил-1-имидазолил
20	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
21	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (аминосульфонил) фенил
22	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (метиламиносульфонил) фенил
23	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	1-пирролидинокарбонил
24	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (метилсульфонил) фенил
25	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолино
26	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
27	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолинокарбонил

28	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метил-1-имидазолил
29	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	5-метил-1-имидазолил
30	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
31	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (аминосульфонил) фенил
32	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (метиламиносульфонил) фенил
33	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
34	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (метилсульфонил) фенил
35	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолино
36	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
37	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
38	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
39	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
40	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
41	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (аминосульфонил) фенил
42	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (метиламиносульфонил) фенил
43	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
44	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (метилсульфонил) фенил
45	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолино
46	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
47	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
48	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
49	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
50	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
51	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2- (аминосульфонил) фенил
52	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2- (метиламиносульфонил) фенил
53	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	1-пирролидинокарбонил
54	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2- (метилсульфонил) фенил
55	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	4-морфолино
56	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
57	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	4-морфолинокарбонил
58	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2-метил-1-имидазолил
59	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	5-метил-1-имидазолил
60	CH <sub>3</sub>	2-С1-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
61	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2- (аминосульфонил) фенил
62	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2- (метиламиносульфонил) фенил
63	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	1-пирролидинокарбонил
64	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2- (метилсульфонил) фенил
65	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	4-морфолино
66	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
67	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	4-морфолинокарбонил
68	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2-метил-1-имидазолил
69	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	5-метил-1-имидазолил
70	CH <sub>3</sub>	2-Ф-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
71	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2- (аминосульфонил) фенил
72	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2- (метиламиносульфонил) фенил
73	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	1-пирролидинокарбонил
74	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2- (метилсульфонил) фенил
75	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	4-морфолино
76	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
77	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	4-морфолинокарбонил
78	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2-метил-1-имидазолил
79	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	5-метил-1-имидазолил
80	CH <sub>3</sub>	2, 6-диГ-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
81	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2- (аминосульфонил) фенил
82	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2- (метиламиносульфонил) фенил
83	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	1-пирролидинокарбонил
84	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2- (метилсульфонил) фенил
85	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолино
86	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
87	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолинокарбонил
88	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2-метил-1-имидазолил
89	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	5-метил-1-имидазолил
90	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
91	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (аминосульфонил) фенил
92	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (метиламиносульфонил) фенил
93	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	1-пирролидинокарбонил
94	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (метилсульфонил) фенил
95	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолино
96	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
97	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолинокарбонил
98	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метил-1-имидазолил
99	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	5-метил-1-имидазолил
100	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
101	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (аминосульфонил) фенил
102	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (метиламиносульфонил) фенил
103	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	1-пирролидинокарбонил
104	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (метилсульфонил) фенил
105	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолино
106	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
107	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолинокарбонил
108	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метил-1-имидазолил
109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	5-метил-1-имидазолил
110	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
111	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (аминосульфонил) фенил
112	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (метиламиносульфонил) фенил
113	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
114	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (метилсульфонил) фенил
115	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолино
116	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
117	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
118	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
119	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
120	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
121	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (аминосульфонил) фенил
122	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (метиламиносульфонил) фенил
123	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
124	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (метилсульфонил) фенил
125	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолино
126	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2- (1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
127	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил



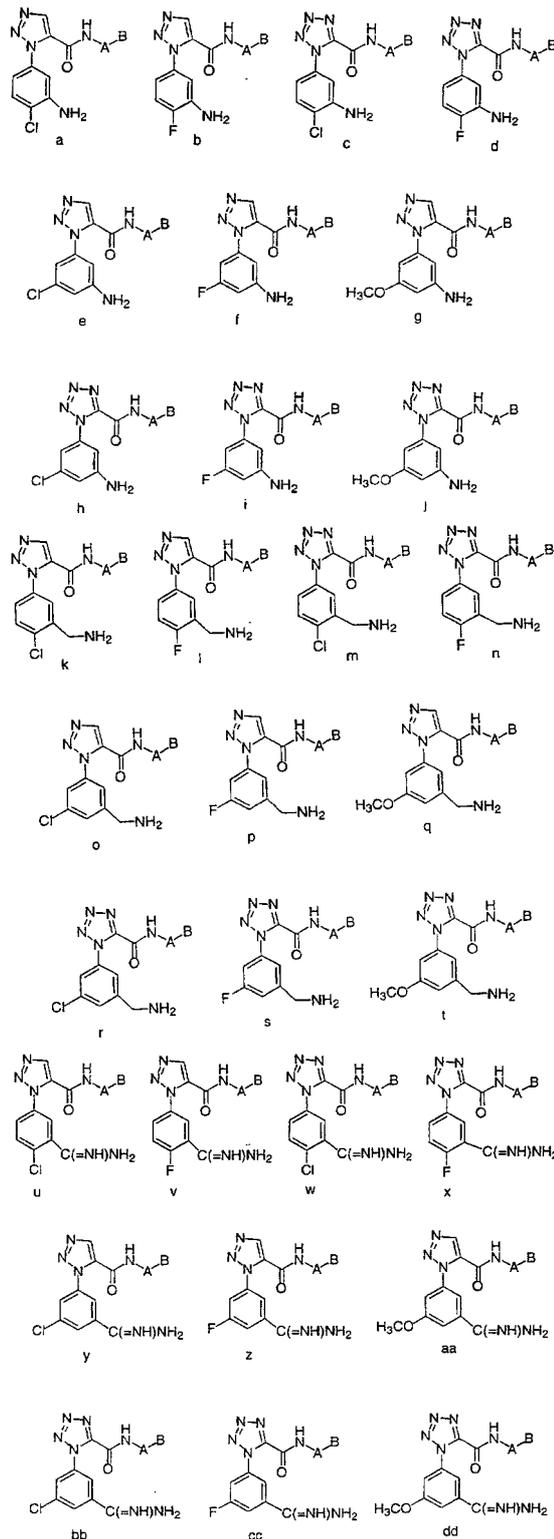


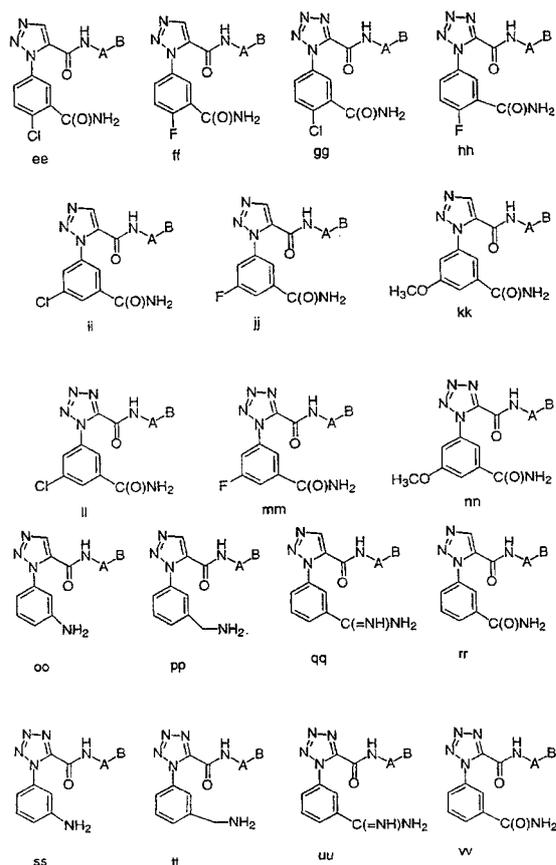




Таблица 3

863	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	1-пирролидинокарбонил
864	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
865	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	4-морфолино
866	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
867	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	4-морфолинокарбонил
868	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	2-метил-1-имидазол
869	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	5-метил-1-имидазол
870	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-F-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол
871	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-(аминосулфонил) фенил
872	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-(метиламиносулфонил) фенил
873	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	1-пирролидинокарбонил
874	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
875	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	4-морфолино
876	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
877	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	4-морфолинокарбонил
878	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-метил-1-имидазол
879	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	5-метил-1-имидазол
880	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2,6-диF-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол
881	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-(аминосулфонил) фенил
882	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-(метиламиносулфонил) фенил
883	CONH <sub>2</sub>	фенил	1-пирролидинокарбонил
884	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-(метилсульфонил) фенил
885	CONH <sub>2</sub>	фенил	4-морфолино
886	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
887	CONH <sub>2</sub>	фенил	4-морфолинокарбонил
888	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-метил-1-имидазол
889	CONH <sub>2</sub>	фенил	5-метил-1-имидазол
890	CONH <sub>2</sub>	фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол
891	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-(аминосулфонил) фенил
892	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-(метиламиносулфонил) фенил
893	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	1-пирролидинокарбонил
894	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-(метилсульфонил) фенил
895	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	4-морфолино
896	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
897	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	4-морфолинокарбонил
898	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-метил-1-имидазол
899	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	5-метил-1-имидазол
900	CONH <sub>2</sub>	2-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазол
901	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-(аминосулфонил) фенил
902	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-(метиламиносулфонил) фенил
903	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	1-пирролидинокарбонил
904	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-(метилсульфонил) фенил
905	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	4-морфолино
906	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
907	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	4-морфолинокарбонил
908	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-метил-1-имидазол
909	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	5-метил-1-имидазол
910	CONH <sub>2</sub>	3-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазол
911	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-(аминосулфонил) фенил
912	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-(метиламиносулфонил) фенил
913	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
914	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-(метилсульфонил) фенил
915	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	4-морфолино
916	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
917	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
918	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-метил-1-имидазол
919	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	5-метил-1-имидазол
920	CONH <sub>2</sub>	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазол
921	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-(аминосулфонил) фенил
922	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-(метиламиносулфонил) фенил
923	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
924	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-(метилсульфонил) фенил
925	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	4-морфолино
926	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
927	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
928	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-метил-1-имидазол
929	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	5-метил-1-имидазол
930	CONH <sub>2</sub>	5-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазол
931	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-(аминосулфонил) фенил
932	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-(метиламиносулфонил) фенил
933	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	1-пирролидинокарбонил
934	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
935	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	4-морфолино
936	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
937	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	4-морфолинокарбонил
938	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-метил-1-имидазол
939	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	5-метил-1-имидазол
940	CONH <sub>2</sub>	2-Cl-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол
941	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-(аминосулфонил) фенил
942	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-(метиламиносулфонил) фенил
943	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	1-пирролидинокарбонил
944	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
945	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	4-морфолино
946	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
947	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	4-морфолинокарбонил
948	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-метил-1-имидазол
949	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	5-метил-1-имидазол
950	CONH <sub>2</sub>	2-F-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол
951	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-(аминосулфонил) фенил
952	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-(метиламиносулфонил) фенил
953	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	1-пирролидинокарбонил
954	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
955	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	4-морфолино
956	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
957	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	4-морфолинокарбонил
958	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-метил-1-имидазол
959	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	5-метил-1-имидазол
960	CONH <sub>2</sub>	2,6-диF-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазол

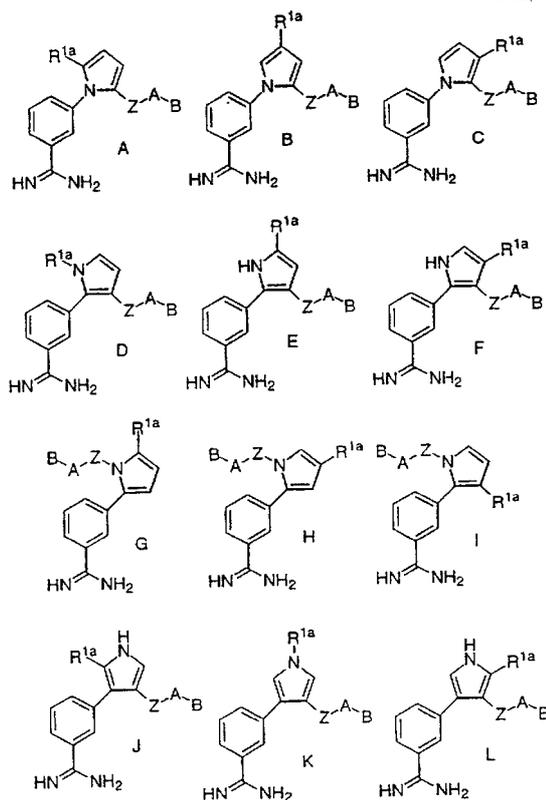


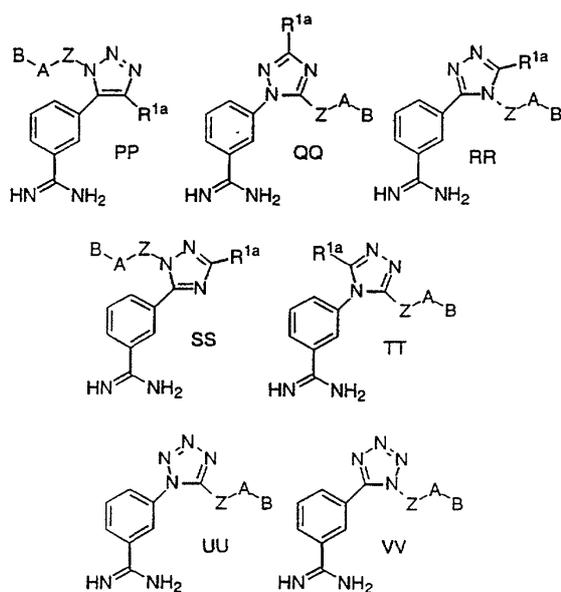
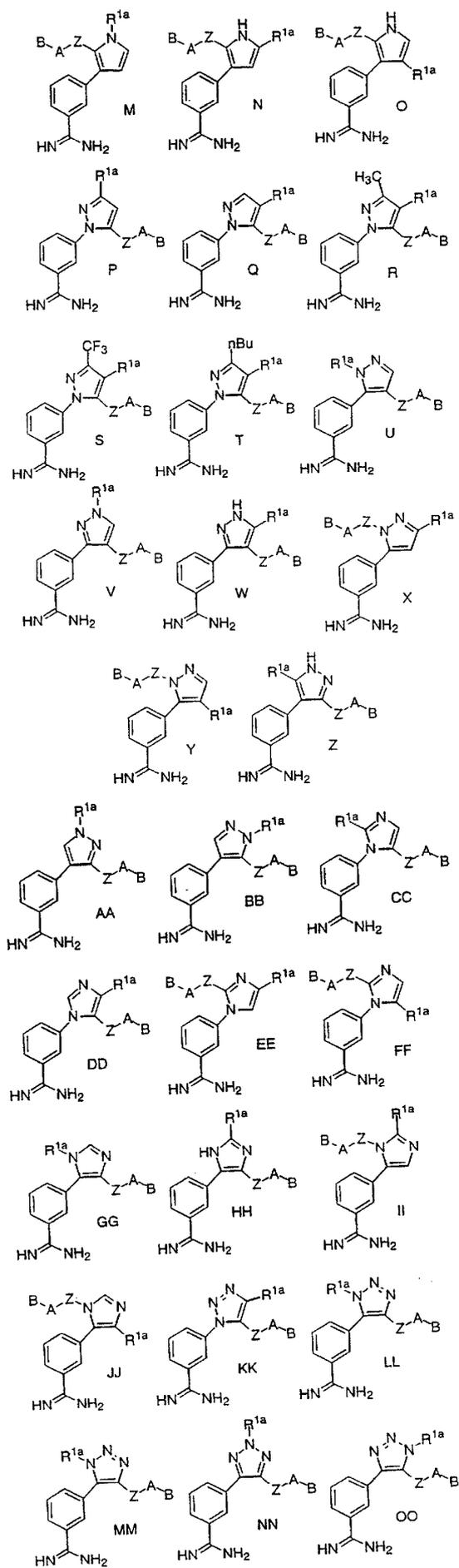


33	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
34	2-пиримидил	2-(метилсульфонил)фенил
35	2-пиримидил	4-морфолино
36	2-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
37	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
38	2-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
39	2-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
40	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
41	5-пиримидил	2-(аминосульфони)л)фенил
42	5-пиримидил	2-(метиламиносульфонил)фенил
43	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
44	5-пиримидил	2-(метилсульфонил)фенил
45	5-пиримидил	4-морфолино
46	5-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
47	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
48	5-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
49	5-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
50	5-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
51	2-Cl-фенил	2-(аминосульфони)л)фенил
52	2-Cl-фенил	2-(метиламиносульфонил)фенил
53	2-Cl-фенил	1-пирролидинокарбонил
54	2-Cl-фенил	2-(метилсульфонил)фенил
55	2-Cl-фенил	4-морфолино
56	2-Cl-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
57	2-Cl-фенил	4-морфолинокарбонил
58	2-Cl-фенил	2-метил-1-имидазолил
59	2-Cl-фенил	5-метил-1-имидазолил
60	2-Cl-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
61	2-F-фенил	2-(аминосульфони)л)фенил
62	2-F-фенил	2-(метиламиносульфонил)фенил
63	2-F-фенил	1-пирролидинокарбонил
64	2-F-фенил	2-(метилсульфонил)фенил
65	2-F-фенил	4-морфолино
66	2-F-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
67	2-F-фенил	4-морфолинокарбонил
68	2-F-фенил	2-метил-1-имидазолил
69	2-F-фенил	5-метил-1-имидазолил
70	2-F-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
71	2,6-диF-фенил	2-(аминосульфони)л)фенил
72	2,6-диF-фенил	2-(метиламиносульфонил)фенил
73	2,6-диF-фенил	1-пирролидинокарбонил
74	2,6-диF-фенил	2-(метилсульфонил)фенил
75	2,6-диF-фенил	4-морфолино
76	2,6-диF-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
77	2,6-диF-фенил	4-морфолинокарбонил
78	2,6-диF-фенил	2-метил-1-имидазолил
79	2,6-диF-фенил	5-метил-1-имидазолил
80	2,6-диF-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил

Таблица 4

Пр. №	A	B
1	фенил	2-(аминосульфони)л)фенил
2	фенил	2-(метиламиносульфонил)фенил
3	фенил	1-пирролидинокарбонил
4	фенил	2-(метилсульфонил)фенил
5	фенил	4-морфолино
6	фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
7	фенил	4-морфолинокарбонил
8	фенил	2-метил-1-имидазолил
9	фенил	5-метил-1-имидазолил
10	фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
11	2-пиримидил	2-(аминосульфони)л)фенил
12	2-пиримидил	2-(метиламиносульфонил)фенил
13	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
14	2-пиримидил	2-(метилсульфонил)фенил
15	2-пиримидил	4-морфолино
16	2-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
17	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
18	2-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
19	2-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
20	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
21	3-пиримидил	2-(аминосульфони)л)фенил
22	3-пиримидил	2-(метиламиносульфонил)фенил
23	3-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
24	3-пиримидил	2-(метилсульфонил)фенил
25	3-пиримидил	4-морфолино
26	3-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил)фенил
27	3-пиримидил	4-морфолинокарбонил
28	3-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
29	3-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
30	3-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
31	2-пиримидил	2-(аминосульфони)л)фенил
32	2-пиримидил	2-(метиламиносульфонил)фенил





Пр. №	R <sup>1a</sup>	A	B
1	CH <sub>3</sub>	фенил	2-(аминосulьфонил) фенил
2	CH <sub>3</sub>	фенил	2-(метиламиносульфонил) фенил
3	CH <sub>3</sub>	фенил	1-пирролидинокарбонил
4	CH <sub>3</sub>	фенил	2-(метилсульфонил) фенил
5	CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолино
6	CH <sub>3</sub>	фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
7	CH <sub>3</sub>	фенил	4-морфолинокарбонил
8	CH <sub>3</sub>	фенил	2-метил-1-имидазолил
9	CH <sub>3</sub>	фенил	5-метил-1-имидазолил
10	CH <sub>3</sub>	фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
11	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-(аминосulьфонил) фенил
12	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-(метиламиносульфонил) фенил
13	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	1-пирролидинокарбонил
14	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-(метилсульфонил) фенил
15	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолино
16	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
17	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	4-морфолинокарбонил
18	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метил-1-имидазолил
19	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	5-метил-1-имидазолил
20	CH <sub>3</sub>	2-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
21	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-(аминосulьфонил) фенил
22	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-(метиламиносульфонил) фенил
23	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	1-пирролидинокарбонил
24	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-(метилсульфонил) фенил
25	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолино
26	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
27	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	4-морфолинокарбонил
28	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метил-1-имидазолил
29	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	5-метил-1-имидазолил
30	CH <sub>3</sub>	3-пиридил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
31	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-(аминосulьфонил) фенил
32	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-(метиламиносульфонил) фенил
33	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
34	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-(метилсульфонил) фенил
35	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолино
36	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
37	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
38	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
39	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
40	CH <sub>3</sub>	2-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
41	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-(аминосulьфонил) фенил
42	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-(метиламиносульфонил) фенил
43	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
44	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-(метилсульфонил) фенил
45	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолино
46	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
47	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
48	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
49	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
50	CH <sub>3</sub>	5-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
51	CH <sub>3</sub>	2-Cl-фенил	2-(аминосulьфонил) фенил
52	CH <sub>3</sub>	2-Cl-фенил	2-(метиламиносульфонил) фенил





