УКРАЇНА

(19) UA (11) 131325 (13) C2

(51) МПК
A61P 5/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2021 06384**

(22) Дата подання заявки: **07.05.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.10.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/845,252, 62/944,052, 63/005,661**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **08.05.2019, 05.12.2019, 06.04.2020**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **23.02.2022, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.10.2026, Бюл.№ 42**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2020/031904, 07.05.2020**

(72) Винахідник(и):
Вандік Коен (BE),
Рабуассон П'єр Жан-Марі Бернар (BE),
МакГоуен Девід (BE),
Деваль Жером (US)

(73) Володілець (володільці):
АЛІГОС ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК.,
1 Corporate Drive, 2nd Floor, South San Francisco, California 94080, United States of America (US)

(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240

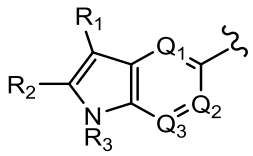
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2007/009913 A1, 25.01.2007
WO 2009/037172 A1, 26.03.2009
WO 2014/043706 A1, 20.03.2014
WO 2020/073974 A1, 16.04.2020
MARTHA J. KELLY et al. Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]-triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor &bgr; Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia // JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 8 April 2014. Vol. 57. No. 10. P. 3912-3923

UA 131325 C2

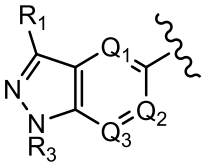
(54) THR-β МОДУЛЯТОРИ І СПОСОБИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

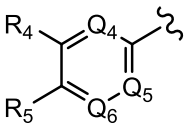
В даному документі описуються сполуки формули (I):
(I) TL-L_a-CE-HD
або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де i) TL являє собою фрагмент формул (IIIa), (IIIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) або (IIId); ii) CE являє собою фрагмент формули (IV); iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI; де замісники є такими, як визначено в даному документі. Також описуються фармацевтичні композиції, що містять вищезгадані сполуки, і способи лікування захворювання шляхом введення або контакту пацієнта з однією або декількома з вищезгаданих сполук.



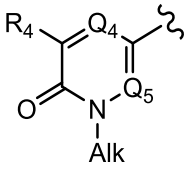
(IIa)



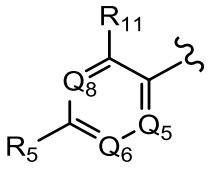
(IIb)



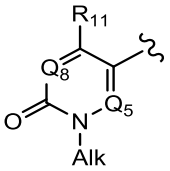
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Ця заявка заявляє пріоритет на основі попередньої патентної заявки U.S. № 63/005661, поданої 6 квітня 2020 р., попередньої патентної заявки U.S. № 62/944052, поданої 5 грудня 2019 р., та попередньої патентної заявки U.S. № 62/845252, поданої 8 травня 2019 р., повний опис кожної з яких включено через посилання в даний документ.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до галузі фармацевтичних сполук і препаратів і способу їх застосування при лікуванні захворювань. Зокрема, даний винахід відноситься до галузі THR-β модуляторів та їх застосування.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Паралельно з глобальним зростанням ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стає провідною причиною хронічних захворювань печінки та трансплантації печінки у всьому світі [1, 2]. Вважається, що НАЖХП вражає 30 % дорослого населення та 70-80 % осіб, які страждають ожирінням та діабетом. НАЖХП визначається як надлишкове накопичення печінкового жиру більше 5 %, спричинене іншими причинами, крім вживання алкоголю. НАЖХП прогресує до запалення печінки (неалкогольний стеатогепатит, НАСГ) та фіброзу у різної частини осіб, що в кінцевому підсумку призводить до печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у сприйнятливих осіб [3].

Тільки в Сполучених Штатах НАСГ є третім за поширеністю показанням до трансплантації печінки і поступово стає найпоширенішим [4]. Найважливішою медичною потребою у пацієнтів з НАЖХП та НАСГ є ефективне лікування для зупинки прогресування та, можливо, обернення фіброзу, що є основним провісником розвитку захворювань печінки [5, 6].

Гормон щитовидної залози (ТН) необхідний для нормального розвитку, росту та метаболізму всіх хребетних. Його вплив опосередковується переважно через трийодтиронін (Т3), який діє як ліганд для рецепторів ТН (TR, або THR) β1, β2 та α1 [7]. За відсутності ліганду, TR спочатку зв'язується як гетеродимер або гомодимер з елементами відповіді ТН (TRE), розташованими в промоторних областях генів-мішеней, де він взаємодіє з корепресорами. Після зв'язування ліганду гомодимери TR дисоціюються на користь утворення гетеродимеру з рецептором ретиноїду-X (RXR), що призводить до вивільнення основних корепресорів та набору коактиваторів. Цей новий комплекс приваблює велику кількість білків, які залучають РНК-полімеразу II до транскрипції генів-мішеней.

Два різні генетичні локуси, позначені як THRA та THRB, відповідають за кодування кількох взаємопов'язаних ізоформ TR, які мають чіткі розподіли тканин і біологічні функції. Дві основні ізоформи з найширшим рівнем тканинної експресії являють собою TRα1 та TRβ1 [8]. Поки спочатку експресується TRα1 під час внутрішньоутробного розвитку і широко експресується у тканинах дорослих, TRβ1 з'являється пізніше у розвитку та проявляє найвищу експресію у печінці, нирках та легенях дорослої людини [9]. TRα1 є ключовим регулятором серцевого викиду, тоді як TRβ1 допомагає контролювати метаболізм у печінці. Важливо, що природний гормон щитовидної залози Т3 активує і TRα1, і TRβ1 без будь-якої значної селективності.

Дизайн тироміметичних низькомолекулярних агентів призвів до ідентифікації агоністів TR (або THR) з різним рівнем селективності TRβ, незважаючи на високу структурну подібність між ліганд-зв'язуючими доменами для TRβ та TRα. Селективність TRβ, досягнута деякими з цих сполук, призвела до поліпшення терапевтичного індексу зниження ліпідів щодо таких серцевих ефектів, як частота серцевих скорочень, серцева гіпертрофія та скорочуваність [10-12].

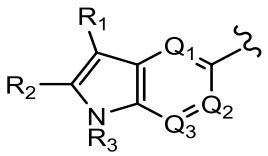
Іншою стратегією уникнення активації TRα у серцевій тканині є розроблення проліків фосфонатвмісних агоністів TR, які специфічно перетворюються в активний агоніст у печінці, але залишаються стабільними як неактивні проліки в крові та позапечінкових тканинах, включаючи серце [13]. Агоністи TRα і TRβ також використовуються при інших показаннях, крім розладів, пов'язаних з печінкою, як було відомо в даній галузі техніки.

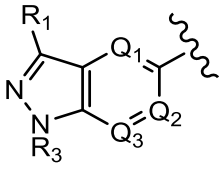
СУТЬ ВИНАХОДУ

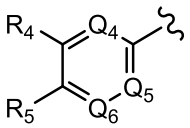
В даному документі описані сполуки формули I':

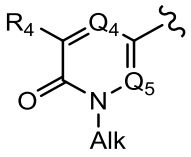
(I') TL-L_a-CE-HD

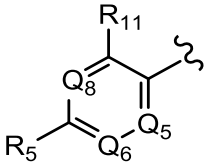
або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де i) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc або IIId; ii) L_a незалежно являє собою зв'язок; -$(C(R_a)_2)_n$-; оксиген; сульфур; -NRa-iii) CE являє собою фрагмент формули IV; iv) HD являє собою фрагмент Формули V або VI; де замісники є такими, як визначено в даному документі. Також описані фармацевтичні композиції, що містять вищезгадані сполуки, і способи лікування хвороби шляхом введення або контакту пацієнта з однією або декількома з вищезгаданих сполук.

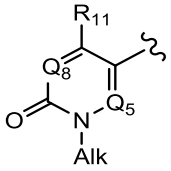

(IIa)

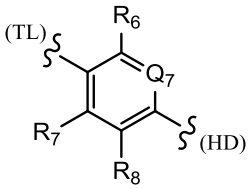

(IIb)

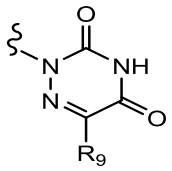

(IIIa)

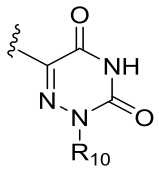

(IIIb)


(IIIc)


(IIId)


(IV)


(V)


(VI)

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1 зображена хімічна структура сполуки 67, підтверджена рентгенівською кристалографією.

На Фіг. 2 зображена хімічна структура сполуки 67-A, підтверджена рентгенівською кристалографією.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВАРІАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ

В даному документі описані нові сполуки, які є ефективними модуляторами THR-β активності, які можна використовувати для лікування різних розладів, пов'язаних з THR-β. Нижче детально обговорюються сполуки та способи їх використання. Деякі сполуки, описані в даному документі, є агоністами, тоді як інші є антагоністами рецепторів TRα і/або TRβ і використовуються для лікування розладів, пов'язаних з печінкою та іншими показаннями, відомими у даній галузі техніки, які опосередковуються рецепторами TRα і/або TRβ.

ВИЗНАЧЕННЯ

Нижче описані різні варіанти реалізації. Слід зазначити, що конкретні варіанти реалізації не призначені як вичерпний опис або як обмеження для більш широких аспектів, обговорюваних у даному документі. Один аспект, описаний у поєднанні з конкретним варіантом реалізації, не обов'язково обмежується цим варіантом реалізації і може бути застосований на практиці з будь-яким іншим варіантом реалізації.

Як використовується у даному документі, термін "близько" буде розумітися спеціалістами в даній галузі техніки і певною мірою буде змінюватися залежно від контексту, в якому він використовується. Якщо існують вживання терміну, незрозумілі для фахівців у даній галузі техніки, з огляду на контекст, у якому він використовується, "близько" означає до плюс або мінус 10 % конкретного терміну.

Використання термінів що позначають предмет та подібних посилань у контексті опису елементів (особливо в контексті наступних формул винаходу) слід тлумачити як для однини, так і для множини, якщо інше не зазначене в цьому документі або явно не суперечить контексту. Повторення діапазонів значень у даному документі лише призначене для скорочення способу окремого посилання на кожне окреме значення, що потрапляє в діапазон, якщо в даному документі не зазначено інше, і кожне окреме значення включено до специфікації так, якби воно було окремо зазначено у цьому документі. Усі описані в даному документі способи можна виконувати в будь-якому відповідному порядку, якщо в даному документі не зазначено інше або явно не суперечить контексту. Використання будь-яких і всіх прикладів, або прикладів мови (наприклад, "таких як"), наведених у даному документі, призначене лише для кращого висвітлення варіантів реалізації і не обмежує об'єм формули винаходу, якщо не зазначено інше. Жодні формулювання в специфікації не повинні тлумачитись як вказівка на будь-який невисвітлений елемент як на істотний.

У визначенні хімічних замісників кожен з R_x і R_y незалежно є гідрогеном, алкілом, карбоциклічним кільцем, гетероциклічним кільцем, арилом або гетероарилом, усі з яких, крім гідрогену, необов'язково заміщені.

Якщо не зазначено інше, скорочення "TR" і "THR" стосуються рецепторів гормонів щитовидної залози.

Як використовується в даному документі, "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі сполуки, яка не викликає значного подразнення у пацієнта, якому вона вводиться, і не скасовує біологічну активність та властивості сполуки. Фармацевтичні солі можна одержати реакцією сполуки, описаної в даному документі, з кислотою або основою. Солі, утворені основою, включають, без обмеження, сіль амонію (NH_4^+); солі лужних металів, таких як, без обмеження, натрію або калію; солі лужноземельних металів, таких як, без обмежень, кальцію або магнію; солі органічних основ, такі як, без обмеження, дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, тріс(гідроксиметил)метиламін; і солі з аміногрупою амінокислот, такі як, без обмеження, аргінін та лізин. Корисні солі утворені кислотою включають, без обмеження, гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, нітрати, фосфати, метансульфонати, етансульфонати, п-толуенсульфонати та саліцилати.

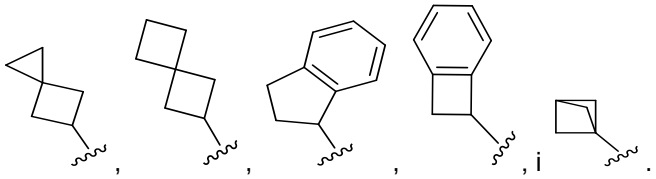
Як використовується в даному документі, "фармацевтично прийнятний естер" відноситься до естеру сполуки, який не викликає значного подразнення у пацієнта, якому вона вводиться. Естер метаболізується в організмі з утворенням вихідної сполуки, наприклад, сполуки, що заявляється. Відповідно, естер не скасовує біологічну активність та властивості сполуки. Фармацевтичні естери можна одержати реакцією сполуки, описаної в даному документі, зі спиртом. Поширеними естерами, які слід одержати є метиловий, етиловий і ізопропіловий естери. Інші придатні естери добре відомі фахівцям в даній галузі техніки (див., наприклад, Wuts, PGM, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2014, що включений в даний документ за посиланням у всій його повноті).

Якщо сполуки, описані в даному документі, мають принаймні один хіральний центр, вони можуть існувати як рацемат або як окремі енантіомери. Слід зазначити, що всі такі ізомери та їх суміші включені до об'єму даного винаходу. Таким чином, ілюстрація хірального центру без позначення R або S означає, що об'єм опису включає R-ізомер, втор-ізомер, рацемічну суміш ізомерів або суміші, де один ізомер присутній у більшій кількості, ніж інший.

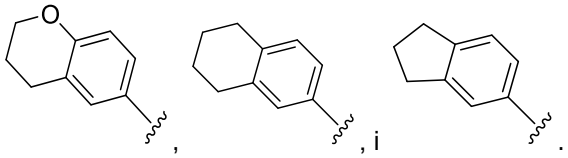
Якщо процеси одержання сполук, описаних у даному документі, призводять до утворення сумішей стереоізомерів, такі ізомери можна відокремити за допомогою звичайних способів, таких як препаративна хіральна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або окремі енантіомери можуть бути одержані шляхом стереоселективного синтезу або розділенням. Сполуки можуть бути розділені на їх компоненти-енантіомери стандартними способами, такими як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-п-толуоїл-d-винна кислота і/або (+)-ди-п-толуоїл-1-винна кислота з подальшою фракційною кристалізацією та регенерацією вільної основи. Сполуки також можна розділити шляхом утворення діастереомерних естерів або амідів з подальшим хроматографічним розділом і видаленням хіральної допоміжної речовини.

Якщо не зазначено інше, коли замісник вважається "необов'язково заміщеним", мається на увазі, що замісник являє собою групу, яка може бути заміщена однією або декількома групами окремо і незалежно вибраними, без обмежень, з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліцикл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, гало, карбонілу, тіокарбонілу, О-карбамоїлу, N-карбамоїлу, О-тіокарбамоїлу, N-тіокарбамоїлу, С-аміду, N-аміду, втор-сульфаніламіду, N-сульфаніламіду, С-карбокси, О-карбокси, О-ціанату, тіоціанату, ізотіоціанату, нітро, силілу, тригалометансульфонілу і аміну, включаючи моно- та дизаміщені аміногрупи та їх захищені похідні. Захисні групи, які можуть утворювати захисні похідні вищезазначених замісників, відомі фахівцям в даній галузі техніки і можуть бути знайдені в посиланнях, таких як Wuts, вище.