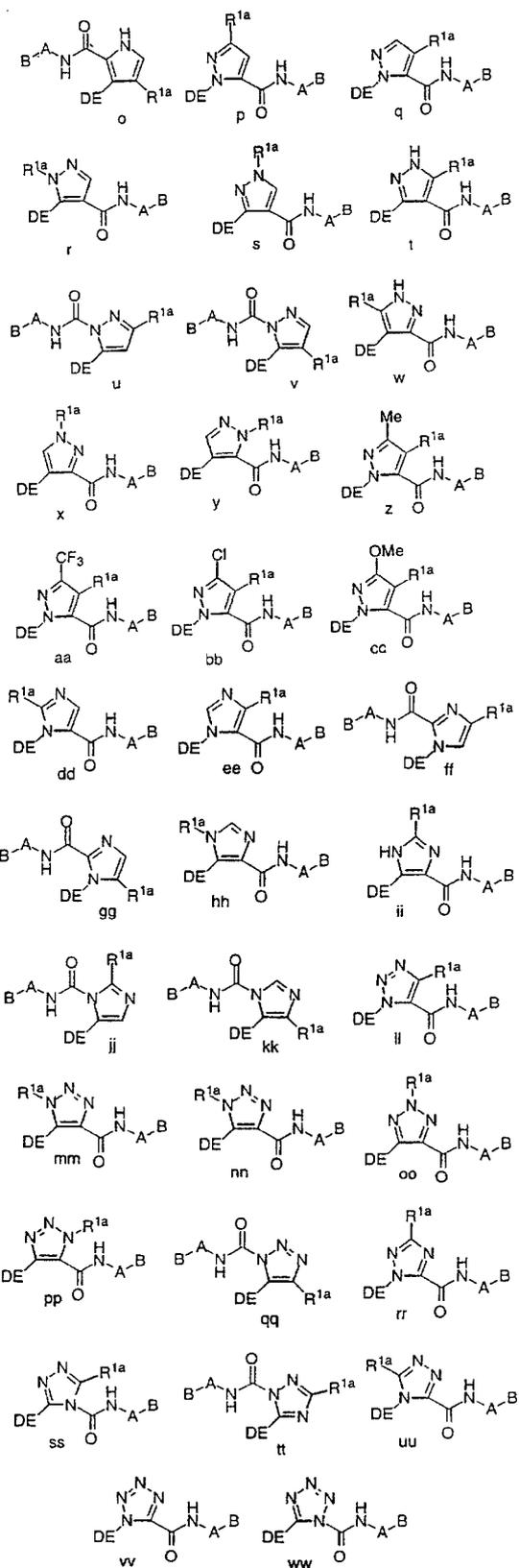
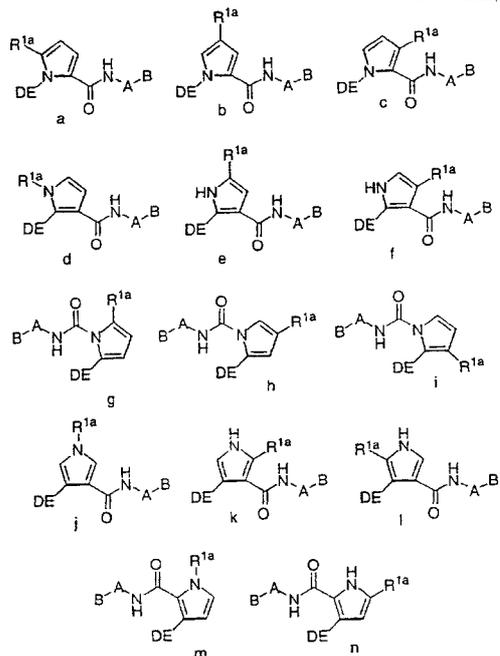






41	5-пиримидил	2-(аминосulьфонил) фенил
42	5-пиримидил	2-(метиламиносulьфонил) фенил
43	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
44	5-пиримидил	2-(метилсульфонил) фенил
45	5-пиримидил	4-морфолино
46	5-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
47	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
48	5-пиримидил	2-метил-1-имидазолил
49	5-пиримидил	5-метил-1-имидазолил
50	5-пиримидил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
51	2-Cl-фенил	2-(аминосulьфонил) фенил
52	2-Cl-фенил	2-(метиламиносulьфонил) фенил
53	2-Cl-фенил	1-пирролидинокарбонил
54	2-Cl-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
55	2-Cl-фенил	4-морфолино
56	2-Cl-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
57	2-Cl-фенил	4-морфолинокарбонил
58	2-Cl-фенил	2-метил-1-имидазолил
59	2-Cl-фенил	5-метил-1-имидазолил
60	2-Cl-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
61	2-F-фенил	2-(аминосulьфонил) фенил
62	2-F-фенил	2-(метиламиносulьфонил) фенил
63	2-F-фенил	1-пирролидинокарбонил
64	2-F-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
65	2-F-фенил	4-морфолино
66	2-F-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
67	2-F-фенил	4-морфолинокарбонил
68	2-F-фенил	2-метил-1-имидазолил
69	2-F-фенил	5-метил-1-имидазолил
70	2-F-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил
71	2,6-диф-фенил	2-(аминосulьфонил) фенил
72	2,6-диф-фенил	2-(метиламиносulьфонил) фенил
73	2,6-диф-фенил	1-пирролидинокарбонил
74	2,6-диф-фенил	2-(метилсульфонил) фенил
75	2,6-диф-фенил	4-морфолино
76	2,6-диф-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
77	2,6-диф-фенил	4-морфолинокарбонил
78	2,6-диф-фенил	2-метил-1-имидазолил
79	2,6-диф-фенил	5-метил-1-имидазолил
80	2,6-диф-фенил	2-метилсульфонил-1-имидазолил

Таблица 6



Для каждого примера DE представляет собой

- (A) пиридин-4-ил-CH<sub>2</sub>,
- (B) 2-аминопиридин-4-ил,
- (C) 2-аминопиридин-2-ил,
- (D) 3-амидино-4-F-фенил или
- (E) N-амидино-3-пиперидинил











Пр. №	А	В
1	фенил	2-(аминосультфонил) фенил
2	фенил	2-(метиламиносультфонил) фенил
3	фенил	1-пирролидинокарбонил
4	фенил	2-(метилсультфонил) фенил
5	фенил	4-морфолино
6	фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
7	фенил	4-морфолинокарбонил
8	фенил	2-метил-1-имидазол
9	фенил	5-метил-1-имидазол
10	фенил	2-метилсультфонил-1-имидазол
11	2-пиридил	2-(аминосультфонил) фенил
12	2-пиридил	2-(метиламиносультфонил) фенил
13	2-пиридил	1-пирролидинокарбонил
14	2-пиридил	2-(метилсультфонил) фенил
15	2-пиридил	4-морфолино
16	2-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
17	2-пиридил	4-морфолинокарбонил
18	2-пиридил	2-метил-1-имидазол
19	2-пиридил	5-метил-1-имидазол
20	2-пиридил	2-метилсультфонил-1-имидазол
21	3-пиридил	2-(аминосультфонил) фенил
22	3-пиридил	2-(метиламиносультфонил) фенил
23	3-пиридил	1-пирролидинокарбонил
24	3-пиридил	2-(метилсультфонил) фенил
25	3-пиридил	4-морфолино
26	3-пиридил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
27	3-пиридил	4-морфолинокарбонил
28	3-пиридил	2-метил-1-имидазол
29	3-пиридил	5-метил-1-имидазол
30	3-пиридил	2-метилсультфонил-1-имидазол
31	2-пиримидил	2-(аминосультфонил) фенил
32	2-пиримидил	2-(метиламиносультфонил) фенил
33	2-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
34	2-пиримидил	2-(метилсультфонил) фенил
35	2-пиримидил	4-морфолино
36	2-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
37	2-пиримидил	4-морфолинокарбонил
38	2-пиримидил	2-метил-1-имидазол
39	2-пиримидил	5-метил-1-имидазол
40	2-пиримидил	2-метилсультфонил-1-имидазол
41	5-пиримидил	2-(аминосультфонил) фенил
42	5-пиримидил	2-(метиламиносультфонил) фенил
43	5-пиримидил	1-пирролидинокарбонил
44	5-пиримидил	2-(метилсультфонил) фенил
45	5-пиримидил	4-морфолино
46	5-пиримидил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
47	5-пиримидил	4-морфолинокарбонил
48	5-пиримидил	2-метил-1-имидазол
49	5-пиримидил	5-метил-1-имидазол
50	5-пиримидил	2-метилсультфонил-1-имидазол
51	2-С1-фенил	2-(аминосультфонил) фенил
52	2-С1-фенил	2-(метиламиносультфонил) фенил
53	2-С1-фенил	1-пирролидинокарбонил
54	2-С1-фенил	2-(метилсультфонил) фенил
55	2-С1-фенил	4-морфолино
56	2-С1-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
57	2-С1-фенил	4-морфолинокарбонил
58	2-С1-фенил	2-метил-1-имидазол
59	2-С1-фенил	5-метил-1-имидазол
60	2-С1-фенил	2-метилсультфонил-1-имидазол
61	2-Г-фенил	2-(аминосультфонил) фенил
62	2-Г-фенил	2-(метиламиносультфонил) фенил
63	2-Г-фенил	1-пирролидинокарбонил
64	2-Г-фенил	2-(метилсультфонил) фенил
65	2-Г-фенил	4-морфолино
66	2-Г-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
67	2-Г-фенил	4-морфолинокарбонил
68	2-Г-фенил	2-метил-1-имидазол
69	2-Г-фенил	5-метил-1-имидазол
70	2-Г-фенил	2-метилсультфонил-1-имидазол
71	2,6-диГ-фенил	2-(аминосультфонил) фенил
72	2,6-диГ-фенил	2-(метиламиносультфонил) фенил
73	2,6-диГ-фенил	1-пирролидинокарбонил
74	2,6-диГ-фенил	2-(метилсультфонил) фенил
75	2,6-диГ-фенил	4-морфолино
76	2,6-диГ-фенил	2-(1'-CF <sub>3</sub> -тетразол-2-ил) фенил
77	2,6-диГ-фенил	4-морфолинокарбонил
78	2,6-диГ-фенил	2-метил-1-имидазол
79	2,6-диГ-фенил	5-метил-1-имидазол
80	2,6-диГ-фенил	2-метилсультфонил-1-имидазол

### Применение

Соединения данного изобретения полезны в качестве антикоагулянтов для лечения или профилактики тромбоземболических расстройств у млекопитающих. Термин "тромбоземболические расстройства", используемый в данном описании, включает артериальные или венозные сердечно-сосудистые или церебро-сосудистые тромбоземболические расстройства, включая, например, нестабильную ангину (unstable angina), первичный или рецидивирующий инфаркт миокарда, скоростную смерть от ишемической болезни, преходящее нарушение мозгового кровообращения, удар, атеросклероз, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, артериальную эмболию, коронарный и цереб-

ральный артериальный тромбоз, церебральную эмболию, почечную эмболию и эмболию сосудов легких. Антикоагулянтное действие соединений данного изобретения, как полагают, обусловлено ингибированием Ха фактора или тромбина.