Як використовується в даному документі, "карбоциклічне кільце" - це кільцева структура, у якій усі атоми в кільці є атомами карбону. Якщо будь-який з атомів у кільці є чимось, крім атома карбону, то це кільце є "гетероциклічним кільцем". Приклади атомів, що знаходяться в кільці, включають сульфур, оксиген та нітроген. Карбоциклічне кільце або гетероциклічне кільце може бути поліциклічним, наприклад, конденсованою кільцевою системою, спіроциклічною кільцевою системою або містковою кільцевою системою. Ці поліциклічні кільця включають, наприклад, адамантил, норборніл (тобто біцикло[2.2.1]гептаніл), норборненіл, декалініл, 7,7-диметил-біцикло[2.2.1]гептаніл тощо. Додаткові необмежуючі приклади включають:



Як використовується у даному документі, "арил" відноситься до карбоциклічного (повністю карбонового) кільця, яке має повністю делокалізовану пі-електронну систему. Група "арил" може складатися з двох або більше конденсованих кілець (кілець, які поділяють два сусідні атоми карбону). Якщо арил є конденсованою кільцевою системою, то кільце, що з'єднане з іншою частиною молекули, має повністю делокалізовану пі-електронну систему. Інші кільця в конденсованій кільцевій системі можуть мати або не мати повністю делокалізовану пі-електронну систему. Приклади арильних груп включають, без обмеження, радикали бензену, нафталіну та азулену. Додаткові необмежуючі приклади включають:



Використовуваний в даному документі термін "гетероарил" відноситься до кільця, яке має повністю делокалізовану пі-електронну систему і містить один або кілька гетероатомів, вибраних із групи, що складається з нітрогену, оксигену та сульфуру в кільці. "Гетероарильна" група може складатися з двох або більше конденсованих кілець (кілець, які поділяють два сусідні атоми карбону). Якщо гетероарил являє собою конденсовану кільцеву систему, то кільце, з'єднане з рештою молекули, має повністю делокалізовану пі-електронну систему. Інші кільця в конденсованій кільцевій системі можуть мати або не мати повністю делокалізовану пі-електронну систему. Приклади гетероарильних кілець включають, без обмеження, фуран, тіофен, фталазинон, пірол, оксазол, тіазол, імідазол, піразол, ізоксазол, ізотіазол, тріазол, тіадіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин та тріазин.

У будь-якому випадку, де використовується "гетеро", це означає групу, як зазначено, наприклад, алкільну або арильну групу, де принаймні один атом карбону заміщений гетероатомом, вибраним з нітрогену, оксигену та сульфуру.

Як використовується в даному документі, "алкіл" відноситься до прямого або розгалуженого ланцюга повністю насиченої (без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводневої групи. Алкільна група описаних сполук може включати від 1 до 20 атомів карбону. Алкільна група тут також може мати середній розмір від 1 до 10 атомів карбону. Алкільна група тут також може бути нижчим алкілом, що має від 1 до 5 атомів карбону. Приклади алкільних груп включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, аміл, трет-аміл, гексил, гептил, октил, ноніл, децил ундецил і додецил.

Алкільна група описаних сполук може бути заміщеною або незаміщеною. При заміщенні, група(и) замісників можуть бути однією або кількома групами, незалежно вибраними з циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероаліциклілу, гідрокси, захищеного гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галогену, карбонілу, тіокарбонілу, О-карбамоїлу, N-карбамоїлу, О-тіокарбамоїлу, N-тіокарбамоїлу, С-аміду, N-аміду, втор-сульфонаміду, N-сульфаніламіду, С-карбокси, захищеного С-карбокси, О-карбокси, ізоціанату, тіоціанату, ізотіоціанату, нітро, силілу, тригалометансульфонілу, $-NR_xR_y$ та захищеного аміну.

Як використовується в даному документі, "алкеніл" відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або кілька подвійних зв'язків. Алкенільна група описаних сполук може бути незаміщеною або заміщеною. При заміщенні, замісник(и) можуть бути вибрані з тих самих груп, описаних вище стосовно заміщення алкільною групою, або стосовно необов'язкового заміщення.

Як використовується в даному описі, "алкініл" відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі один або кілька потрійних зв'язків. Алкінільна група описаних сполук може бути незаміщеною або заміщеною. При заміщенні, замісник(и) можуть бути вибрані з тих самих груп, описаних вище стосовно заміщення алкільної групи, або стосовно необов'язкового заміщення.

Як використовується в даному документі, "ацил" відноситься до групи "$R_xC(=O)$-".

Як використовується в даному документі, "циклоалкіл" відноситься до повністю насиченого (без подвійних зв'язків) вуглеводневого кільця. Циклоалкільні групи сполук, описаних в даному документі, можуть знаходитися в діапазоні від C_3 до C_8. Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною. Якщо вона заміщена замісник(и) можуть бути вибрані з зазначених вище стосовно заміщення алкільної групи. Група "циклоалкіл" може складатися з двох або більше конденсованих кілець (кілець, які поділяють два сусідні атоми карбону). Якщо циклоалкіл є конденсованою кільцевою системою, то кільце, яке з'єднане з рештою молекули, є циклоалкілом, як визначено вище. Інші кільця у конденсованій кільцевій системі можуть бути циклоалкілом, циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероаліциклом.

Як використовується в даному документі, "циклоалкеніл" відноситься до циклоалкільної групи, яка містить один або кілька подвійних зв'язків у кільці, хоча, якщо їх більше одного, вони не можуть утворити повністю делокалізовану пі-електронну систему у кільці (інакше група буде "арильною", як визначено в даному документі). Циклоалкенільна група описаних сполук може бути незаміщеною або заміщеною. При заміщенні, замісник(и) можуть бути вибрані з тих самих груп, описаних вище стосовно заміщення алкільних груп. Група "циклоалкеніл" може складатися з двох або більше конденсованих кілець (кілець, які поділяють два сусідні атоми карбону). Якщо циклоалкеніл є конденсованою кільцевою системою, то кільце, яке з'єднане з рештою молекули, є циклоалкенілом, як визначено вище. Інші кільця у конденсованій кільцевій системі можуть бути циклоалкілом, циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероаліциклом.

Термін "алкілен" відноситься до алкільної групи, як визначено в даному документі, яка є бірадикальною і пов'язана з двома іншими фрагментами. Таким чином, метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$), ізопропілен (IUPAC: (метил)етилен) ($-CH_2-CH(CH_3)-$) і ізобутилен (IUPAC: 2-(метил)пропілен) ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$) є прикладами, без обмежень, алкіленової групи. Аналогічно, термін "циклоалкілен" відноситься до циклоалкільної групи, як визначено в даному документі, яка аналогічним чином зв'язується з двома іншими фрагментами. Якщо алкільна та циклоалкільна групи містять ненасичені карбони, використовуються терміни "алкенілен" та "циклоалкенілен".

Як використовується в даному документі, "гетероциклоалкіл", "гетероаліцикл" або "гетероаліцикліл" відноситься до кільця, що має у кільцевій системі один або кілька гетероатомів, незалежно вибраних з нітрогену, оксигену та сульфуру. Кільце також може містити один або декілька подвійних зв'язків за умови, що вони не утворюють повністю делокалізовану пі-електронну систему у кільцях. Кільце, визначене в даному документі, може бути стабільним 3-8-членним кільцем, яке складається з атомів карбону та від одного до п'яти гетероатомів, вибраних із групи, що складається з нітрогену, оксигену та сульфуру. Гетероаліциклільні групи описаних сполук можуть бути незаміщеними або заміщеними. Якщо заміщені, замісники(и) можуть бути однією або кількома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, захищеного гідрокси, ціано, нітро, алкілу, алкокси, ацилу, ацилокси, карбокси, захищеного карбокси, аміну, захищеного аміну, карбоксаміду, захищеного карбоксаміду, алкілсульфонамідо і трифлуорметансульфаніламіду. Група "гетероциклоалкіл" може складатися з двох або більше конденсованих кілець (кілець, які поділяють два сусідні атоми карбону). Якщо гетероциклоалкіл є конденсованою кільцевою системою, то кільце, яке з'єднане з рештою молекули, є гетероциклоалкілом, як визначено вище. Інші кільця у конденсованій кільцевій системі можуть бути циклоалкілом, циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероаліциклом.

Як використовується в даному документі, "аралкіл" відноситься до алкілену, заміщеного арильною групою.

Як використовується в даному документі, "карбоциклічний алкіл" або "(карбоциклічний)алкіл" відноситься до алкілену, заміщеного карбоциклічною групою.

Як використовується в даному документі, "гетероциклоалкіл" або (гетероциклічний)алкіл" відноситься до алкілену, заміщеного гетероциклічною групою. Аналогічно, "(гетероциклоалкіл)алкіл" відноситься до алкілену, заміщеного гетероциклоалкільною групою.

Як використовується в даному документі, "гетероарилалкіл" або "(гетероарил)алкіл" відноситься до алкілену, заміщеного гетероарильною групою.

Група "O-карбокси" відноситься до групи "$R_xC(=O)O-$".

Група "C-карбокси" відноситься до групи "$-C(=O)R$".

"Ацетильна" група відноситься до $CH_3C(=O)-$групи.

Група "C-амідо" відноситься до групи "$-C(=O)NR_xR_y$".

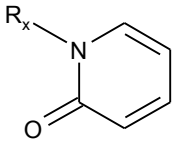
Група "N-амідо" відноситься до групи "$RC(=O)NR_x-$".

Термін "пергалоалкіл" відноситься до алкільної групи, в якій усі атоми гідрогену заміщені атомами галогену.

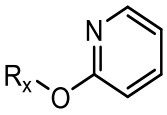
Будь-яку незаміщену або монозаміщену аміногрупу у сполуці, зазначеній в даному документі, можна перетворити на амід, будь-яку гідроксильну групу можна перетворити на естер, і будь-яку карбоксильну групу можна перетворити на амід або естер, використовуючи способи, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки (див., наприклад, Wuts, вище).

Зрозуміло, що в будь-якій сполуці з описаних в даному документі, сполуки, що мають один або кілька хіральних центрів, якщо абсолютна стереохімія чітко не вказана, то кожен центр може незалежно бути R або S або їх сумішшю. Крім того, розуміється, що в будь-якій сполуці з описаних в даному документі, сполуки, що мають один або декілька подвійних зв'язків, що утворюють геометричні ізомери, які можна визначити як E або Z, кожен подвійний зв'язок може незалежно бути E або Z або їх сумішшю.

Зрозуміло, що опис сполуки в даному документі за своєю суттю включає опис її таутомеру, якщо це можливо. Наприклад, опис:



також включає опис:



і навпаки, навіть якщо описана лише одна з двох структур.

У всьому цьому описі, коли сполука проілюстрована або названа, зрозуміло, що також розглядаються ізотопно збагачені аналоги сполуки. Наприклад, сполука може містити дейтерій замість гідрогену або карбон-13 замість карбону з природним ізотопним розподілом. Ізотопне збагачення може знаходитися в одному місці сполуки, тобто лише один гідроген замінюється дейтерієм, або в більш ніж одному місці. Даний опис також охоплює сполуки, де всі подібні атоми замінені їх менш поширеним ізотопом, наприклад, сполука пердейтеро, де всі атоми гідрогену замінені дейтерієм. Збагачені ізотопами сполуки корисні при отриманні спектрів ЯМР або при використанні ізотопного ефекту в управлінні кінетикою реакції сполуки, що проходить.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до суміші однієї або декількох сполук, описаних у даному документі, з іншими хімічними компонентами, такими як розріджувачі або носії. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. В даній галузі існує безліч способів введення сполуки, включаючи, але не обмежуючись цим, перорально, ін'єкційно, аерозольно, парентерально та місцеве введення. Фармацевтичні композиції також можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук з неорганічними або органічними кислотами, такими як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуенсульфонова кислота, саліцилова кислота тощо.

Термін "носій" визначає хімічну сполуку, яка полегшує введення сполуки в клітини або тканини. Наприклад, диметилсульфоксид (DMSO) є широко використовуваним носієм, оскільки він полегшує поглинання багатьох органічних сполук у клітини або тканини організму.

Термін "розріджувач" визначає хімічні сполуки, розведені у воді, які розчиняють сполуку, що представляє інтерес, а також стабілізують біологічно активну форму сполуки. Солі, розчинені в буферних розчинах, використовуються як розріджувачі в даній галузі техніки. Одним із широко використовуваних буферних розчинів є натрій-фосфатний буферний розчин, оскільки він імітує сольові умови крові людини. Оскільки буферні солі можуть контролювати pH розчину при низьких концентраціях, буферний розріджувач рідко змінює біологічну активність сполуки.

В деяких варіантах реалізації одна і та ж речовина може виступати як носій, розріджувач або допоміжний речовина, або мати будь-яку з двох ролей, або мати всі три ролі. Таким чином, одна добавка до фармацевтичної композиції може виконувати кілька функцій.

Термін "фізіологічно прийнятний" визначає носій або розріджувач, який не скасовує біологічну активність та властивості сполуки.

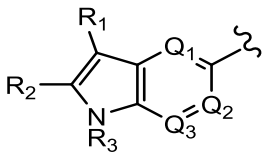
СПОЛУКИ

В одному аспекті, в даному документі описані сполуки формули I:

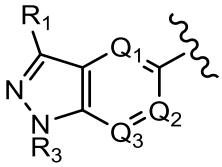
(I) TL-L_a-CE-HD

або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

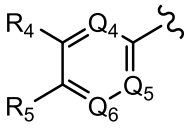
i) TL являє собою фрагмент формул IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc або IIId;



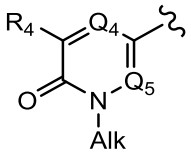
(IIa)



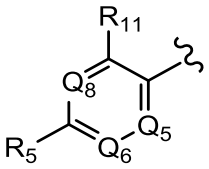
(IIb)



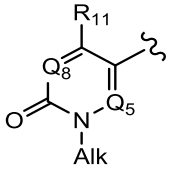
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6 і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

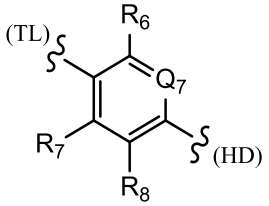
R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце; і

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

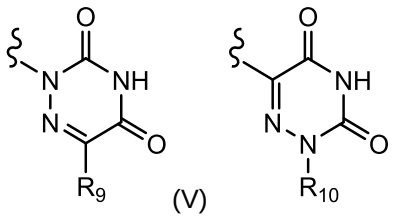
необов'язково R_7 і R_8, взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4, 5- або 6-членне карбоциклічне, гетероциклічне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5; і

HeAr являє собою 5- або 6- членний гетероарил.

R_{10} являє собою гідроген, $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу, необов'язково заміщену нижчим алкілом, галоген, циклоалкіл; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічний гетероцикл, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи

L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_n-$; оксиген; сульфур; $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

В деяких варіантах реалізації, R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, і необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу. В деяких з цих варіантів реалізації, алкіл вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу ізо-пропілу н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації, карбоциклічна група являє собою циклогексан або циклопентан. В різних варіантах реалізації, арильна група являє собою феніл. В деяких варіантах реалізації, С-карбокси група являє собою фрагмент формули -C(=O)-O-R і О-карбокси група являє собою фрагмент формули -O-C(=O)-R, де R вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

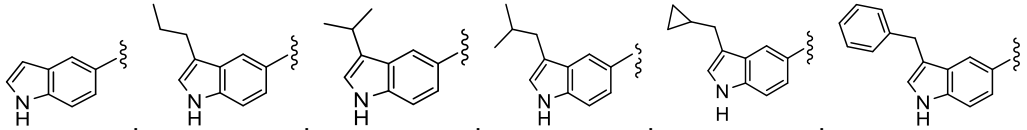
В деяких варіантах реалізації, R_2 вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

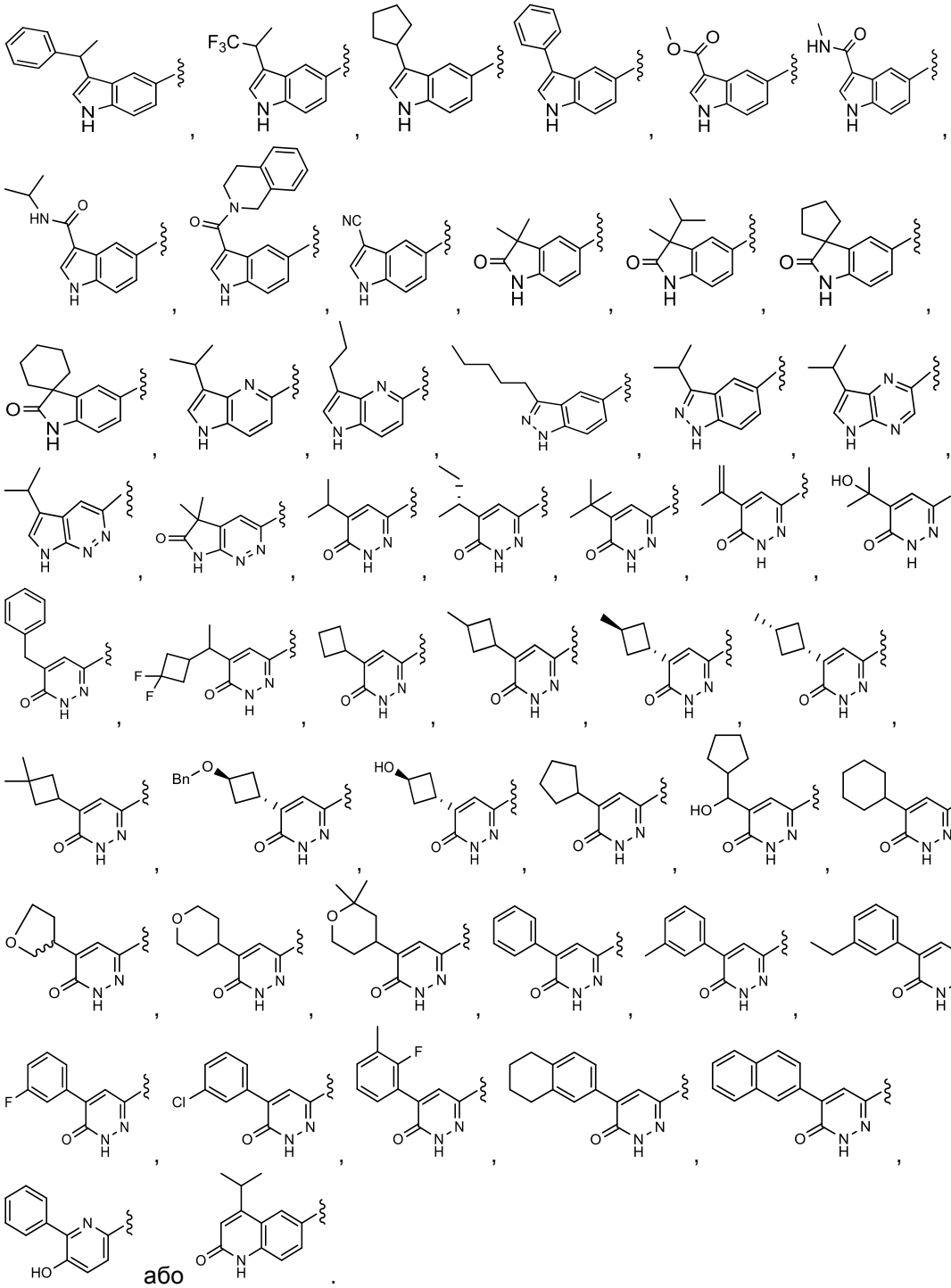
В деяких варіантах реалізації, Q_1, Q_2, Q_3, і Q_4 являють собою $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

В деяких варіантах реалізації, R_4 вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

В деяких варіантах реалізації, R_5 являє собою гідрокси.

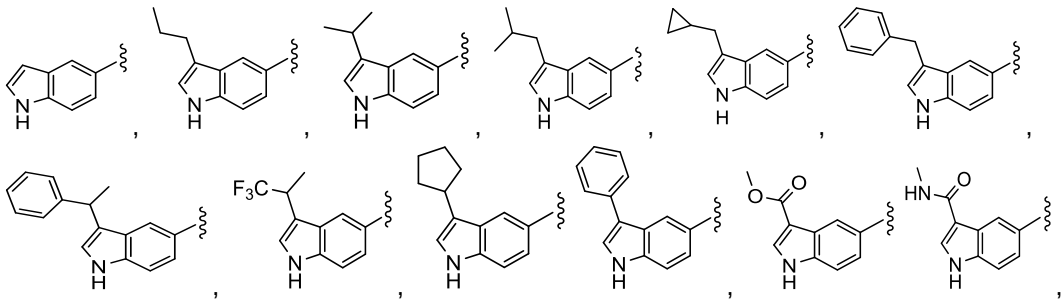
В деяких варіантах реалізації, TL являє собою фрагмент вибирають з:

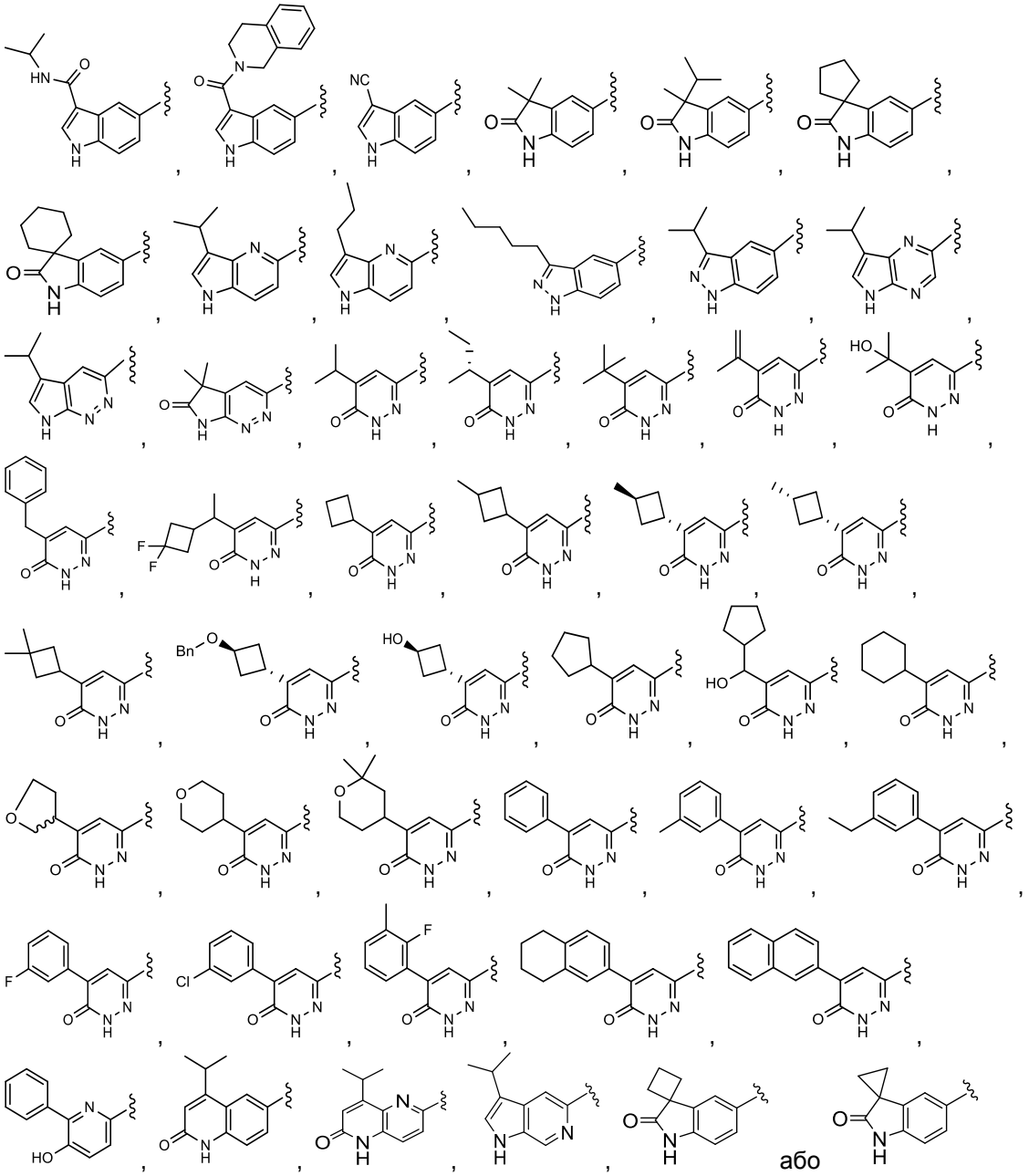




або

В деяких варіантах реалізації, TL являє собою фрагмент вибирають з:





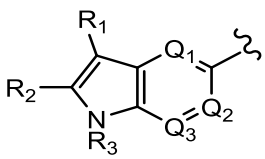
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I, кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор, бром, і йод. В інших варіантах реалізації, кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою -CN, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений нижчий алкокси, де нижчий алкіл і алкільну групу нижчого алкокси кожен незалежно вибирають з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, втор-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації, R_6 і R_7 однакові. В деяких варіантах реалізації, кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор або метил.

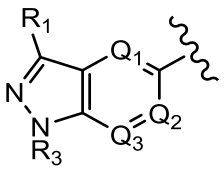
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I, R_8 являє собою гідроген.

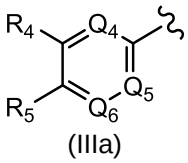
В деяких варіантах реалізації, R_c являє собою гідроген або метил.

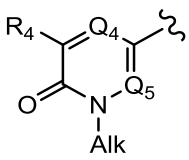
В деяких варіантах реалізації, в даному документі описані сполуки формули I, де:

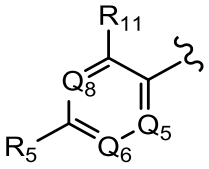
TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId;

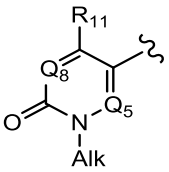

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6 і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

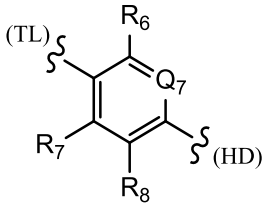
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шестичленну необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

або коли Q_6 являє собою нітроген і R_5 являє собою гідрокси, тоді таутомер фрагменту формули III; і

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл;

CE являє собою фрагмент формули IV


(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

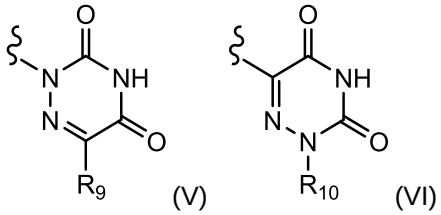
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

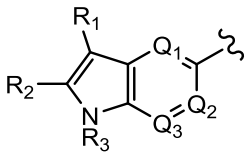
де

R_9 являє собою $-NH_2$ і R_{10} являє собою $-CH_3$; і

L_a являє собою оксиген.

В інших варіантах реалізації, в даному документі описані сполуки формули I, де:

TL являє собою фрагмент формули II:



(II)

де:

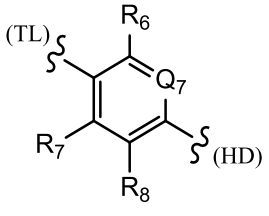
кожен з Q_1, Q_2, і Q_3 незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген;

CE являє собою фрагмент формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

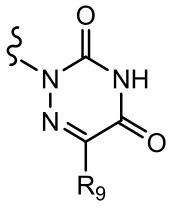
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V:



(V)

де

R_9 являє собою гідроген, -CN або -C≡C-R_d, де R_d являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

L_a являє собою оксиген.

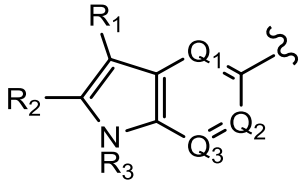
В деяких варіантах реалізації, La являє собою комбінацію двох або більше зв'язків; -$(C(R_a)_2)_n$-; оксиген; сульфур; або -NR_a-.

В іншому аспекті, в даному документі описані сполуки формули I':

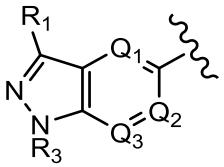
(I') TL-L_a-CE-HD

або їх стереоізомер, або їх таутомер, або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

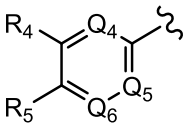
i) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId:



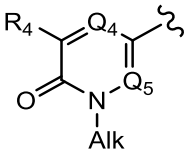
(IIa)



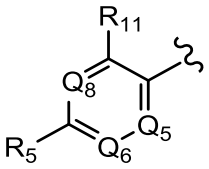
(IIb)



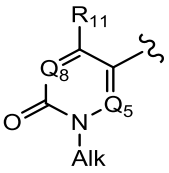
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, і Q_8, незалежно являє собою нітроген або -CR_b-, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену C-карбокси або O-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін або алкілсульфоніламін;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково

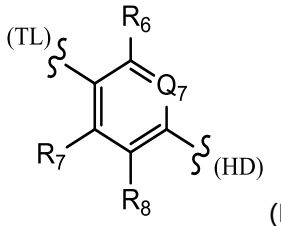
заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену, і циклоалкілу; або гетероарильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену, і циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему; або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

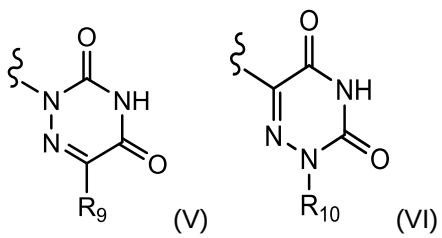
необов'язково R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне неароматичне карбоциклічне, гетероциклоалкільне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-$HeAr, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

HeAr являє собою 5- або 6-членний гетероарил; і

R_{10} являє собою гідроген або $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_z-$; оксиген; сульфур; або $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

за умови, що:

(1) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-, і R_4 являє собою необов'язково заміщену C_1-C_3алкільну групу, необов'язково заміщену

сульфамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїльну групу; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою H або -CN; і Q_7 являє собою -CH-, тоді R_5 не може бути гідрокси;

(2) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-, R_1 являє собою $-CH_3$, і R_2 являє собою гідроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген; Q_7 являє собою -CH-; R_6 являє собою галоген або метил; і R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, не можуть утворювати п'яти-членну гетероарильну групу;

(3) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою нітроген, Q_5 і Q_6 являють собою -CH-, і R_5 являє собою -OH; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; L_a являє собою $-CH_2-$, тоді R_4 не може бути циклогексилом, циклогептилом, ізопропілом, або необов'язково заміщеним бензеном;

(4) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген, -CN, або $-CO_2H$; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою незалежно галоген або метил, або R_7 і R_8 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 не може бути ізопропілом або 2-гідрокси-1-метил-етилом;

(5) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою $-CR_c-$ і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; і L_a являє собою -O-, тоді

(a) жоден з R_6, R_7, і R_8 не може бути дейтерієм;

(b) Q_4 не може бути -CD-, де D являє собою дейтерій; і

(c) R_4 не може бути від трьох- до п'яти-членним циклоалкільним кільцем необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами; неароматичним (карбоцикло)алкілом необов'язково заміщеним метилом або гідрокси; (1H-піразол-4-іл)метилом; (3-метилізоксазол-5-іл)метилом; фенілом; бензилом необов'язково заміщеним метилом, галогеном, гідрокси, або метокси; фенетилом необов'язково заміщеним галогеном; C_1-C_4 алкілом необов'язково заміщеним від одного до шести замісниками вибраними з галогену, гідроксилу, і дейтерію; (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метилом; або від трьох- до п'яти-членним гетероциклоалкілом необов'язково заміщеним бензилом;

(6) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де (i) Q_4 і Q_5 являють собою нітроген, (ii) Q_4 і Q_5 являють собою $-CR_b-$, або (iii) Q_4 являє собою нітроген і Q_5 являє собою $-CR_c-$; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_4 не може бути $-CH(CH_3)_2$ або $-CH(CD_3)_2$;

(7) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 і Q_6 являють собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_5 не може бути $-NH_2$ або $-NHCH_3$;

(8) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; і HD являє собою фрагмент формули V, тоді R_9 не може бути метилом;

(9) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 являє собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; і HD являє собою фрагмент формули V, тоді R_9 не може бути ізопропілом;

(10) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 незалежно являють собою хлор або трифлуорметил; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN або метил, тоді R_1 не може бути ізопропілом, 4-тетрагідропіранілом, або $-C(O)NH_2$;

(11) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1 і Q_2 являють собою -CH-, і Q_3 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN, тоді R_1 не може бути ізопропілом;

(12) коли TL являє собою фрагмент формули IIb, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN, тоді R_1 не може бути ізопропілом;

(13) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H, Me, Et, ізопропіл, $-CH_2CF_3$, або $-CH_2CHF_2$, тоді R_4 не може бути C_2-C_5 алкілом або C_1-C_3 гідроксиалкілом;

(14) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє

собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H або Me, тоді R_4 не може бути циклопропілом; і

(15) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою $-CH_2-$; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 обидва є хлором або обидва є метилом; і HD являє собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H або Me, тоді R_4 не може бути ізопропілом.