Эффективность соединений данного изобретения в качестве ингибиторов фактора Ха определялась с использованием очищенного Ха фактора человека и синтетического субстрата. Скорость гидролиза Ха фактора хромогенного субстрата S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) измерялась как в отсутствие, так и в присутствии соединений данного изобретения. Гидролиз субстрата приводил к высвобождению pNA, который фиксировался спектрофотометрическим методом посредством измерения повышения абсорбции при 405 нм. Снижение скорости абсорбционного изменения при 405 нм в присутствии ингибитора является показательным для ингибирования фермента. Результаты этой оценки выражены в виде константы ингибирования  $K_i$ .

Определения фактора Ха проводились в 0,10М фосфатно-натриевом буфере с pH 7,5, содержащем 0,20М NaCl и 0,5% PEG 8000. Константу Михаэлиса ( $K_m$ ) для гидролиза субстрата определяли при 25°C с использованием метода Линевавера и Барка (Lineweaver and Burk). Величины  $K_i$  определяли посредством взаимодействия 0,2-0,5 нМ фактора Ха человека (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) с субстратом (0,20-1 мМ) в присутствии ингибитора. Реакциям давали возможность протекать в течение 30 мин и скорость (скорость изменения абсорбции по времени) измеряли во временном интервале 25-30 мин. Для вычисления  $K_i$  использовалось следующее уравнение зависимости:

$$(V_0 - V_s)/V_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$$

где  $V_0$  - скорость контроля в отсутствии ингибитора;

$V_s$  - скорость в присутствии ингибитора;

$I$  - концентрация ингибитора;

$K_i$  - константа диссоциации фермент : ингибиторный комплекс;

$S$  - концентрация субстрата;

$K_m$  - константа Михаэлиса.

Было установлено с использованием методики, описанной выше, что ряд соединений данного изобретения проявляют  $K_i < 10$  мкм, что подтверждает полезность соединений данного изобретения в качестве эффективных Ха ингибиторов.

Антитромботическое действие соединений данного изобретения может быть продемонстрировано на модели артериовенозного (AV) шунтового тромбоза кролика (rabbit arteriovenous shunt thrombosis model). В этой модели используются кролики весом 2-3 кг, анестезированные смесью ксилазина (xylazine) (10 мг/кг внутримышечно) и кетамина (ketamine) (50 мг/кг внутримышечно). AV шунтовое устройст-

во, наполненное физиологическим раствором, присоединяется между бедренной артериальной и бедренной венозной канюлями. AV шунтовое устройство состоит из куска тугон трубки длиной 6 см, который содержит кусочек шелковой нитки. Кровь будет протекать через бедренную артерию через AV шунт в бедренную вену. Выдерживание шелкового кусочка в потоке крови будет индуцировать образование значительного тромба. Спустя сорок минут шунт разъединяют и шелковую нить, покрытую тромбом, взвешивают. Испытуемые средства или растворители будут вводиться (внутривенно, интраперитонеально, подкожно или перорально) перед открытием AV шунта. Процент ингибирования образования тромба определяют для каждой обработанной группы. Величины ID<sub>50</sub> (доза, которая обеспечивает 50% ингибирование образования тромба) определяют с помощью линейной регрессии.

Соединения формулы (I) могут также быть полезными в качестве ингибиторов протеазы серина, особенно тромбина человека, калликрина плазмы и пламина. Ввиду их ингибиторного действия эти соединения показаны для применения в профилактике или лечении физиологических реакций, коагуляции крови и воспаления, катализированного указанным выше классом ферментов.

В частности, соединения полезны в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, возникающих в результате повышения тромбиновой активности, таких как инфаркт миокарда, и в качестве реагентов, используемых как антикоагулянтов при переработке крови в плазму для диагностики и других коммерческих целей.

Некоторые соединения данного изобретения, как было показано, являются ингибиторами прямого действия тромбина протеазы серина посредством их способности ингибировать расщепление субстратов небольших молекул под действием тромбина в очищенной системе. Константы ингибирования *in vitro* определялись методом, описанным в публикации Kettner et al. *J. Biol. Chem.* 265, 18289-19297 (1990), которая введена в описание в качестве ссылки. В этих опытах тромбин-проводимый гидролиз хромогенного субстрата S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX) контролировался спектрофотометрически. Добавление ингибитора к испытываемой смеси приводит к снижению абсорбции и является показателем ингибирования тромбина. Тромбин человека (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN) в концентрации 0,2 нМ в 0,10М растворе фосфатно-натриевого буфера (pH 7,5, 0,20М NaCl и 0,5% PEG 6000) выдерживался с различными концентрациями субстрата в интервале от 0,20 до 0,02 мМ. По истечении 25-30 мин инкубации активность тромбина оценивалась мониторингом скорости повышения в абсорбции при 405 нм, которая возрастает

благодаря гидролизу субстрата. Константы ингибирования получали из обратных графиков скорости реакции как функции концентрации субстрата с использованием стандартного метода Линевеавера и Барка. Используя методику, описанную выше, были испытаны некоторые соединения и, как установлено, они проявили K<sub>i</sub> менее 10 мкМ, что подтверждает полезность соединений данного изобретения в качестве эффективных ингибиторов тромбина.

Соединения данного изобретения могут вводиться сами по себе или в сочетании с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств. Эти средства включают другие антикоагулянты или ингибиторы коагуляции, антитромбоцитные средства или средства, ингибирующие тромбоциты, ингибиторы тромбина или тромболитические или фибринолитические средства.

Соединения вводятся млекопитающим в терапевтически эффективном количестве. Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения формулы I, которое вводят само по себе или в сочетании с дополнительными терапевтическими средствами млекопитающему, является эффективным для профилактики или улучшения состояния тромбозомболического осложнения или прогрессирования заболевания.

Термин "введенные в сочетании" или "комбинированная терапия" означает, что соединение формулы I и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств введены одновременно млекопитающему, подлежащему лечению. При введении в сочетании каждый компонент может вводиться в то же самое время или последовательно в любом порядке в различное время. Следовательно, каждый компонент может вводиться отдельно, но достаточно близко по времени так, чтобы обеспечить нужное терапевтическое действие. Другие антикоагулянтные средства (или ингибиторы коагуляции), которые могут использоваться в сочетании с соединениями данного изобретения, включают варфарин (warfarin) и гепарин, а также другие ингибиторы Ха фактора, например, описанные выше в разделе Описание предшествующего уровня.

Термин "антитромбоцитные средства" (или средства, ингибирующие тромбоциты), используемый в данном описании, относится к средствам, которые ингибируют тромбоцитную функцию, например, ингибированием агрегации, адгезии или секреции гранул тромбоцитов. Такие агенты включают, но не ограничиваются только ими, различные известные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен (naproxen), сулиндак (sulindac), индометацин, мефенамат (mefenamate), дроксикам (droxicam), диклофенак, сулфинпиразон (sulfinpyrazone) и

пироксикам, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Среди NSAIDS предпочтительными являются аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и пироксикам. Другие подходящие антитромбоцитные средства включают тиклопидин (ticlopidine), в том числе его фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Тиклопидин также является предпочтительным соединением, поскольку, как известно, при применении является мягким в отношении желудочно-кишечного тракта. Другими подходящими средствами, ингибирующими тромбоциты, являются Шв/Ша антагонисты, антагонисты тромбоксан-A2-рецептора и ингибиторы тромбоксан-A2-синтетазы, а также их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Термин "ингибиторы тромбина" (или анти-тромбиновые средства), используемый в данном описании, относится к ингибиторам тромбина протеазы серина. Посредством ингибирования тромбина прерываются различные тромбин-проводимые процессы, такие как тромбин-проводимая активация тромбоцитов (т.е., например, агрегация тромбоцитов и/или секреция гранул плазминогенного активаторного ингибитора-1 и/или серотонина) и/или образования фибрина. Ряд ингибиторов тромбина известны специалистам в этой области, и эти ингибиторы, как подразумевается, подлежат применению в сочетании с данными соединениями. Такие ингибиторы включают, но не ограничиваются только ими, производные бороаргина, боропептиды, гепарины, гирудин (hirudin) и аргатробан (argatroban), включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргина и боропептиды включают N-ацетил- и пептидные производные бороновой кислоты, такие как C-концевые производные аминокислоты лизина, орнитина, аргинина, гомоаргина и их соответствующие изотиоурониевые аналоги. Термин "гирудин", используемый в данном описании, включает подходящие производные или аналоги гирудина, которые в данном описании называются гирулогами (hirulogs), такие как дисульфатогирудин. Боропептидные ингибиторы тромбина включают соединения, описанные в публикациях Kettner et al., патента США № 5187157 и европейской заявки на патент № 293881 A2, содержание которых введено в описание в качестве ссылки. Другие подходящие производные бороаргина и боропептидные ингибиторы тромбина включают соединения, описанные в публикациях международной заявки на патент РСТ № 92/07869 и европейской заявки на патент № 471651 A2, содержание которых введено в описание в качестве ссылок.

Термин "тромболитические (или фибринолитические) средства", который используется в данном описании, относится к средствам, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие

средства включают тканевый плазминогенный активатор, анистреплазу (anistreplase), урокиназу (urokinase) или стрептокиназу (streptokinase), включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Термин "анистреплаза", используемый в данном описании, относится к анизолированному плазминогенному стрептокиназному активаторному комплексу, который описан, например, в европейской заявке на патент № 028489, содержание которой введено в данное описание в качестве ссылки. Термин "урокиназа", используемый в данном описании, как подразумевается, относится к урокиназе как с двойной, так и с единственной цепью, причем последняя также называется в описании проурокиназой (prourokinase).