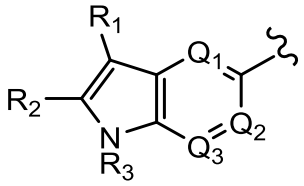
В деяких варіантах реалізації, коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою $-CH_2CN$ або -C≡CH; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою хлор, тоді R_4 не може бути ізопропілом.

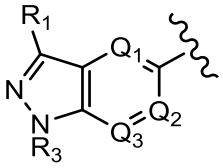
В іншому аспекті, в даному документі описані сполуки формули I':

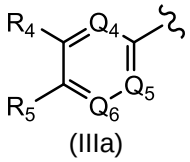
(I') TL-L_a-CE-HD

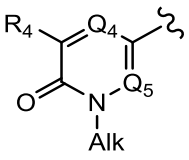
або їх стереоізомер, або їх таутомер, або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

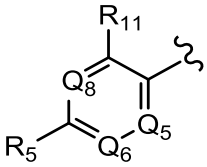
і) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId:

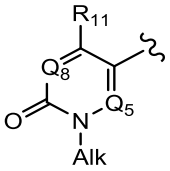

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену C-карбокси або O-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

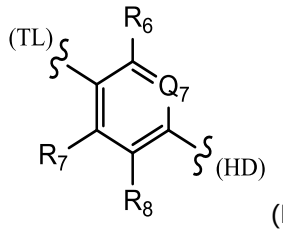
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену, і циклоалкілу; або гетероарильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену, і циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему; або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

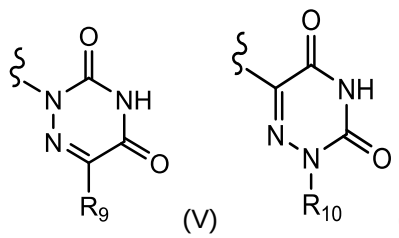
необов'язково R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне неароматичне карбоциклічне, гетероциклоалкільне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

HeAr являє собою 5- або 6-членний гетероарил; і

R_{10} являє собою гідроген або $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

(iv) L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_z-$; оксиген; сульфур; або $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

за умови, що:

(1) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-, і R_4 являє собою необов'язково заміщену C_1-C_3алкільну групу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїльну групу; HD являє собою

фрагмент формули V, де R_9 являє собою H або -CN; і Q_7 являє собою -CH-, тоді R_5 не може бути гідрокси;

(2) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-, R_1 являє собою $-CH_3$, і R_2 являє собою гідроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген; Q_7 являє собою -CH-; R_6 являє собою галоген або метил; і R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, не можуть утворювати п'яти-членну гетероарильну групу;

(3) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою нітроген, Q_5 і Q_6 являють собою -CH-, і R_5 являє собою -OH; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; L_a являє собою $-CH_2-$, тоді R_4 не може бути циклогексилом, циклогептилом, ізопропілом, або необов'язково заміщеним бензеном;

(4) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген, -CN, або $-CO_2H$; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою незалежно галоген або метил, або R_7 і R_8 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 не може бути ізопропілом або 2-гідрокси-1-метил-етилом;

(5) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою $-CR_c-$ і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; і L_a являє собою -O-, тоді

(a) жоден з R_6, R_7, і R_8 не може бути дейтерієм;

(b) Q_4 не може бути -CD-, де D являє собою дейтерій; і

(c) R_4 не може бути від трьох- до п'яти-членним циклоалкільним кільцем необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами; неароматичним (карбоцикло)алкілом необов'язково заміщеним метилом або гідрокси; (1H-піразол-4-іл)метилом; (3-метилізоксазол-5-іл)метилом; фенілом; бензилом необов'язково заміщеним метилом, галогеном, гідрокси, або метокси; фенетилом необов'язково заміщеним галогеном; C_1-C_4 алкілом необов'язково заміщеним від одного до шести замісниками вибраними з галогену, гідроксилу, і дейтерію; (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метилом; або від трьох- до п'яти-членним гетероциклоалкілом необов'язково заміщеним бензилом;

(6) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де (i) Q_4 і Q_5 являють собою нітроген, (ii) Q_4 і Q_5 являють собою $-CR_b-$, або (iii) Q_4 являє собою нітроген і Q_5 являє собою $-CR_c-$; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_4 не може бути $-CH(CH_3)_2$ або $-CH(CD_3)_2$;

(7) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 і Q_6 являють собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_5 не може бути $-NH_2$ або $-NHCH_3$;

(8) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; і HD являє собою фрагмент формули V, тоді R_9 не може бути метилом;

(9) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 являє собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; і HD являє собою фрагмент формули V, тоді R_9 не може бути ізопропілом;

(10) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 незалежно являють собою хлор або трифлуорметил; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN або метил, тоді R_1 не може бути ізопропілом, 4-тетрагідропіранілом, або $-C(O)NH_2$;

(11) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1 і Q_2 являють собою -CH-, і Q_3 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN, тоді R_1 не може бути ізопропілом;

(12) коли TL являє собою фрагмент формули IIb, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN, тоді R_1 не може бути ізопропілом;

(13) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H, Me, Et, ізопропіл, $-CH_2CF_3$, або $-CH_2CHF_2$, тоді R_4 не може бути C_2-C_5 алкілом або C_1-C_3 гідроксиалкілом;

(14) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою -O-; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 являють собою хлор; і HD являє

собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H або Me, тоді R_4 не може бути циклопропілом;

(15) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; L_a являє собою $-CH_2-$; Q_7 являє собою -CH-; R_6 і R_7 обидва є хлором або обидва є метилом; і HD являє собою фрагмент формули VI, де R_{10} являє собою H або Me, тоді R_4 не може бути ізопропілом; і

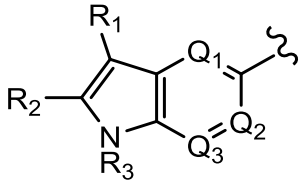
(16) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою $-CH_2CN$ або $-C\equiv CH$; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою хлор, тоді R_4 не може бути ізопропілом.

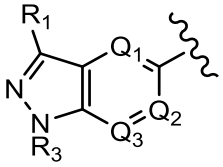
В іншому аспекті, в даному документі описані сполуки формули I':

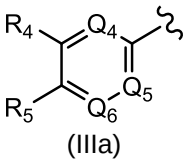
(I') TL-L_a-CE-HD

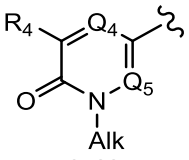
або їх стереоізомер, або їх таутомер, або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

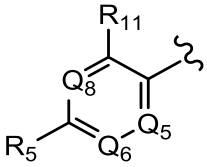
i) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId:

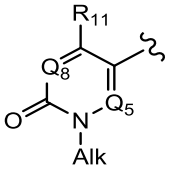

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену C-карбокси або O-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

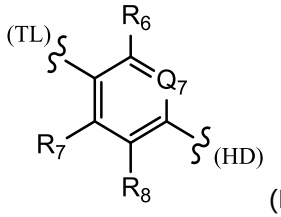
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, галогену, і циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічний гетероцикл, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

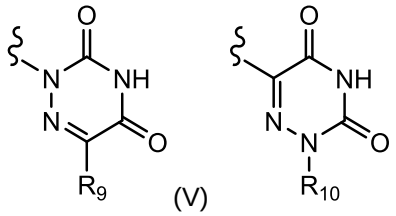
необов'язково R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне неароматичне карбоциклічне, гетероциклоалкільне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-$HeAr, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

HeAr являє собою 5- або 6-членний гетероарил; і

R_{10} являє собою гідроген або $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_z-$; оксиген; сульфур; або $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

за умови, що:

(1) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-, і R_4 являє собою необов'язково заміщену C_1-C_3алкільну групу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїльну групу; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою H або -CN; і Q_7 являє собою -CH-, тоді R_5 не може бути гідрокси;

(2) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-, R_1 являє собою $-CH_3$, і R_2 являє собою гідроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє

собою гідроген; Q_7 являє собою -CH-; R_6 являє собою галоген або метил; і $R_{7\,i}$ R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, не можуть утворювати п'яти-членну гетероарильну групу;

(3) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою нітроген, Q_5 і Q_6 являють собою -CH-, і R_5 являє собою -OH; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; L_a являє собою $-CH_2-$, тоді R_4 не може бути циклогексилом, циклогептилом, ізопропілом, або необов'язково заміщеним бензеном;

(4) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген, -CN, або $-CO_2H$; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою незалежно галоген або метил, або $R_{7\,i}$ R_8 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 не може бути ізопропілом або 2-гідрокси-1-метил-етилом;

(5) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою $-CR_c-$ і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; і L_a являє собою -O-, тоді

(a) жоден з R_6, R_7, і R_8 не може бути дейтерієм;

(b) Q_4 не може бути -CD-, де D являє собою дейтерій; і

(c) R_4 не може бути від трьох до п'яти-членним циклоалкільним кільцем необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами; C_1-C_4 алкіл необов'язково заміщений від одного до шести замісниками вибраними з галогену, гідроксилу, і дейтерію; або від трьох- до п'яти-членним гетероциклоалкілом;

(6) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де (i) Q_4 і Q_5 являють собою нітроген, (ii) Q_4 і Q_5 являють собою $-CR_b-$, або (iii) Q_4 являє собою нітроген і Q_5 являє собою $-CR_c-$; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_4 не може бути $-CH(CH_3)_2$ або $-CH(CD_3)_2$; і

(7) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 і Q_6 являють собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_5 не може бути $-NH_2$ або $-NHCH_3$.

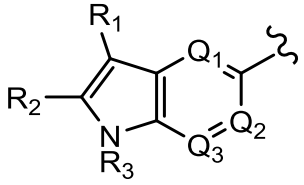
В деяких варіантах реалізації, коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою $-CH_2CN$ або -C≡CH; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 являють собою хлор, тоді R_4 не може бути ізопропілом.

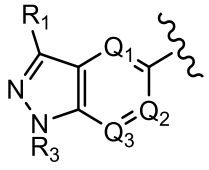
В іншому аспекті, в даному документі описані сполуки формули I':

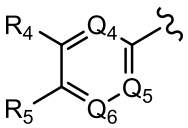
(I') TL-L_a-CE-HD

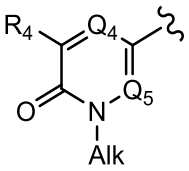
або їх стереоізомер, або їх таутомер, або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

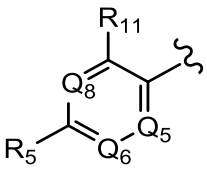
i) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId:

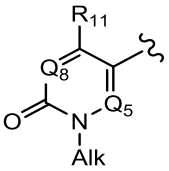

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу,

необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

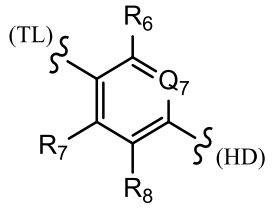
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, галогену, і циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічний гетероцикл, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

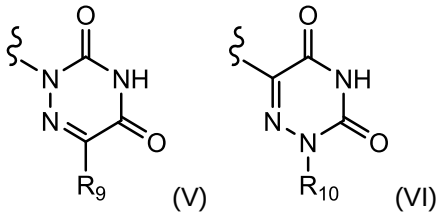
необов'язково R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне неароматичне карбоциклічне, гетероциклоалкільне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

HeAr являє собою 5- або 6-членний гетероарил; і

R_{10} являє собою гідроген або $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

(iv) L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_z-$; оксиген; сульфур; або $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

за умови, що:

(1) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-, і R_4 являє собою необов'язково заміщену C_1-C_3алкільну групу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїльну групу; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою H або -CN; і Q_7 являє собою -CH-, тоді R_5 не може бути гідрокси;

(2) коли TL являє собою фрагмент формули IIa, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-, R_1 являє собою $-CH_3$, і R_2 являє собою гідроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген; Q_7 являє собою -CH-; R_6 являє собою галоген або метил; і R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, не можуть утворювати п'яти-членну гетероарильну групу;

(3) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою нітроген, Q_5 і Q_6 являють собою -CH-, і R_5 являє собою -OH; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; L_a являє собою $-CH_2-$, тоді R_4 не може бути циклогексилом, циклогептилом, ізопропілом, або необов'язково заміщеним бензеном;

(4) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою гідроген, -CN, $-CH_2CN$, $-C\equiv CH$, або $-CO_2H$; Q_7 являє собою -CH-; і R_6 і R_7 незалежно являють собою галоген або метил, або R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне неароматичне карбоциклічне кільце, тоді R_4 не може бути ізопропілом або 2-гідрокси-1-метил-етилом;

(5) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де Q_4 являє собою $-CR_c-$ і Q_5 являє собою нітроген; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; Q_7 являє собою -CH-; і L_a являє собою -O-, тоді

(a) жоден з R_6, R_7, і R_8 не може бути дейтерієм;

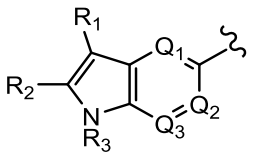
(b) Q_4 не може бути -CD-, де D являє собою дейтерій; і

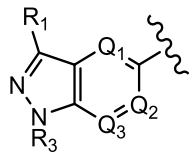
(c) R_4 не може бути від трьох до п'яти-членним циклоалкільним кільцем необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами; C_1-C_4 алкілом необов'язково заміщений від одного до шести замісниками вибраними з галогену, гідроксилу, і дейтерію; або від трьох- до п'яти-членним гетероциклоалкілом;

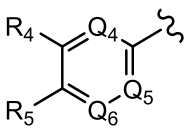
(6) коли TL являє собою фрагмент формули IIIb, де (i) Q_4 і Q_5 являють собою нітроген, (ii) Q_4 і Q_5 являють собою $-CR_b-$, або (iii) Q_4 являє собою нітроген і Q_5 являє собою $-CR_c-$; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_4 не може бути $-CH(CH_3)_2$ або $-CH(CD_3)_2$; і

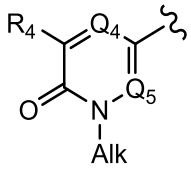
(7) коли TL являє собою фрагмент формули IIIa, де Q_4 являє собою -CH-, Q_5 і Q_6 являють собою нітроген, і R_4 являє собою ізопропіл; HD являє собою фрагмент формули V, де R_9 являє собою -CN; і Q_7 являє собою -CH-; тоді R_5 не може бути $-NH_2$ або $-NHCH_3$.

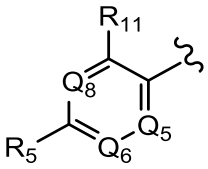
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId;

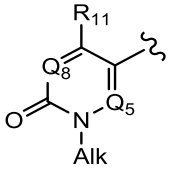

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6 і Q_8, незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

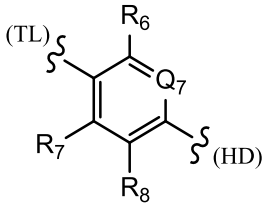
R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце; і

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл;

CE являє собою фрагмент формули IV


(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

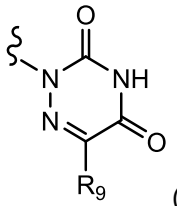
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

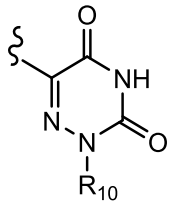
Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V або VI:


(V)


(VI)

де:

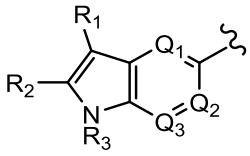
R_9 вибирають з $-NH_2$, -CN, $-CH_2-S-CH_3$, або $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$;

R_{10} являє собою $-CH_3$; і

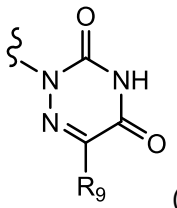
L_a являє собою оксиген або $-CH_2-$.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',

TL являє собою фрагмент формули IIa:

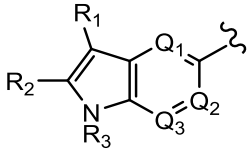

(IIa); і

HD являє собою фрагмент формули V:

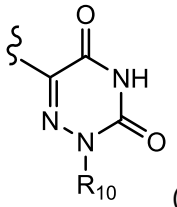

(V).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I':

TL являє собою фрагмент формули IIa:

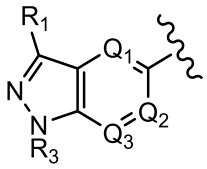

(IIa); і

HD являє собою фрагмент формули VI:


(VI).

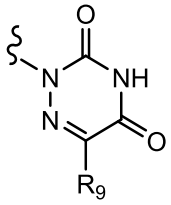
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I':

TL являє собою фрагмент формули IIb:



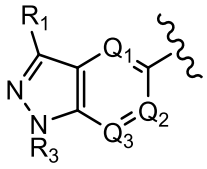
(IIb); i

HD являє собою фрагмент формули V:



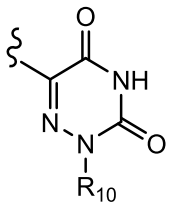
(V).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I':
TL являє собою фрагмент формули IIb:



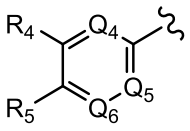
(IIb); i

HD являє собою фрагмент формули VI:



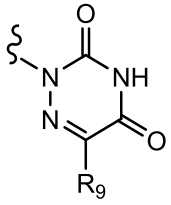
(VI).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIa:



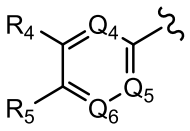
(IIIa); i

HD являє собою фрагмент формули V:



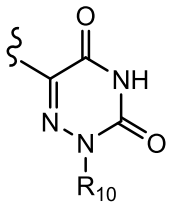
(V).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIa:



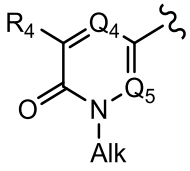
(IIIa); і

HD являє собою фрагмент формули VI:



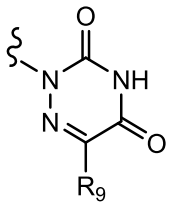
(VI).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIb:



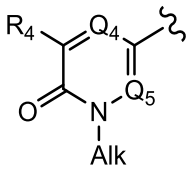
(IIIb); і

HD являє собою фрагмент формули V:



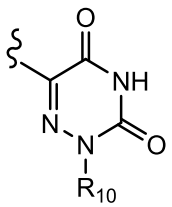
(V);

де:
R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n$-HeAr, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де
кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений C_1-C_5 алкіл;
кожне q незалежно являє собою 0 або 2; і
кожне n незалежно являє собою 0 або 1.
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIb:



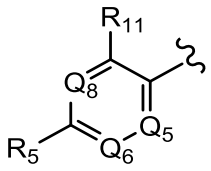
(IIIb); і

HD являє собою фрагмент формули VI:



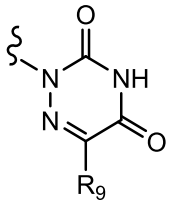
(VI).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIc:



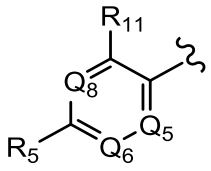
(IIIc); i

HD являє собою фрагмент формули V:



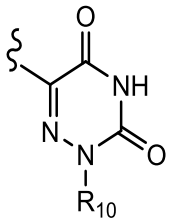
(V).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIIc:



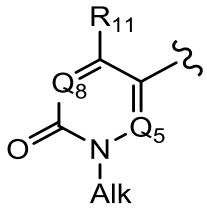
(IIIc); i

HD являє собою фрагмент формули VI:



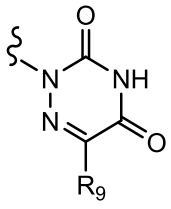
(VI).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIId:



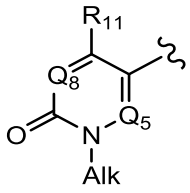
(IIId); i

HD являє собою фрагмент формули V:



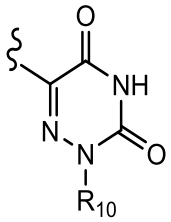
(V).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули IIId:



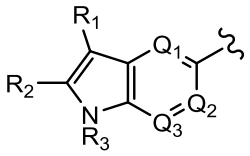
(IIId); і

HD являє собою фрагмент формули VI:



(VI).

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I',
TL являє собою фрагмент формули II:



(II)

де:

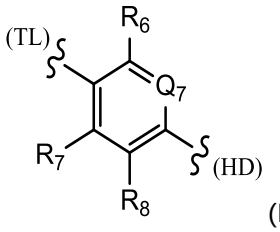
кожен з Q_1, Q_2, і Q_3 незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген;

CE являє собою фрагмент формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

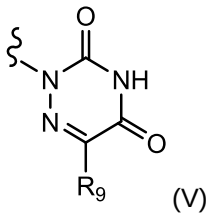
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V:



(V)

де

R_9 являє собою гідроген, -CN, $-NH_2$, $-C(R_d)_2-S-R_d$, $-C(R_d)_2-S(=O)_2R_d$, або $-C\equiv C-R_d$, де кожен R_d незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

L_a являє собою оксиген або $-CH_2-$.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_1, Q_2, Q_3, і Q_4 являють собою $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_1 являє собою -CH-, і Q_2 і Q_3 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_2 являє собою -CH-, і Q_1 і Q_3 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_3 являє собою -CH-, і Q_1 і Q_2 являють собою нітроген.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_1 являє собою нітроген, і Q_2 і Q_3 являють собою -CH-. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_2 являє собою нітроген, і Q_1 і Q_3 являють собою -CH-. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_3 являє собою нітроген, і Q_1 і Q_2 являють собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_4 являє собою -CH-, і Q_5 і Q_6 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5 являє собою -CH-, і Q_4 і Q_6 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_6 являє собою -CH-, і Q_4 і Q_5 являють собою нітроген.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_4 являє собою нітроген, і Q_5 і Q_6 являють собою -CH-. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5 являє собою нітроген, і Q_4 і Q_6 являють собою -CH-. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_6 являє собою нітроген, і Q_4 і Q_5 являють собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_4 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5 і Q_6 являють собою нітроген.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5 являє собою нітроген і Q_8 являє собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5, Q_6, і Q_8 являють собою -CR_b-, де кожен R_b незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5, Q_6, і Q_8 являють собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_5 являє собою -CH-, і Q_6 і Q_8 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_6 являє собою -CH-, і Q_5 і Q_8 являють собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_8 являє собою -CH-, і Q_5 і Q_6 являють собою нітроген.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, і необов'язково заміщену С-карбокси групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', алкіл вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', принаймні один атом карбону з перерахованих алкільних фрагментів перфлуорований. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', алкіл заміщується циклоалкілом або арилом. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', циклоалкіл вибирають з групи, що складається з циклопропілу, циклопентилу, і циклогексилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', арил являє собою необов'язково заміщений феніл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', карбоциклічна група являє собою циклогексан або циклопентан. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', арильна група являє собою феніл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', С-карбокси група являє собою фрагмент формули -C(=O)-O-R, де R вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, C_1-C_6 алкіл, неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу, C_6-C_{10} арильну групу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох кільцевих гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох кільцевих гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, (карбоцикло)алкільну групу, аралкільну групу, (гетероциклоалкіл)алкільну групу, (гетероарил)алкільну групу, аміногрупу, С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, або карбамоїльну групу; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, окси, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою -CN.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою C_1-C_6 алкіл.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену арильну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що

складається з гідрокси, галогену, -CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, аміну, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену гетероарильну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильна група необов'язково заміщена від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою (циклопентил)C_1-C_6 алкіл, (циклобутил)C_1-C_6 алкіл, (циклопентил)C_1-C_6 алкіл, (циклогексил)C_1-C_6 алкіл, (циклогептил)C_1-C_6 алкіл, (циклооктил)C_1-C_6 алкіл, або (циклононіл)C_1-C_6 алкіл, і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-амід, N-аміду, оксо, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену аралкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою бензильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою (гетероциклоалкіл)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою (гетероарил)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_k незалежно

вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-амід, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену аміногрупу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою аміногрупу необов'язково заміщену одним або двома замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, C_6-C_{10} арилу, C-карбокси, C-аміду, -(SO_2)(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 галоалкіл), -C(O)O(C_3-C_9 циклоалкіл), -C(O)O(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і -C(O)O(C_6-C_{10} арил). В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою -NR_mR_n, де R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, C_6-C_{10} арилу, C-карбокси, C-амід, -(SO_2)(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_3-C_9 циклоалкіл), -C(O)O(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і -C(O)O(C_6-C_{10} арил); або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену C-карбокси групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою -C(O)(C_1-C_6 алкіл), -C(O)(C_3-C_9 циклоалкіл), -C(O)(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -C(O)(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і -C(O)(C_6-C_{10} арил); і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену O-карбокси групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою -OC(O)(C_1-C_6 алкіл), -OC(O)(C_3-C_9 циклоалкіл), -OC(O)(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -OC(O)(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і -OC(O)(C_6-C_{10} арил); і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою необов'язково заміщену карбамоїльну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою -C(O)NR_mR_n, де R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил; або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з групи, що складається з

гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщену неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу, необов'язково заміщену C_6-C_{10} арильну групу, і необов'язково заміщену C-карбокси групу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщену неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу, необов'язково заміщену C_6-C_{10} арильну групу, необов'язково заміщену C-карбокси групу, і необов'язково заміщену карбамоїльну групу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген; -CN; C_1-C_6 алкіл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце; C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; або -C(O)-R_j; де R_j являє собою -NR_mR_n або -OR_m; R_m являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл; R_n являє собою C_1-C_6 алкіл; або R_m і R_n, разом з нітрогеном до якого вони приєднані, утворюють кільцеву структуру; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_k незалежно вибраними з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, -CN, C_1-C_6 алкіл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце; C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; або -C(O)-R_j; де R_j являє собою -NR_mR_n або -OR_m; R_m являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл; R_n являє собою C_1-C_6 алкіл; або R_m і R_n, разом з нітрогеном до якого вони приєднані, утворюють кільцеву структуру; і R_1 являє собою необов'язково заміщений від одного до трьох R_k незалежно вибраними з фенілу і галоалкілу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, -CN, C_1-C_6 алкіл, циклопентил, феніл, (циклопропіл)алкіл, бензил, або -C(O)-R_j; де R_j являє собою -NR_mR_n або -OR_m; R_m являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл; R_n являє собою C_1-C_6 алкіл; або R_m і R_n, разом з нітрогеном до якого вони приєднані, утворюють 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін; і R_1 необов'язково заміщений від одного до трьох R_k незалежно вибраними з фенілу і галоалкілу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_1 являє собою гідроген, -CN, C_1-C_6 алкіл, циклопентил, феніл, (циклопропіл)алкіл, бензил, ізопропіламін, або -C(O)-R_j; де R_j являє собою -NR_mR_n або -OR_m; R_m являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл; R_n являє собою C_1-C_6 алкіл; або R_m і R_n, разом з нітрогеном до якого вони приєднані, утворюють 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін; і R_1 необов'язково заміщений від одного до трьох R_k незалежно вибраними з фенілу і галоалкілу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою гідроген, галоген, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкіл, або -CN; і R_2 необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою галоген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою -CN.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_8 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або

нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою необов'язково заміщений C_3-C_9 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою C_3-C_8 циклоалкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою C_3-C_9 циклоалкіл необов'язково заміщений від одного до десяти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену і C_1-C_6 алкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою гідроген або необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_2 являє собою гідроген; галоген; C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену і C_1-C_6 алкокси; C_3-C_9 циклоалкіл необов'язково заміщений від одного до десяти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену і C_1-C_6 алкокси; або -CN.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_3 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_3 являє собою нижчий алкіл.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, або необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл; C_2-C_{10} алкеніл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце; C_6-C_{10} арильну групу; віл 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; або (гетероциклоалкіл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл; C_2-C_{10} алкеніл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце; C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; або (гетероциклоалкіл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл; C_2-C_{10} алкеніл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; або (гетероциклоалкіл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкілу, C_2-C_{10} алкеніл, неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце, від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, (карбоциклічну)алкільну групу, аралкільну групу, або (гетероциклоалкіл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкілу, C_2-C_{10} алкеніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, азетидиніл, піридазин-3(2H)-он, феніл, нафтил, піридиніл, цинолініл, ізохінолініл, хінолініл, піразоло[1,5-a]піридиніл, імідазо[1,5-a]піридиніл, бензо[b]тіофеніл, (циклобутил)алкільну групу, (циклопентил)алкільну групу, бензильну групу, (тетрагідрофураніл)алкільну групу, або (тетрагідропіраніл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкілу, C_2-C_{10} алкеніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, (циклобутил)алкільну групу, (циклопентил)алкільну групу, бензильну групу, (тетрагідрофураніл)алкільну групу, або (тетрагідропіраніл)алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_3 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_5-C_6 алкіл.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений алкеніл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений C_2-C_{10} алкеніл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_2-C_{10} алкеніл необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_2-C_{10} алкеніл необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу,