Введение соединений формулы I изобретения в сочетании с таким дополнительным терапевтическим средством может приводить к получению преимущественной эффективности по сравнению с применением соединений и средств каждого в отдельности, и, таким образом, может также позволить применять более низкие дозы каждого компонента. Более низкая доза снижает возможность побочных эффектов, обеспечивая таким образом повышенный предел безопасности.

Соединения данного изобретения также полезны в качестве стандартных или контрольных соединений, например, как стандарт качества или как контрольное соединение в опытах или испытаниях, включающих ингибирование фактора Ха. Такие соединения могут предоставляться в коммерческих наборах, например, для применения в фармацевтическом исследовании, включающем фактор Ха. Например, соединения данного изобретения могли бы использоваться как контроль в испытаниях по сравнению их известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это гарантировало бы экспериментатору выполнение испытания должным образом и давало бы основания для сравнения, особенно если испытуемое соединение является производным контрольного соединения. При разработке новых испытаний или методик соединения данного изобретения могли бы использоваться для определения их эффективности.

Соединения данного изобретения могут также использоваться в диагностических испытаниях, включающих фактор Ха. Например, присутствие фактора Ха в неизвестном образце может быть определено добавлением хромогенного субстрата S2222 к серии растворов, содержащих испытуемое соединение и, необязательно, одно из соединений данного изобретения. Если наблюдается выделение pNA в растворах, содержащих исследуемый образец, но в отсутствие соединения данного изобретения, то можно заключить, что присутствовал фактор Ха.

### Дозировка и составление рецептуры

Соединения данного изобретения могут быть введены в таких лекарственных формах для перорального введения, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает рецептуры с поддерживаемым высвобождением или с длительным высвобождением действующего вещества), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они могут быть также введены во внутривенной (болюс или вливание), интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной форме, причем все используемые лекарственные формы хорошо известны специалисту в фармацевтической области. Они могут вводиться без добавок, но обычно будут вводиться с фармацевтическим носителем, подобранным на основании выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозирования для соединений данного изобретения будет, конечно, изменяться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способа и пути введения; вида, возраста, пола, состояния здоровья, медицинского состояния и веса реципиента, природы и тяжести симптомов, вида одновременного лечения, частоты лечения, способа введения, функции почек и печени пациента и желательного действия. Врач или ветеринар может определить и предписать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования тромбоземболического расстройства.

В качестве общего руководства, дневная доза для перорального введения каждого активного ингредиента при использовании для указанных действий, будет находиться в интервале приблизительно от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела в день, предпочтительно, приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в день, наиболее предпочтительно в интервале приблизительно от 1,0 до 20 мг/кг/день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в интервале от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг/в минуту в процессе вливания с постоянной скоростью. Соединения данного изобретения могут быть введены в однократной дневной дозе или общая дневная доза может быть введена в разделенных дозах два, три или четыре раза в день.

Соединения данного изобретения могут вводиться в интраназальной форме с помощью местного применения подходящих интраназальных наполнителей или трансдермальными путями с использованием трансдермальных пластырей. При введении в форме трансдермальной системы доставки дозированное введение будет, конечно, более непрерывным, чем при чередующемся режиме дозирования.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями или носителями (которые вместе называются фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными с учетом предполагаемой формы введения, т.е. для перорального введения - таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и т.п. и в соответствии с традиционными фармацевтическими практиками.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может соединяться с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального введения, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, гидрофосфат кальция, сульфат кальция, маннит, сорбит и т.п.; для перорального введения в жидкой форме лекарственные компоненты для перорального введения могут соединяться с любым нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального введения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, когда нужно или необходимо, подходящие связующие компоненты, смазывающие, дезинтегрирующие агенты и красители также могут вводиться в смесь. Подходящие связующие компоненты включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические смолы (гумы), такие как акация, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие агенты, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Соединения данного изобретения могут быть также введены в форме липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные пузырьки, большие однослойные пузырьки и многослойные пузырьки. Липосомы могут быть получены из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолина.

Соединения данного изобретения могут также связываться с растворимыми полимерами в качестве целевых (targetable) носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того, соединения данного изобретения могут соединяться с классом разлагаемых биологическим способом полимеров, полезных для получения контролируемого высвобождения лекарства, таких как, например, полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры полимолочной и поли-

гликолевой кислоты, полиэpsilonкапролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэферы, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг активного ингредиента на стандартную дозу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент будет обычно присутствовать в количестве приблизительно 0,5-95% массы из расчета на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразный носитель, такой как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и т.п. Аналогичные наполнители могут использоваться для изготовления прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут изготавливаться в виде продуктов с поддерживаемым высвобождением для обеспечения непрерывного высвобождения лекарственного средства в течение периода, составляющего несколько часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой для устранения любого неприятного вкуса и защиты таблетки от действия атмосферы или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием для селективной дезинтеграции в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать красители или вкусовые агенты для улучшения восприятия пациентом.

Обычно подходящими носителями для парентеральных растворов являются вода, подходящее масло, физиологический раствор, водная декстроза (глюкоза) и родственные растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат растворимую в воде соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие компоненты и, если это необходимо, буферные вещества. Подходящими стабилизирующими агентами являются антиокисляющие агенты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, используемые отдельно или в сочетании. Используются также лимонная кислота и ее соли и натриевая соль EDTA. Кроме того, растворы для парентерального введения могут содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, которая является стандартной ссылкой в этой области.

Типичными примерами полезных фармацевтических лекарственных форм для введения

соединений данного изобретения могут быть следующие композиции.

#### Капсулы.

Большое количество капсул, содержащих единичную дозу (стандартных капсул), может быть получено наполнением стандартных твердых желатиновых капсул, состоящих из двух частей, из расчета на каждую, 100 мг порошкообразного активного ингредиента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

#### Мягкие желатиновые капсулы.

Смесь активного ингредиента в масле, которое может употребляться в пищу, таком как соевое масло, масло семян хлопчатника или оливковое масло, может быть получена и может быть введена с помощью насоса вытесняющего действия в желатин с получением мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного ингредиента. Капсулы должны быть промыты и высушены.

#### Таблетки.

Таблетки могут быть получены с помощью общепринятых методик так, чтобы стандартная доза содержала 100 мг активного ингредиента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Могут применяться подходящие покрытия для улучшения вкуса или замедления абсорбции.

#### Формы для инъекций.

Композиция для парентерального введения, подходящая для введения при помощи инъекции, может быть получена смешением 1,5% (мас.) активного ингредиента в 10% (об.) растворе пропиленгликоля в воде. Раствор должен быть приготовлен изотоническим с помощью хлорида натрия и простерилизован.

#### Суспензии.

Для перорального введения могут быть приготовлены такие водные суспензии, в которых каждые 5 мл содержат 100 мг тонкоизмельченного активного ингредиента, 200 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 5 мг бензоата натрия, 1,0 г раствора сорбита, U.S.P. и 0,025 мл ванилина.

Когда соединения данного изобретения соединяются с другими антикоагулянтными средствами, например, ежедневная доза может составлять приблизительно от 0,1 до 100 мг соединения формулы I и приблизительно от 1 до 7,5 мг второго антикоагулянта на килограмм массы тела пациента. Для лекарственной формы в виде таблетки соединения данного изобретения обычно могут присутствовать в количестве приблизительно от 5 до 10 мг на единичную лекарственную форму и второй антикоагулянт - в количестве приблизительно от 1 до 5 мг на единичную лекарственную форму.

Когда соединения формулы I вводятся в сочетании с антитромбоцитным средством, в качестве общего руководства, обычно ежедневная доза может составлять приблизительно от

0,01 до 25 мг соединения формулы I и приблизительно от 50 до 150 мг антитромбоцитного средства, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 1 мг соединения формулы I и приблизительно от 1 до 3 мг антитромбоцитных средств на килограмм массы тела пациента.

Когда соединения формулы I вводятся в сочетании с тромболитическим средством, обычно ежедневная доза может составлять приблизительно от 0,1 до 1 мг соединения формулы I на килограмм массы тела пациента и, в случае тромболитических средств, обычная доза тромболитического средства, которая вводится без добавок, может быть снижена приблизительно на 70-80% при введении его с соединением формулы I.

Когда два или более указанных выше вторых терапевтических средств вводятся с соединением формулы I, в общем случае количество каждого компонента в обычной ежедневной дозе и обычной лекарственной форме может быть снижено относительно обычной дозы средства при введении его одного ввиду суммарного или синергического действия терапевтических средств при совместном их введении.

В частности, при предоставлении в виде единой лекарственной формы существует возможность для химического взаимодействия между соединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение формулы I и второе терапевтическое средство объединяются в одной лекарственной форме, рецептура составляется таким образом, чтобы, несмотря на то, что активные ингредиенты объединяются в одной лекарственной форме, физический контакт между активными ингредиентами сводился бы на минимум (т.е. снижался). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильным покрытием. Посредством энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести на минимум контакт между объединенными активными ингредиентами, но и контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов высвобождался не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который служит для обеспечения поддерживающего высвобождения в желудочно-кишечном тракте, а также служит для сведения на минимум физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с поддерживающим высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием, так чтобы высвобождение этого компонента протекало только в кишечнике. Еще один подход должен включать рецептуру смешанного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с поддерживающим высвобождением и/или энтеросолюбильным полимером, а другой компонент также покрыт полиме-

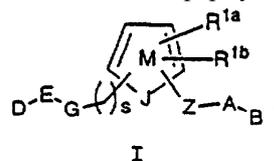
ром, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью (HPMC) или другими соответствующими материалами, известными в данной области, для того чтобы дополнительно разделить активные компоненты. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы сведения на минимум контакта между компонентами смесевых продуктов данного изобретения, независимо от того, вводятся ли они в одной дозированной форме, или вводятся в разделенных формах, но в одно и тоже время одинаковым способом, будут понятны специалистам, которые руководствуются данным описанием.