від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщене від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщене від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщене від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, оксо, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщене від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (циклопропіл)C_1-C_6 алкіл, (циклобутил)C_1-C_6 алкіл, (циклопентил)C_1-C_6 алкіл, (циклогексил)C_1-C_6 алкіл, (циклогептил)C_1-C_6 алкіл, (циклооктил)C_1-C_6 алкіл, або (циклононіл)C_1-C_6 алкіл, і R_4

необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, оксо, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (циклопропіл)C_1-C_6 алкіл, (циклобутил)C_1-C_6 алкіл, (циклопентил)C_1-C_6 алкіл, (циклогексил)C_1-C_6 алкіл, (циклогептил)C_1-C_6 алкіл, (циклооктил)C_1-C_6 алкіл, або (циклононіл)C_1-C_6 алкіл, і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, оксо, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (циклопропіл)C_1-C_6 алкіл, (циклобутил)C_1-C_6 алкіл, (циклопентил)C_1-C_6 алкіл, (циклогексил)C_1-C_6 алкіл, (циклогептил)C_1-C_6 алкіл, (циклооктил)C_1-C_6 алкіл, або (циклононіл)C_1-C_6 алкіл, і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену аралкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероциклоалкіл)алкіл групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє

собою (гетероциклоалкіл)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, оксо, галогену, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероциклоалкіл)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероарил)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероарил)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероарил)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою (гетероарил)алкільну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу або від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу або від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену C_6-C_{10} арильну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, амін, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що

складається з гідрокси, галогену, -CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, амін, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензен необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси і C_1-C_6 галоалкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою бензен необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу і C_1-C_6 алкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою нафталін необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу і C_1-C_6 алкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену гетероарильну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси і C_6-C_{10} аралкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибирають з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену аміногрупу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою аміногрупу

необов'язково заміщену одним або двома замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, C_6-C_{10} арилу, С-карбокси, С-аміду, -(SO_2)(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 галоалкіл), -C(O)O(C_3-C_9 циклоалкіл), -C(O)O(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і-C(O)O(C_6-C_{10} арил). В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою -NR_mR_n, де R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, C_6-C_{10} арилу, С-карбокси, С-аміду, -(SO_2)(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O(C_3-C_9 циклоалкіл), -C(O)O(від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O(від п'яти- до десяти-членний гетероарил), і -C(O)O(C_6-C_{10} арил); або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену сульфамоїльну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою -$SO_2NR_mR_n$, де R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил; або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщену карбамоїльну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою -C(O)NR_mR_n, де R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил; або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце; і R_1 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, C_1-C_6 алкілу, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою гідрокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою NH_2.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою алкіламін. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою -NR_uR_v, де R_u являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл і R_v являє собою C_1-C_{12} алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, О-карбокси, С-карбокси, С-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну

гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою алканоїламін. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою $-NR_uC(O)R_v$, де R_u являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл і R_v являє собою C_1-C_{12} алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою алкілсульфоніламін. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою $-NR_uSO_2R_v$, де R_u являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл і R_v являє собою C_1-C_{12} алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою гідрокси або NH_2. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_5 являє собою гідрокси, NH_2, C_1-C_6 алкіламін, C_1-C_6 алканоїламін, або C_1-C_6 алкілсульфоніламін.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу, необов'язково заміщену C_6-C_{10} арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну неароматичну C_3-C_{12} карбоциклічну групу, C_6-C_{10} арильну групу, від 4- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де карбоциклічна групу, арильна група, гетероциклоалкільна група, и гетероарильна група необов'язково заміщені від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне, необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне, спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне спіро-гетероциклічне кільце; і спіроциклічне кільце і спіро-гетероциклічне кільце необов'язково заміщені від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу.

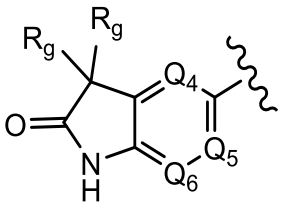
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну неароматичне карбоциклічну групу; C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до

чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; або від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; і де карбоциклічна група, арильна група, гетероциклоалкільне кільце та гетероарильне кільце необов'язково заміщені від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси, і оксо, і/або необов'язково два R_g разом з атомом(ми) до яких вони приєднані утворюють від 3- до 6-членну карбоциклічну групу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; і де гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_6 алкілу і оксо, і/або необов'язково два R_g разом з атомом(ми) до яких вони приєднані утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють піролідин необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_6 алкілу і оксо, і/або необов'язково два R_g разом з атомом(ми) до яких вони приєднані утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу.

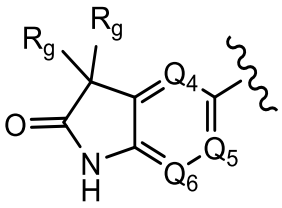
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIIaa:



(IIIaa);

де кожен R_g незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл; або два R_g разом з атомом до якого вони приєднані утворюють алкен необов'язково заміщений C_1-C_6 алкілом; або два R_g разом з атомом до якого вони приєднані утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', два R_g разом з атомом до якого вони приєднані утворюють циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, або циклогексильну групу.

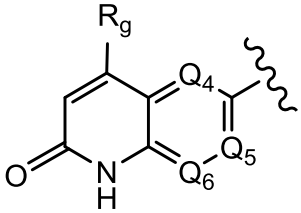
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIIaa:



(IIIaa);

де кожен R_g незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл або два R_g разом з атомом(ми) до яких вони приєднані утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', два R_g разом з атомом до якого вони приєднані утворюють циклопентильну групу або циклогексильну групу.

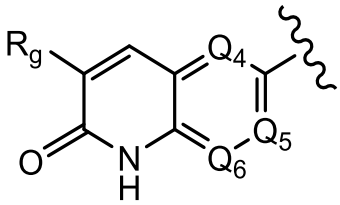
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIIab:



(IIIab);

де R_g являє собою C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_g являє собою ізопропіл.

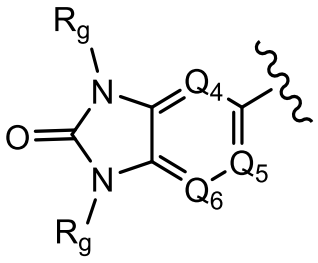
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIIac:



(IIIac);

де R_g являє собою C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_g являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', TL являє собою фрагмент формули IIIad:



(IIIad);

де кожен R_g незалежно являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщену неароматичну карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену (карбоцикло)алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену (гетероциклоалкіл)алкільну групу, необов'язково заміщену (гетероарил)алкільну групу, або необов'язково заміщену карбамоїльну групу; і R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл; C_2-C_{10} алкеніл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце, C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; (гетероарил)алкільну групу; або $-C(O)NR_mR_n$;

R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_2-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арильної групи; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; або (гетероарил)алкільну групу; або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце;

і R_4 являє собою необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл; C_2-C_{10} алкеніл; неароматичне C_3-C_{12} карбоциклічне кільце, C_6-C_{10} арильну групу; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або

нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; (гетероарил)алкільну групу; або -C(O)NR_mR_n;

R_m і R_n незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_2-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арильної групи; від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; (карбоциклічну)алкільну групу; аралкільну групу; (гетероциклоалкіл)алкільну групу; або (гетероарил)алкільну групу; або R_m і R_n разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють від 3- до 18-членне гетероциклоалкільне кільце;

і R_4 необов'язково заміщений від одного до п'яти R_g незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галоалкілу, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкокси і C_6-C_{10} аралкокси; і

R_5 являє собою гідрокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Alk являє собою гідроген або C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Alk являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Alk являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Alk являє собою C_1-C_6 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену і C_1-C_6 алкокси.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; або гетероарильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену, і циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; або від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильна група необов'язково заміщена від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; або від 7- до 12-членну біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або від 7- до 12-членну біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; або від 7- до 12-членну біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або від 7- до 12-членну біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену і C_3-C_9

циклоалкілу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою C_6-C_{10} арильну групу необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, де гетероарильна група необов'язково заміщена від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з нижчого алкілу, алкокси, галоалкокси, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою від 7- до 12-членну біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою від 7- до 12-членну біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільцеві системи. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою бензен необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з C_1-C_5 алкілу, C_1-C_5 алкокси, C_1-C_5 галоалкокси, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; піридин необов'язково заміщений C_1-C_5 алкілом; цинолін; ізохінолін; хінолін; піразоло[1,5-a]піридин; імідазо[1,5-a]піридин; бенз[b]тіофен; хроман; 1,2,3,4-тетрагідронафталін; або нафталін. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{11} являє собою бензен необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з C_1-C_5 алкілу, галогену і C_3-C_9 циклоалкілу; 1,2,3,4-тетрагідронафталін; або нафталін.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою галоген або C_1-C_5 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з гідрокси, галоген, і C_1-C_6 алкокси; і R_8 являє собою гідроген; або R_6 являє собою галоген або C_1-C_5 алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з гідрокси, галогену і C_1-C_6 алкокси; і R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне карбоциклічне кільце.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор, бром і йод. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою -CN, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений нижчий алкокси, де нижчий алкіл і кожна алкільна група нижчого алкокси незалежно вибрані з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, втор-бутилу і трет-бутилу. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_6 і R_7 однакові. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор або метил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_6 являє собою Cl, R_7 являє собою Cl, і R_8 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_6 являє собою Cl, R_7 являє собою Cl, і R_8 являє собою метил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_6 являє собою галоген і R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-членне карбоциклічне кільце.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою нижчий алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, аміну, -CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_5 циклоалкілу, від 3- до 5-членну гетероциклоалкільну групу, що містить один гетероатом незалежно вибирають з оксиген, сульфур, або нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою необов'язково заміщений нижчий алкокси. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою нижчий алкокси необов'язково заміщену від одного до п'яти замісниками вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, аміну, -CN, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_5 циклоалкілу, від 3- до 5-членну гетероциклоалкільну групу, що містить один гетероатом незалежно вибирають з оксигену, сульфуру або нітрогену. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою ціано. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_8 являє собою галоген.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_7 і R_8 взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членний неароматичний карбоцикл, від 3- до 5-членний гетероциклоалкіл, C_6-C_{10} арил, або від п'яти- до десяти-членне гетероарильне кільце.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_7 являє собою нітроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_7 являє собою -CR_c-. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_c являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_c являє собою галоген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_c являє собою нижчий алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_c являє собою гідроген або метил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', Q_7 являє собою -CH-.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою гідроген, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$ або $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою гідроген, $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$, $-(CH_2)_n-CN$ або $-(CH_2)_n-C\equiv C-R_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 вибирають з гідрогену, $-N(R_d)_2$, -CN або $-C\equiv C-R_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 вибирають з гідрогену, $-NH_2$, -CN або $-C\equiv CH$.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-NH_2$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-CN$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою -CN. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-C\equiv CH$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n$-HeAr. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_9 являє собою $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_d незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_d являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_d незалежно являє собою нижчий алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', q являє собою 0. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', q являє собою 1. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', q являє собою 2.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 0. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 1. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 2. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 3. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 4. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', n являє собою 5.

В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', HeAr являє собою 5- або 6-членну гетероарильну групу, що містить від одного до трьох кільцевих гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену.

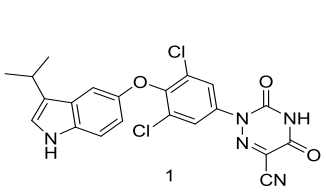
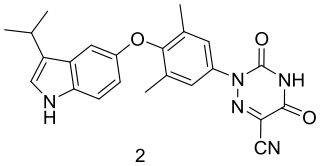
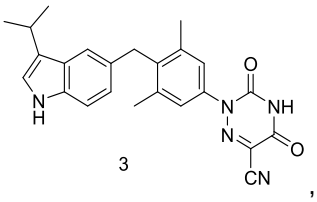
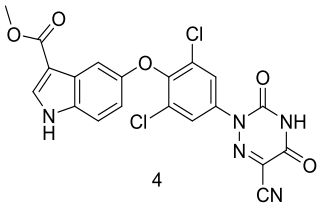
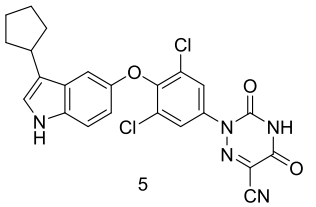
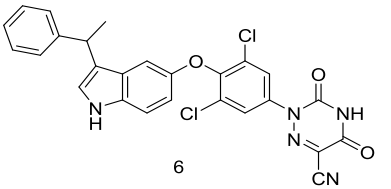
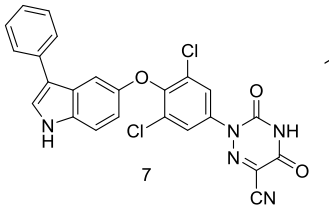
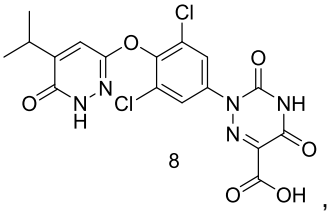
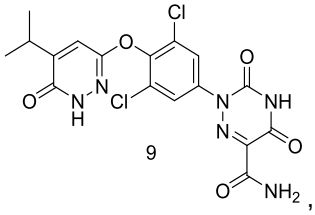
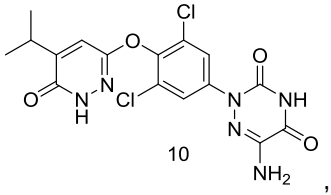
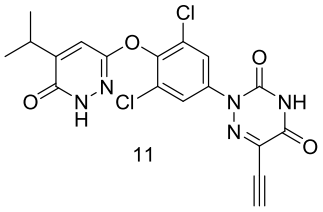
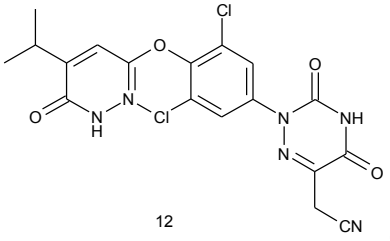
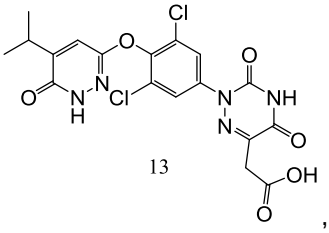
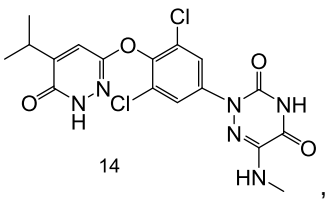
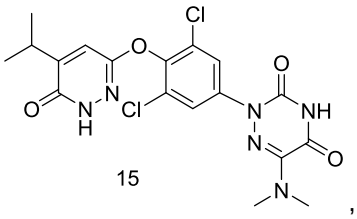
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{10} являє собою гідроген або $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{10} являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{10} являє собою $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл необов'язково заміщений від одного до п'яти замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, -CN, аміну, O-карбокси, C-карбокси, C-аміду, N-аміду, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} аралкокси, C_3-C_9 циклоалкілу, від 3- до 6-членну гетероциклоалкільну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, від п'яти- до десяти-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену, і C_6-C_{10} арил. В деяких

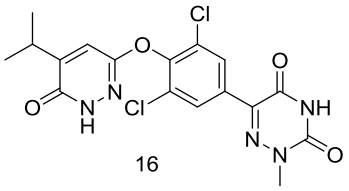
варіантах реалізації сполуки формули I', R_{10} являє собою $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', R_{10} являє собою гідроген, $-CHF_2$, $-CH_3$, або етил.