Очевидно, что многочисленные модификации и вариации данного изобретения возможны в свете указанных выше методов. Следовательно, следует представлять, что в пределах прилагаемой формулы изобретения, изобретение может практически осуществляться и иначе, чем описано здесь.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы I



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где кольцо M содержит, кроме J, 0-3 атома N, при условии, что если M содержит 2 атома N, тогда R<sup>1b</sup> отсутствует, и если M содержит 3 атома N, тогда R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> отсутствуют;

J представляет собой N или NH;

D выбран из CN, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NHC(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>CH(=NR<sup>7</sup>), C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, при условии, что D присоединен к E в мета- или пара-положении относительно G;

E выбран из фенила, пиридила, пиримидила, пиразинила, пиридазинила и пиперидинила, замещенных 1 R;

альтернативно, D-E-G вместе представляют пиридил, замещенный 1 R;

R выбран из H, галогена, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> алкила, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

G отсутствует или выбран из NHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> и SCH<sub>2</sub>, при условии, что, когда s равно 0, тогда G присоединен к атому углерода кольца M;

Z выбран из C<sub>1-4</sub> алкилена, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OC(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OC(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>3</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>,

$(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_r$  и  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_r$ , при условии, что Z не образует N-N, N-O, N-S, NCH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>O или NCH<sub>2</sub>S связь с кольцом M или группой A;

$R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо отсутствуют или выбраны из  $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{1'}$ , NCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup> или соединены с образованием 5-8-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, замещенного 0-2 R<sup>4</sup> и содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

$R^1$  выбран из H, C<sub>1-3</sub>алкила, галогена, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, OC(O)R<sup>2</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, OC(O)NR<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, C<sub>3-6</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4</sup>;

$R^{1'}$  выбран из H, C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, S(O)R<sup>2b</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup> и SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>;

$R^2$  в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкила, бензила, C<sub>3-6</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкила, бензила, C<sub>3-6</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

$R^{2b}$  в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкила, бензила, C<sub>3-6</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

$R^{2c}$  в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкила, бензила, C<sub>3-6</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, и 5-6-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4b</sup>;

альтернативно,  $R^2$  и  $R^{2a}$  соединены с образованием 5- или 6-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, замещенного 0-2 R<sup>4b</sup>, которое содержит 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

$R^3$  в каждом случае выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и фенила;

$R^{3a}$  в каждом случае выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и фенила;

A выбран из

C<sub>3-10</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, включающей 1-4 гетероатома, вы-

бранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4</sup>;

B выбран из

X-Y, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C<sub>3-10</sub>карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4a</sup>, и

5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4a</sup>;

X выбран из

C<sub>1-4</sub>алкилена, -CR<sup>2</sup>(CR<sup>2</sup>R<sup>2b</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CR<sup>2</sup>(NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>)-, CR<sup>2</sup>(NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-, -CR<sup>2</sup>(OR<sup>2</sup>)-, -CR<sup>2</sup>(SR<sup>2</sup>)-, -C(O)CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>C(O), -S(O)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>S(O)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>2</sup>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>NR<sup>2</sup>C(O)-, -NR<sup>2</sup>C(O)O-, -OC(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>NR<sup>2</sup>-, O, -CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>O- и -OCR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>-;

Y выбран из

(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, при условии, что X-Y не образует N-N, O-N или S-N связи, C<sub>3-10</sub> карбоциклического остатка, замещенного 0-2 R<sup>4a</sup>, и 5-10-членной гетероциклической системы, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-2 R<sup>4a</sup>;

R<sup>4</sup> в каждом случае выбран из

=O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NHC(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>1'</sup>;

альтернативно, один R<sup>4</sup> представляет 5-6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>4a</sup> в каждом случае выбран из

=O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NHC(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup> и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

альтернативно, один R<sup>4a</sup> представляет 5-6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и замещенной 0-1 R<sup>5</sup>;

R<sup>4b</sup> в каждом случае выбран из

=O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>3</sup>, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, -CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3a</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, C(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NH<sup>3</sup>C(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>-фенила, S(O)<sub>p</sub>CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>p</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, S(O)<sub>p</sub>-фенила и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, замещенного 0-2  $R^6$ , и бензила, замещенного 0-2  $R^6$ ;

$R^6$  в каждом случае выбран из H, OH,  $(CH_2)_nOR^2$ , галогена,  $C_{1-4}$  алкила, -CN,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nNR^2R^{2a}$ ,  $(CH_2)_nC(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$  и  $NR^2SO_2C_{1-4}$  алкила;

$R^7$  в каждом случае выбран из H, OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила,  $(CH_2)_n$ -фенила,  $C_{6-10}$  арилокси,  $C_{6-10}$  арилоксикарбонила,  $C_{6-10}$  арилметилкарбонила,  $C_{1-4}$  алкилкарбонилокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила,  $C_{6-10}$  арилкарбонилокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила;

$R^8$  в каждом случае выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $(CH_2)_n$ -фенила;

альтернативно,  $R^7$  и  $R^8$  соединены с образованием 5- или 6-членного насыщенного кольца, которое содержит 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

$R^9$  в каждом случае выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $(CH_2)_n$ -фенила;

n в каждом случае выбран из 0, 1, 2 и 3;

m в каждом случае выбран из 0, 1 и 2;

p в каждом случае выбран из 0, 1 и 2;

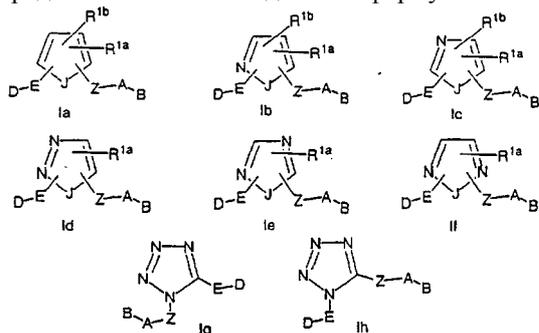
г в каждом случае выбран из 0, 1, 2 и 3;

s в каждом случае выбран из 0, 1 и 2 и

t в каждом случае выбран из 0 и 1;

при условии, что обе группы D-E-G- $(CH_2)_s$ - и -Z-A-B не образуют замещенной или незамещенной бифенилметиленовой группы.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение формул Ia-Ih



где группы D-E и Z-A-B присоединены к соседним атомам кольца;

Z выбран из  $CH_2O$ ,  $OCH_2$ ,  $CH_2NH$ ,  $NHCH_2$ ,  $C(O)$ ,  $CH_2C(O)$ ,  $C(O)CH_2$ ,  $NHC(O)$ ,  $C(O)NH$ ,  $CH_2S(O)_2$ ,  $S(O)_2(CH_2)$ ,  $SO_2NH$  и  $NHSO_2$ , при условии, что Z не образует N-N, N-O,  $NCH_2N$  или  $NCH_2O$  связь с кольцом M или группой A;

A выбран из одной из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ : фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиadia-

золил, триазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуранил, бензотиофуранил, индолил, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, индазол, бензизоксазол, бензизотиазол и изоиндазол;

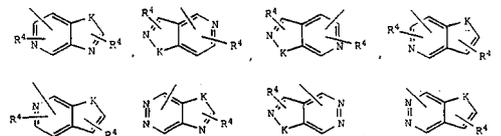
V выбран из Y, X-Y,  $NR^2R^{2a}$ ,  $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$  и  $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ ;

X выбран из  $C_{1-4}$  алкилена, -C(O)-, -C(=NR)-, - $CR^2(NR^2R^{2a})$ -, -C(O) $CR^2R^{2a}$ -, - $CR^2R^{2a}C(O)$ -, -C(O) $NR^2$ -, - $NR^2C(O)$ -, -C(O) $NR^2CR^2R^{2a}$ -, - $NR^2C(O)CR^2R^{2a}$ -, - $CR^2R^{2a}C(O)NR^2$ -, - $CR^2R^{2a}NR^2C(O)$ -, - $NR^2C(O)NR^2$ -, - $NR^2$ -, - $NR^2CR^2R^{2a}$ -, - $CR^2R^{2a}NR^2$ -, O-, - $CR^2R^{2a}O$ - и - $OCR^2R^{2a}$ -;

Y представляет  $NR^2R^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

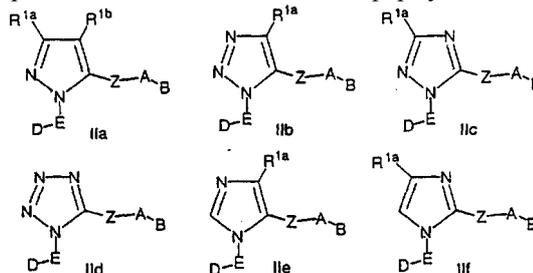
альтернативно, Y выбран из одной из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^{4a}$ : циклопропил, циклопентил, циклогексил, фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазол, изоксазол, изоксазолин, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиadiaзол, триазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол, бензофуранил, бензотиофуранил, индолил, бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, индазол, бензизоксазол, бензизотиазол и изоиндазол;

альтернативно, Y выбран из следующих бициклических гетероарильных кольцевых систем



K выбран из O, S, NH и N.

3. Соединение по п.2, где соединение представляет собой соединение формул IIa-III



где Z выбран из  $C(O)$ ,  $CH_2C(O)$ ,  $C(O)CH_2$ ,  $NHC(O)$ ,  $C(O)NH$ ,  $CH_2S(O)_2$ ,  $S(O)_2(CH_2)$ ,  $SO_2NH$  и  $NHSO_2$ , при условии, что Z не образует N-N или  $NCH_2N$  связи с кольцом M или группой A.

4. Соединение по п.3, где E представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

D выбран из  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  и  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ , при условии, что D присоединен к кольцу E в мета- или пара-положении относительно M; и R выбран из H,  $\text{OCH}_3$ , Cl и F.

5. Соединение по п.4, где D-E выбран из 3-аминофенила, 3-амидинофенила, 3-аминометилфенила, 3-аминокарбонилфенила, 3-(метиламинометил)фенила, 3-(1-аминоэтил)фенила, 3-(2-амино-2-пропил)фенила, 4-хлор-3-аминофенила, 4-хлор-3-амидинофенила, 4-хлор-3-аминометилфенила, 4-хлор-3-(метиламинометил)фенила, 4-фтор-3-аминофенила, 4-фтор-3-амидинофенила, 4-фтор-3-аминометилфенила, 4-фтор-3-(метиламинометил)фенила, 6-аминопирид-2-ила, 6-амидинопирид-2-ила, 6-аминометилпирид-2-ила, 6-аминокарбонилпирид-2-ила, 6-(метиламинометил)пирид-2-ила, 6-(1-аминоэтил)пирид-2-ила и 6-(2-амино-2-пропил)пирид-2-ила.

6. Соединение по п.3, где Z представляет  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  и  $\text{CONH}$ , при условии, что Z не образует N-N-связи с группой A;

A выбран из фенила, пиридила и пиримидила и замещен 0-2  $\text{R}^4$  и

V выбран из X-Y, фенила, пирролидино, морфолино, 1,2,3-триазолила и имидазолила и замещен 0-1  $\text{R}^{4a}$ ;

$\text{R}^4$  в каждом случае выбран из  $\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$ , галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и  $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{4a}$  выбран из  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и 1- $\text{CF}_3$ -тетразол-2-ила;

$\text{R}^5$  в каждом случае выбран из  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила, фенила и бензила;

X представляет  $\text{CH}_2$  или  $\text{C}(\text{O})$  и

Y выбран из пирролидино и морфолино.

7. Соединение по п.6, где A выбран из группы, включающей фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 2-пиримидил, 2-Cl-фенил, 3-Cl-фенил, 2-F-фенил, 3-F-фенил, 2-метилфенил, 2-аминофенил и 2-метоксифенил, и

V выбран из группы, включающей: 2- $\text{CF}_3$ -фенил, 2-(аминосульфонил)фенил, 2-(метиламиноссульфонил)фенил, 2-(диметиламиноссульфонил)фенил, 1-пирролидинокарбонил, 2-(метилсульфонил)фенил, 4-морфолино, 2-(1'- $\text{CF}_3$ -тетразол-2-ил)фенил, 4-морфолинокарбонил, 2-метил-1-имидазолил, 5-метил-1-имидазолил, 2-метилсульфонил-1-имидазолил и 5-метил-1,2,3-триазолил.

8. Соединение по п.3, где E представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

D выбран из  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  и  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ , при условии, что D присоединен к кольцу E в мета- или пара-положении относительно M, и

R выбран из H,  $\text{OCH}_3$ , Cl и F;

Z представляет  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  и  $\text{CONH}$ , при условии, что Z не образует N-N связи с группой A;

A выбран из фенила, пиридила и пиримидила и замещен 0-2  $\text{R}^4$  и

V выбран из X-Y, фенила, пирролидино, морфолино, 1,2,3-триазолила и имидазолила и замещен 0-1  $\text{R}^{4a}$ ;

$\text{R}^4$  в каждом случае выбран из  $\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$ , галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и  $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{4a}$  выбран из  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$  и 1- $\text{CF}_3$ -тетразол-2-ила;

$\text{R}^5$  в каждом случае выбран из  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила, фенила и бензила;

X представляет  $\text{CH}_2$  или  $\text{C}(\text{O})$  и

Y выбран из пирролидино и морфолино.

9. Соединение по п. 8, где группа D-E выбрана из 3-аминофенила, 3-амидинофенила, 3-аминометилфенила, 3-аминокарбонилфенила, 3-(метиламинометил)фенила, 3-(1-аминоэтил)фенила, 3-(2-амино-2-пропил)фенила, 4-хлор-3-аминофенила, 4-хлор-3-амидинофенила, 4-хлор-3-аминометилфенила, 4-хлор-3-(метиламинометил)фенила, 4-фтор-3-аминофенила, 4-фтор-3-амидинофенила, 4-фтор-3-аминометилфенила, 4-фтор-3-(метиламинометил)фенила, 6-аминопирид-2-ила, 6-амидинопирид-2-ила, 6-аминометилпирид-2-ила, 6-аминокарбонилпирид-2-ила, 6-(метиламинометил)пирид-2-ила, 6-(1-аминоэтил)пирид-2-ила, 6-(2-амино-2-пропил)пирид-2-ила;

A выбран из группы, включающей фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 2-пиримидил, 2-Cl-фенил, 3-Cl-фенил, 2-F-фенил, 3-F-фенил, 2-метилфенил, 2-аминофенил и 2-метоксифенил, и

V выбран из группы, включающей: 2- $\text{CF}_3$ -фенил, 2-(аминосульфонил)фенил, 2-(метиламиноссульфонил)фенил, 2-(диметиламиноссульфонил)фенил, 1-пирролидинокарбонил, 2-(метилсульфонил)фенил, 4-морфолино, 2-(1'- $\text{CF}_3$ -тетразол-2-ил)фенил, 4-морфолинокарбонил, 2-метил-1-имидазолил, 5-метил-1-имидазолил, 2-метилсульфонил-1-имидазолил и 5-метил-1,2,3-триазолил.

10. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Па.

11. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Пб.

12. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Пс.

13. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Пд.

14. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Пе.

15. Соединение по п.9, где соединение представляет собой соединение формулы Пф.

16. Соединение по п.3, где

D выбран из  $\text{C}(\text{=NR}^8)\text{NR}^7\text{R}^9$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$  и  $\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , при условии, что D присоединен к кольцу E в мета- или пара-положении относительно M;

Е представляет фенил, замещенный R, или пиридил, замещенный R;

R выбран из H, Cl, F, OR<sup>3</sup>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

Z выбран из C(O), CH<sub>2</sub>C(O), C(O)CH<sub>2</sub>, NHC(O) и C(O)NH, при условии, что Z не образует N-N связи с кольцом M или группой A;

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо отсутствуют, или выбраны из -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>1'</sup>, NCH<sub>2</sub>R<sup>1''</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>1'''</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>1''''</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup> и S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>1'</sup>, или соединены с образованием 5-8-членного насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, замещенного 0-2 R<sup>4</sup>, и которое содержит 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R<sup>1'</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-3</sub> алкила, галогена, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>;

A выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2 R<sup>4</sup>: фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил и имидазолил;

B выбран из Y, X-Y, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и NR<sup>2</sup>C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>;

X выбран из CH<sub>2</sub>, -C(O)-, -C(=NR)-, -CH(NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>)-, -C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)-, -NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>- и O;

Y представляет NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2 R<sup>4a</sup>: фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, изоксазолинил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиadiaзолил, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил, 1,3,4-тиadiaзолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил и 1,3,4-триазолил;

R<sup>4</sup> в каждом случае выбран из =O, OH, Cl, F, C<sub>1-4</sub> алкила, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup> и (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>4a</sup> в каждом случае выбран из =O, OH, Cl, F, C<sub>1-4</sub> алкила, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> и 1-CF<sub>3</sub>-тетразол-2-ила;

R<sup>5</sup> в каждом случае выбран из CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкила, фенила, замещенного 0-2 R<sup>6</sup>, и бензила, замещенного 0-2 R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, OH, OR<sup>2</sup>, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>2b</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2b</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>;

R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из H, OH, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонила, бензила, C<sub>6-10</sub> арилокси, C<sub>6-10</sub> арилоксикарбонила, C<sub>6-10</sub> арилметилкарбонила, C<sub>1-4</sub> алкилкарбонилокси C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонила, C<sub>6-10</sub> арилкарбонилокси C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонила, C<sub>1-6</sub> алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонила;

R<sup>8</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и бензила; и

альтернативно, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> соединены с образованием морфолиногруппы; и

R<sup>9</sup> в каждом случае выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и бензила.

17. Соединение по п.16, где E представляет фенил, замещенный R, или 2-пиридил, замещенный R;

R выбран из H, Cl, F, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>;

Z выбран из C(O)CH<sub>2</sub> и C(O)NH, при условии, что Z не образует N-N связи с группой A;

R<sup>1a</sup> выбран из H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2c</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> или отсутствует;

R<sup>1b</sup> выбран из H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>2b</sup>, C(O)R<sup>2c</sup>, CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2c</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> и SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup> или отсутствует;

A выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2 R<sup>4</sup>: фенил, пиридил, пиримидил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил и имидазолил;

B выбран из Y и X-Y;

X выбран из CH<sub>2</sub>, -CR<sup>2</sup>(CR<sup>2</sup>R<sup>2b</sup>)-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CH(NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>)-, -C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>C(O)-, -NR<sup>2</sup>C(O)NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>- и O;

Y представляет NR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>, при условии, что X-Y не образуют N-N или O-N связи;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2 R<sup>4a</sup>: фенил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, фуранил, морфолинил, тиофенил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, изоксазолинил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиadiaзолил, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил, 1,3,4-тиadiaзолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил и 1,3,4-триазолил;

R<sup>2</sup> в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, бензила и фенила;

R<sup>2a</sup> в каждом случае выбран из H, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, бензила и фенила;

$R^{2b}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2c}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

альтернативно,  $R^2$  и  $R^{2a}$  соединены с образованием 5 или 6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ненасыщенного кольца, которое содержит 0-1 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

$R^3$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  и фенила;

$R^{3a}$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  и фенила;

$R^4$  в каждом случае выбран из  $OH$ , Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $NR^2C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$  и  $CF_3$ ;

$R^{4a}$  в каждом случае выбран из  $OH$ , Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^5$ ,  $CF_3$  и 1- $CF_3$ -тетразол-2-ила;

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  алкила, фенила, замещенного 0-2  $R^6$ , и бензила, замещенного 1  $R^6$ ;

$R^6$  в каждом случае выбран из H,  $OH$ ,  $OCH_3$ , Cl, F,  $CH_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2NR^2R^{2a}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^7$  в каждом случае выбран из H,  $OH$ ,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкилкарбонила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила, бензила, фенокси, феноксикарбонила, бензилкарбонила,  $C_{1-4}$  алкилкарбонилокси  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила, фенилкарбонилокси  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламинокарбонила, фениламинокарбонила и фенил  $C_{1-4}$  алкоксикарбонила;

$R^8$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$  и бензила; и

альтернативно,  $R^7$  и  $R^8$  соединены с образованием морфолиногруппы,

$R^9$  в каждом случае выбран из H,  $CH_3$  и бензила.

18. Соединение по п.17, где

$R^{1a}$  отсутствует или выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , Cl, F,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2c}$ ,  $CH_2C(O)R^{2c}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

$R^{1b}$  отсутствует или выбран из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , Cl, F,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)NR^2R^{2a}$ ,  $CH_2S(O)_pR^{2b}$ ,  $CH_2NR^2S(O)_pR^{2b}$ ,  $C(O)R^{2b}$ ,  $CH_2C(O)R^{2b}$  и  $SO_2NR^2R^{2a}$ ;

A выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ : фенил, пиридил и пиримидил;

B выбран из Y и X-Y;

X представляет собой -C(O)-;

Y представляет  $NR^2R^{2a}$ , при условии, что X-Y не образуют O-N связь;

альтернативно, Y выбран из следующих карбоциклических и гетероциклических систем, замещенных 0-2  $R^4$ : фенил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, морфолинил, пирролидинил, имидазол и 1,2,3-триазол;

$R^2$  в каждом случае выбран из H,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2a}$  в каждом случае выбран из H,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2b}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

$R^{2c}$  в каждом случае выбран из  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , бензила и фенила;

альтернативно,  $R^2$  и  $R^{2a}$  соединены с образованием кольцевой системы, выбранной из пирролидинила, пиперазинила и морфолино;

$R^4$  в каждом случае выбран из Cl, F,  $CH_3$ ,  $NR^2R^{2a}$  и  $CF_3$ ;

$R^{4a}$  в каждом случае выбран из Cl, F,  $CH_3$ ,  $SO_2NR^2R^{2a}$ ,  $S(O)_pR^5$  и  $CF_3$ ; и

$R^5$  в каждом случае выбран из  $CF_3$  и  $CH_3$ .

19. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-бром-пиррол;

1-(3-амидинофенил)-2-[[5-(2'-аминосульфони-л-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиррол;

1-бензил-3-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррол;

1-бензил-3-[(2'-трет-бутиламиносульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-(3-амидинофенил)пиррол;

1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-4-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)карбониламино]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((2'-(5''- $CF_3$ -тетразолил)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-хлор-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-((2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-4-метокси-5-((2'-аминосульфони-л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-(4'-(имидазол-1-илфенил)аминокарбонил)пиразол;



1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-трет-бутиламиносульфонилфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-аминосульфониламин)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-трифторметилфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-бензилсульфонилпиперидил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)-N-метиламинокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-цианофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-н-бутилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-н-бутилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-н-бутилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметил-4-метоксипиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-3-бром-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-3-бром-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)метилкарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)-1-ил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[2'-трет-бутиламиносульфонилфенил]пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиримидин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-цианофенил)-5-[(4'-(имидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(морфолин-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(4'-(морфолин-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфониламин)пиридин-2-ил]аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(3-метилтетразол-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-(2'-нафтиламиносульфонил)-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4-бромфенил)аминосульфониламин]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[2'-трифторметилфенил]пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[2'-аминосульфониламин)-1-ил]пиримидин-5-ил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[3-хлор-(2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол];

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[3-фтор-2'-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол];

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[3-фтор-2'-аминосульфониламин)-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-фторфен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-трет-бутиламиносульфони́лфенил)пиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[5-(2'-аминосульфони́лфенил)-[1,6]-дигидропиримид-2-ил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(пирид-3'-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[2-(2'-пиридил)этил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(3-фенилпропил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[4-(пирид-2'-ил)фен-1-иламинокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(изопропилокси)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(5-(2'-трифторметилфенил)пиримидин-2-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(пиперидиносульфонил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4-(пиперидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонил-4-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-метил-3-(3-амидино)фенил-4-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[4-(пиразол-4'-ил)фен-1-ил]аминокарбонил]пиразол или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(5-(2'-метилсульфонилфенил)пирид-2-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-цианофенил)-3-метил-5-[(5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(5-(2'-метилсульфонилфенил)пиримид-2-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-(N-аминоамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-(N-аминоамидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-(N-метил-N-гидроксиамидино)фенил)-3-метил-5-[(4'-трет-бутиламиносульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-(N-метиламидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-(N-метиламидино)фенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфони́лфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-аминосульфони́лфенил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[[5-(2'-трифторметилфен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-бромфен-1-ил)аминокарбонил]тетразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[[5-(2'-трифторметилфен-1-ил)пиридин-2-ил]аминокарбонил]тетразол;

5-(3-амидинофенил)-1-[(2'-трифторметил-[1,1']-дифен-4-ил)метил]тетразол;

1-[(3-амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[(4-амидинофенил)метил]-3-метил-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-2-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-4-метил-2-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-5-хлор-4-метил-2-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

5-(3-амидинофенил)-2-метил-4-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-(бензимидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[4'-(1,2,4-триазол-2-ил)фенил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-циклогексилфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[[1,1']-дифен-4-иламинокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-морфолинофенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(2-трифторметил)тетразол-1-ил)фенил]аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(4'-((2-трифторметил)тетразол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N,N-диметиламино)карбониламино)фен-1'-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N,N-диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-[(4'-N,N-диэтиламино)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(1-тетразолил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-3-метил-5-((4'-(1-тетразолил)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-ацетилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-трет-бутилоксикарбонилпиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-((4'-пиперизин-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((4'-циклогексилфенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолино)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-3-метилтио]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-3-метилсульфинил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-3-метилсульфонил]пиразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-трифторметил-1,1'-дифен-4-ил)метил]тетразол;

1-(3-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-3-метил]тетразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-циклопентилоксифенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(3-(пиридин-2-ил)метиламино)фенил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-[(4'-(N-морфолино)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)-3'-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-метил-5-[(4'-(N-морфолинокарбонил)-3-хлорфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-цианофенил)-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(N-имидазолил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(N-метилтетразолон-1-ил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3'-аминокарбонилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-3-метил]пиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

1-(3-амидинофенил)-5-[(4'-(пирролидинометил)аминокарбонил)-3-метил]пиразол;

1-(3-аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(2'-аминофенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(3-амино-4'-фторфенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(3-амино-4'-метоксифенил)-3-метил-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]пиразол;

1-(3-амино-4'-хлорфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)пиридин-2-ил]аминокарбонил} тетразол;

1-(3-амино-4'-метоксифенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил} тетразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-(аминосульфонилфенил)пиридин-2-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометил-4'-метилфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометил-4'-фторфенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-этилкарбоксамидинофенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-(1'-имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-трет-бутиламиносульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-(1'-имино-1'-(N-морфолино)метил)фенил)-5-[(2'-аминосульфониламинокарбонил)-1,1'-дифен-4-ил]аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-[3-[N-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил)амидино]фенил]-5-((2'-

аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил)-3-метилпиразол;  
 1-(пирид-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;  
 1-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-5-[(3-фтор-2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;  
 1-(3-амино-4-хлорфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-хлор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;  
 1-(3-амино-4-хлорфени́л)-5-[(4'-(1-пирролидинокарбонил)фени́л)аминокарбонил]тетразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]тетразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-метилсульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;  
 1-(3-амидинофени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]имидазол;  
 1-[3-(метиламинометил)фени́л]-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-[3-(метиламинометил)фени́л]-5-[(2'-метилсульфонил-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-4-метокси-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-фтор-4-(N-пирролидинокарбонил)фени́л)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(3-фтор-4-(N-пирролидинокарбонил)фени́л)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(5-(2'-аминосульфони́лфени́л)-[1,6-дигидро]пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(5-(2'-аминосульфони́лфени́л)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-[3-2'-этиламинофени́л]-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-[3-(1-(N-морфолино)имино)фени́л]-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;

1-(3-аминометилфени́л)-5-[2-(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)-1-гидроксиэтил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(5-(2'-метилсульфонилфени́л)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-[3-амидинофени́л]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-[3-амидинофени́л]-5-[(3-фтор-2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 23. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей  
 1-(3-аминометил)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)карбонилметил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометил)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонилметил)пиразол;  
 1-(3-амидино)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метиламиноссульфонилметил)пиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метиламиноссульфонилметил)пиразол;  
 1-(3-(N-карбоксиметил)амидинофени́л)-5-[(5-(2'-аминосульфони́лфени́л)пиримид-2-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(2'-аминосульфони́л-3-метил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометилфени́л)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-1,2,3-триазол;  
 1-(3-аминометил-4-метил)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометил-4-фтор)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометил-4-хлор)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометил-4-фтор)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-аминометил)фени́л-5-[(2'-аминосульфони́л-3-фтор-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;  
 1-(3-аминометил)фени́л-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифтометилпиразол;  
 1-(3-амидинофени́л)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фени́л)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-трифторметил-5-((3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-цианофенил)-3-трифторметил-5-(((1,1')-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-(((1,1')-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол;

1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-(((1,1')-дифен-4-ил)оксиметил)пиразол;

1-(3-амидинофенил)-3-трифторметил-5-((2-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-карбоксамидофенил)-3-трифторметил-5-((2-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-трифторметил-5-((3-трифторметил-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-этил-5-[(2-фтор-4-(2-метилсульфонилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-[(6-(аминометил)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[(6-(N-гидроксиамидино)пирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-трет-бутиламиносульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[(6-амидинопирид-2-ил)]-3-метил-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-[6-амидинопирид-2-ил]-3-метил-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-((2-метокси-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил)пиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(4'-(3"-метил-5"-оксо-3"-пиразолин-2"-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол;

1-(3-аминометил-4-фторфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

этил 1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоксилат;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-3-карбоновая кислота;

1-[3-(аминометил)фенил]-3-[аминокарбонил]-5-[3-фтор-(2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол;

этил 1-[3-(аминометил)фенил]-3-трифторметил-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]пиразол-4-карбоксилат;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилтио)пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-дифен-4-ил)аминокарбонил]-3-(метилсульфонил)пиразол;

1-[3-(аминометил)фенил]-5-[(4-(5-(метоксиаминокарбонил)имидазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(4-(5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)фен-1-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол,

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ лечения или профилактики тромбозмобилических осложнений, связанных с нарушением фактора Ха, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Соединение, выбранное из группы, включающей

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[4'-(карбоксиметил)фениламинокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[4'-(N,N-диметиламинокарбонил)фениламинокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-трет-бутиламиносульфонилфенил)аминокарбонил]пиразол;

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-аминоссульфонилфенил)аминокарбонил]пиразол и

1-(3-амидино)фенил-3-метил-5-[(4'-трифторметилфенил)аминокарбонил]пиразол; или его фармацевтически приемлемые соли.

27. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминоссульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминоссульфонилпирид-2-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2-фтор-4-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометил)фенил-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)карбонилметил]-3-трифторметилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол;

1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразол и

1-(3-аминометилфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол; или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'(аминосульфони)фенил)пирид-2-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(4'-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2-фтор-4-(N-пирролидинокарбонил)фенил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-сульфонилметил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)карбонилметил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-метилсульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(2'-аминосульфони-3-фтор-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-метилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-5-[(3-фтор-2'-метилсульфонил-[1,1']-бифен-4-ил)аминокарбонил]-3-трифторметилпиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-3-метил-5-[(3-фтор-4-(N-морфолино)фенил)аминокарбонил]пиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п.27, представляющее собой 1-(3-аминометилфенил)-3-трифторметил-5-[(3-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)аминокарбонил]пиразол, или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по п.27, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли соляной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, янтарной кислоты, гликолевой кислоты, стеариновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, щавелевой кислоты.

43. Соединение по п.42, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соляной кислоты.

44. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.27-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ лечения или профилактики тромбоэмболических заболеваний, связанных с нарушением фактора Ха, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.27-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