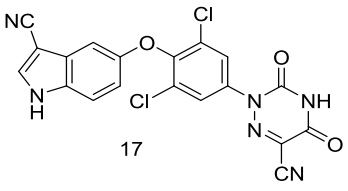
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_z-$; оксиген; сульфур; або $-NR_a-$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою зв'язок. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою $-(C(R_a)_2)_z-$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою $-CH_2-$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою оксиген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою сульфур. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', L_a являє собою $-NR_a-$. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_a являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_a незалежно являє собою нижчий алкіл. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл.

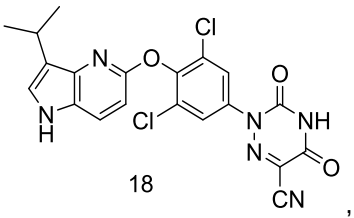
В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 0. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 1. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 2. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 3. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 4. В деяких варіантах реалізації сполуки формули I', z являє собою 5.

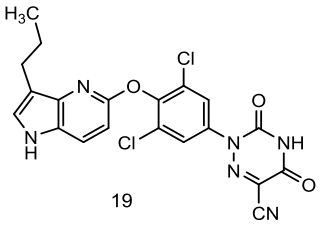
В іншому аспекті, в даному документі описано сполуку вибрану з групи, що складається з:

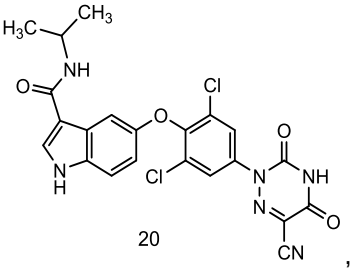

1,

2,

3,

4,

5,

6,

7,

8,

9,

10,

11,

12,

13,

14,

15,

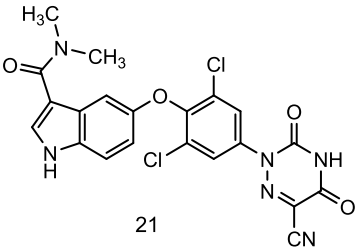

16

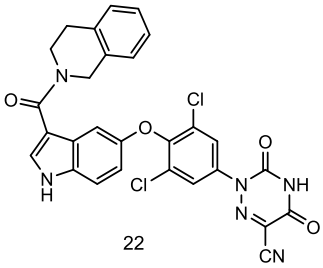

17

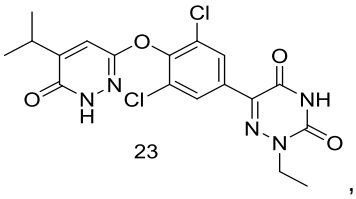

18

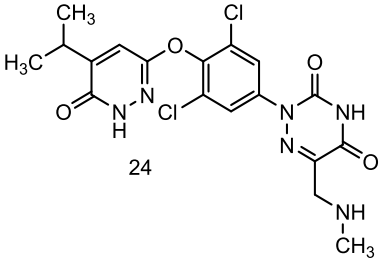

19

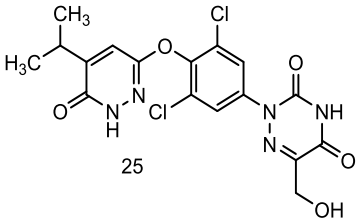

20

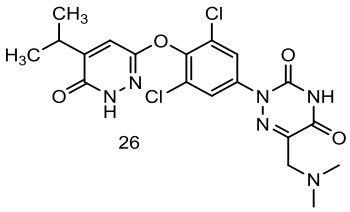

21

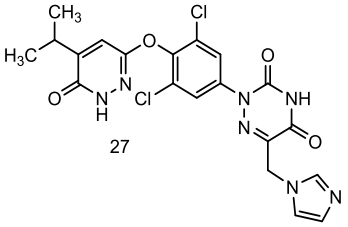

22

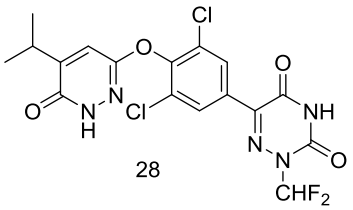

23

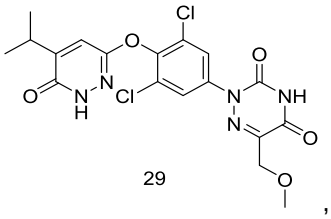

24

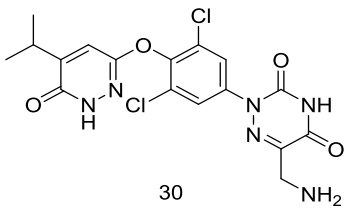

25

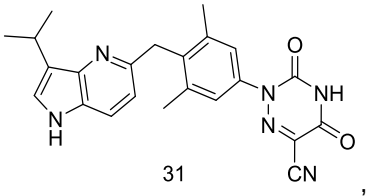

26

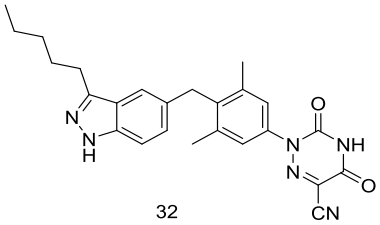

27

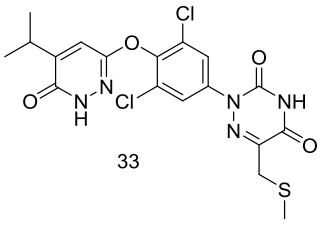

28

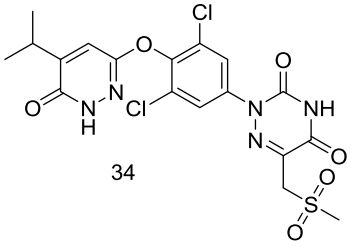

29

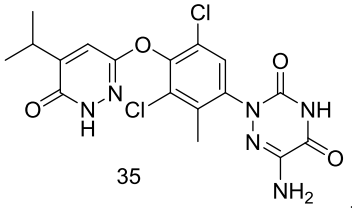

30

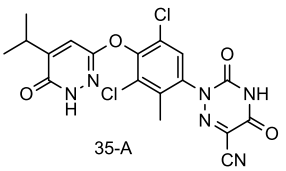

31

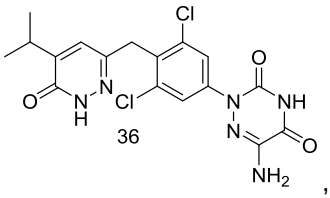

32

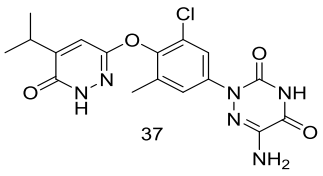

33

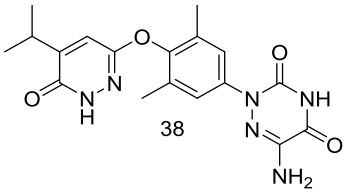

34

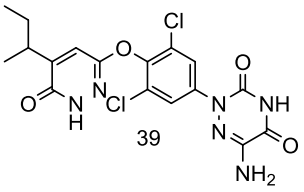

35

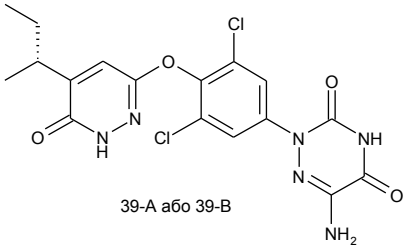

35-A

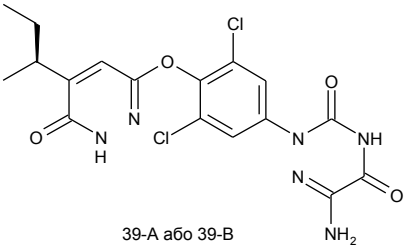

36

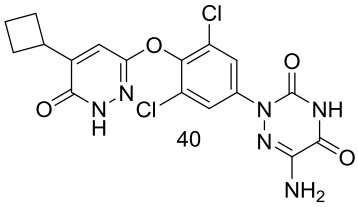

37

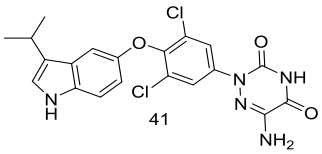

38

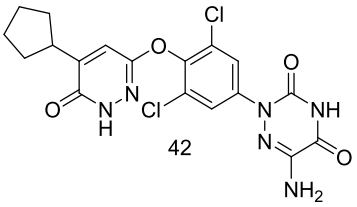

39

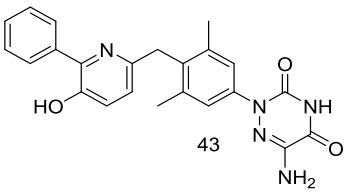

39-A або 39-B

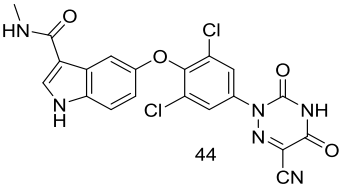

39-A або 39-B

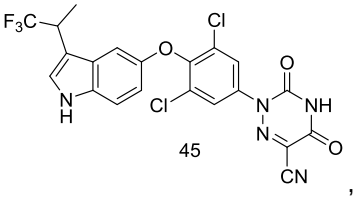

40

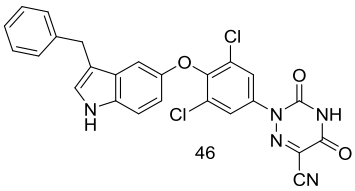

41

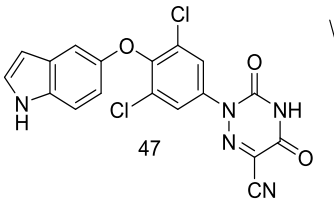

42

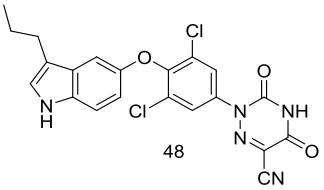

43

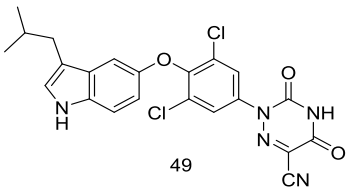

44

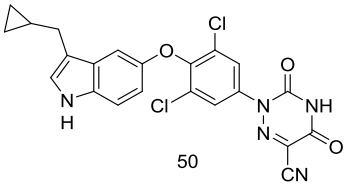

45

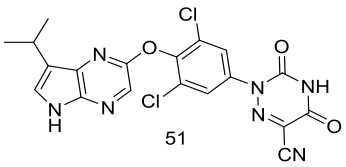

46

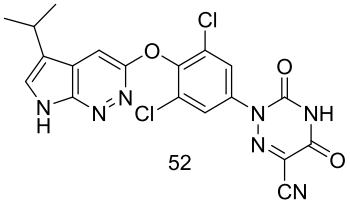

47

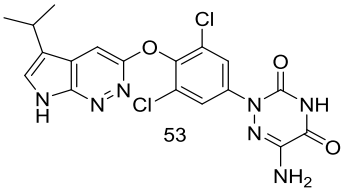

48

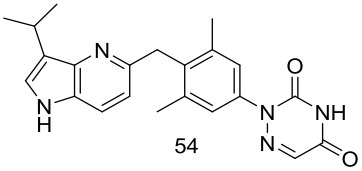

49

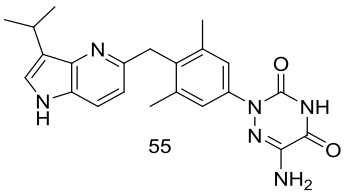

50

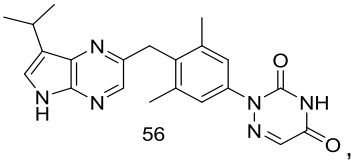

51

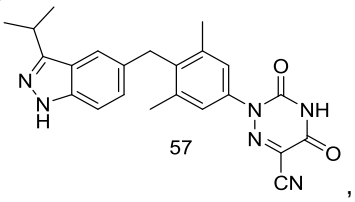

52

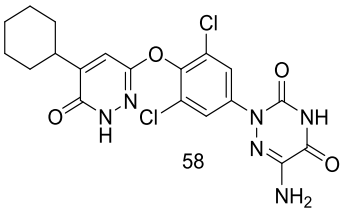

53

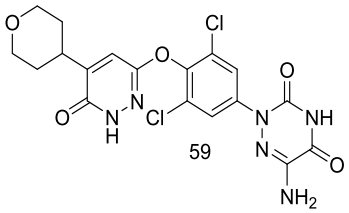

54

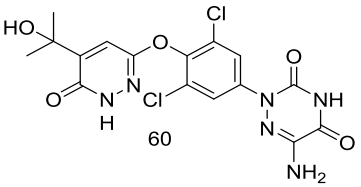

55

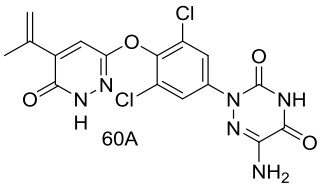

56

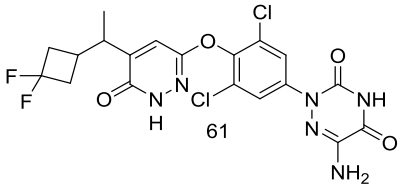

57

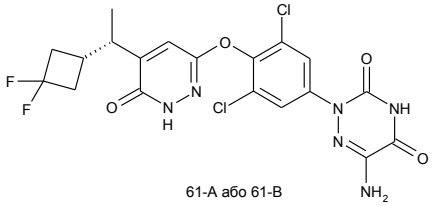

58

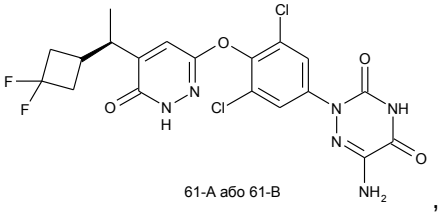

59

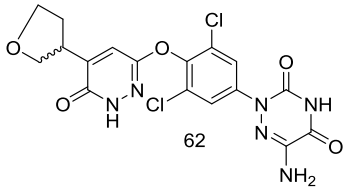

60

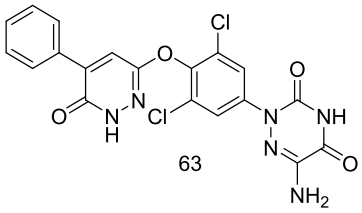

60A

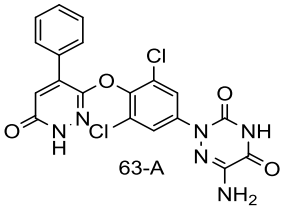

61

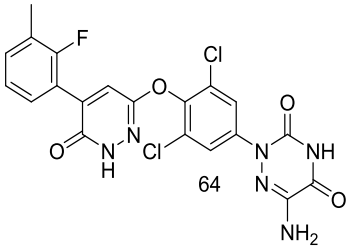

61-A або 61-B

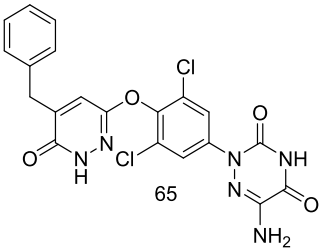

61-A або 61-B

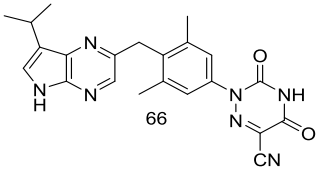

62

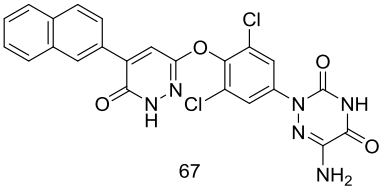

63

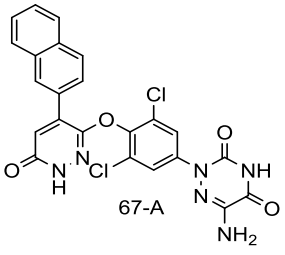

63-A

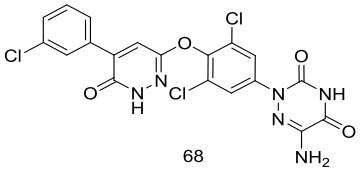

64

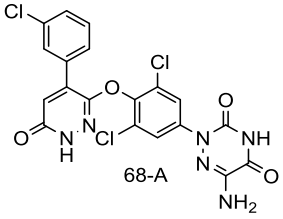

65

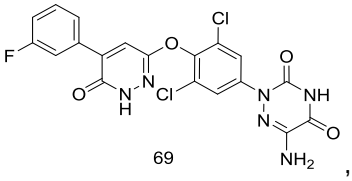

66

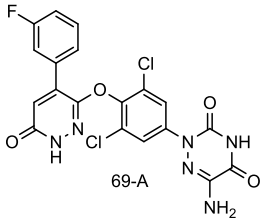

67

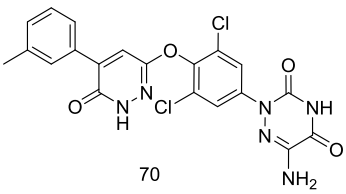

67-A

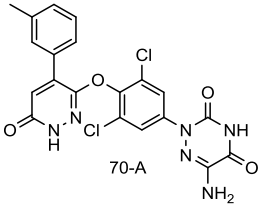

68

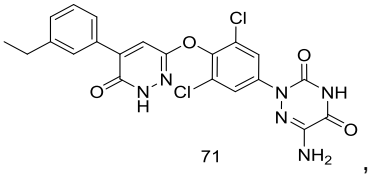

68-A

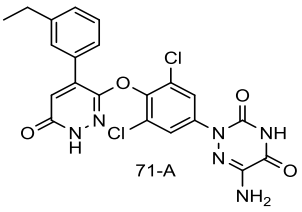

69

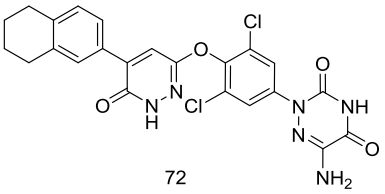

69-A

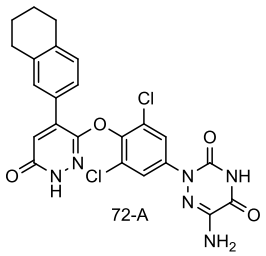

70

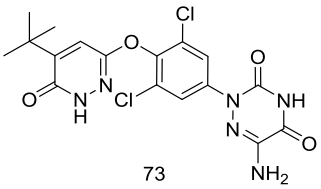

70-A

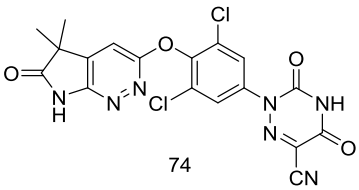

71

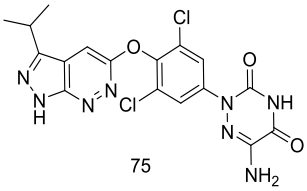

71-A

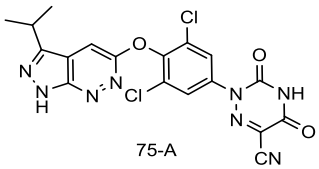

72

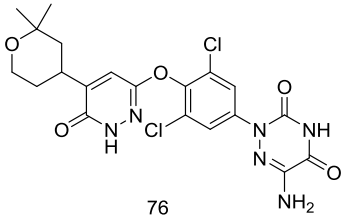

72-A

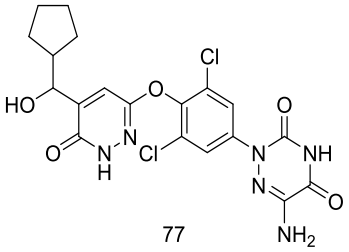

73

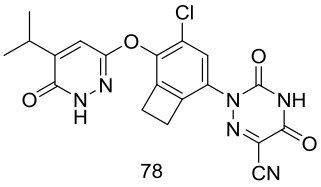

74

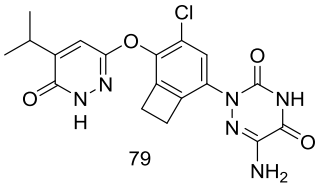

75

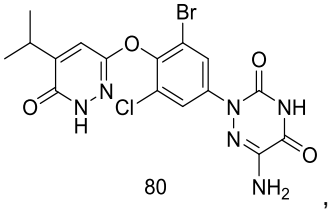

75-A

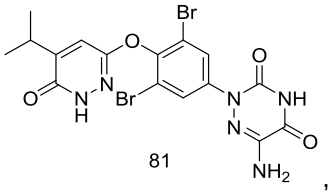

76

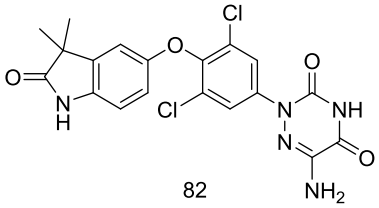

77

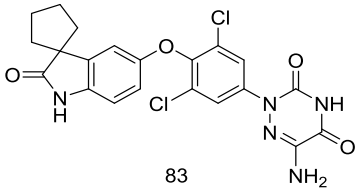

78

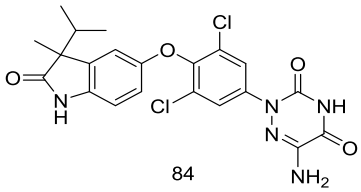

79

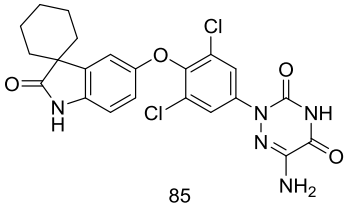

80

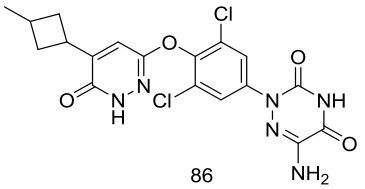

81

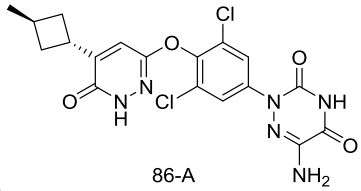

82

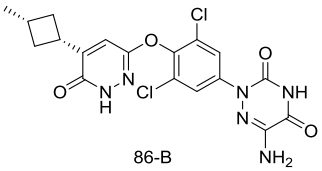

83

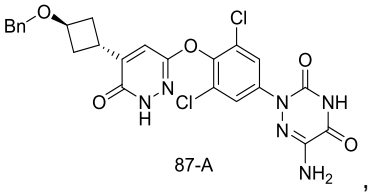

84

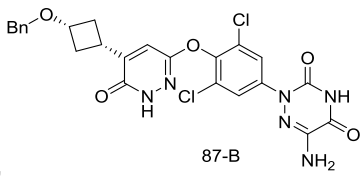

85

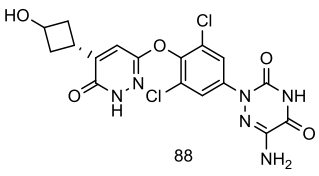

86

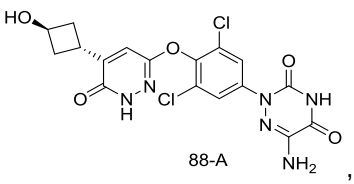

86-A

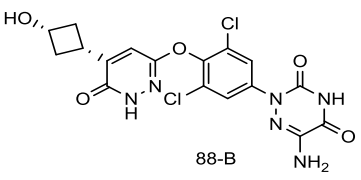

86-B

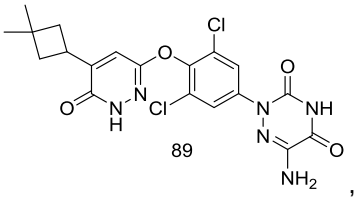

87-A

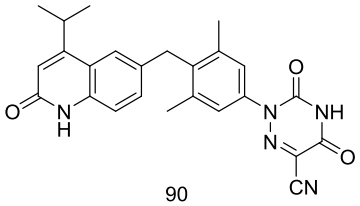

87-B

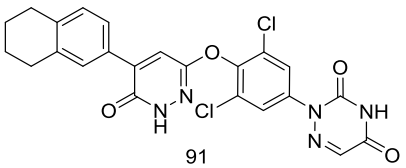

88

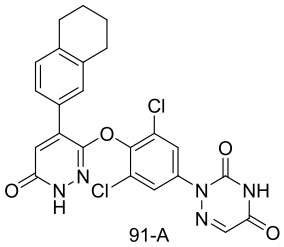

88-A ,

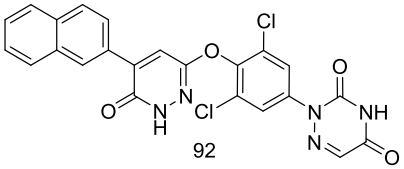

88-B ,

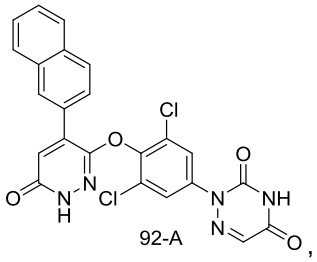

89 ,

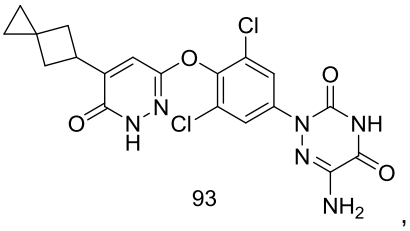

90 ,

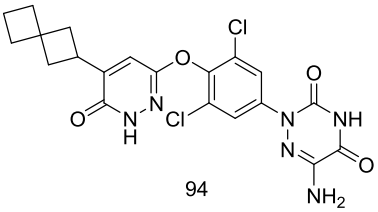

91 ,

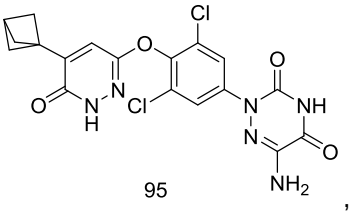

91-A

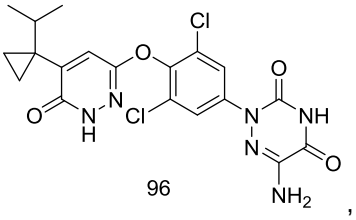

92 ,

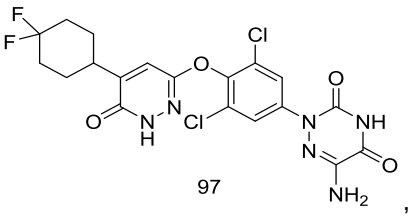

92-A ,

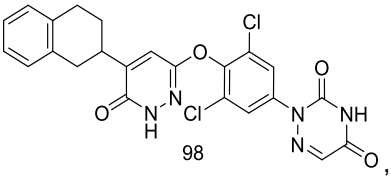

93 ,

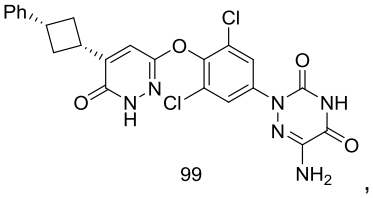

94 ,

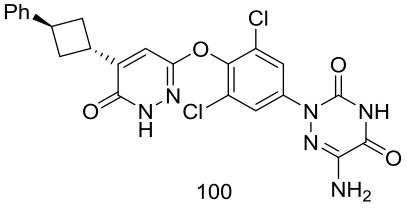

95 ,

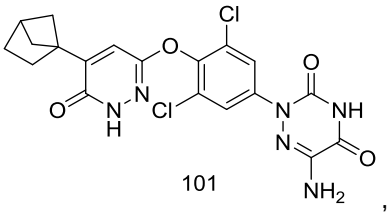

96 ,

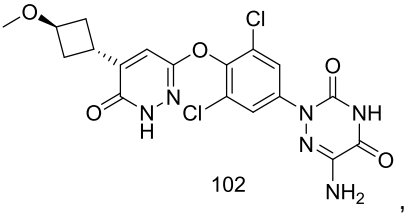

97 ,

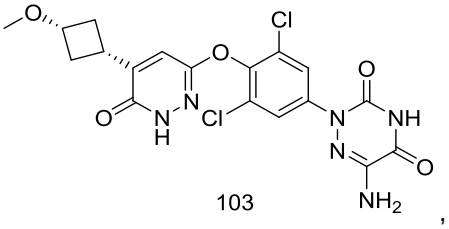

98 ,

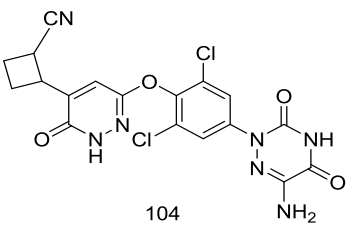

99 ,

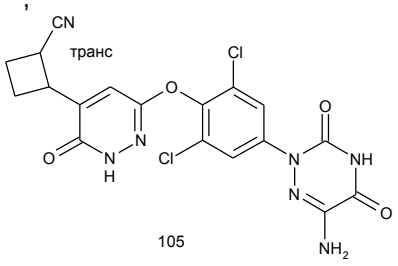

100 ,

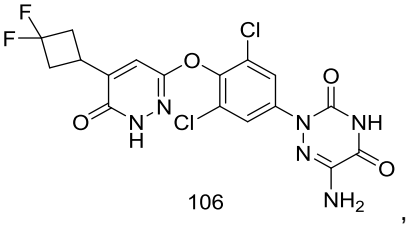

101 ,

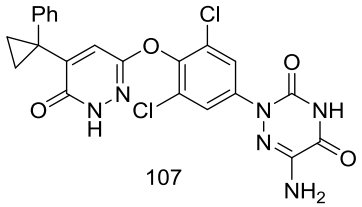

102 ,

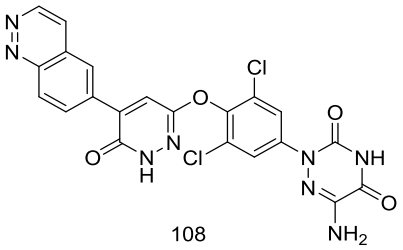

103 ,

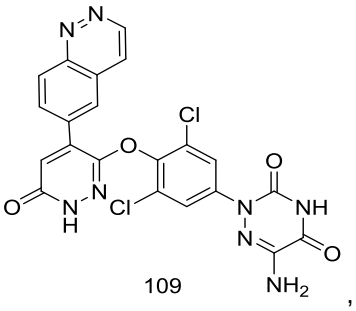

104 ,

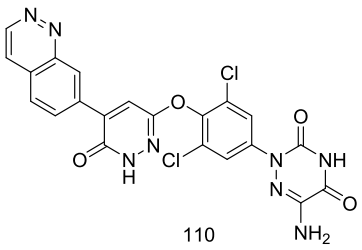

105 ,

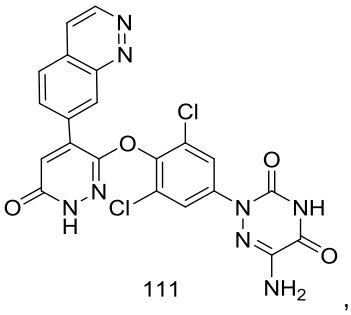

106 ,

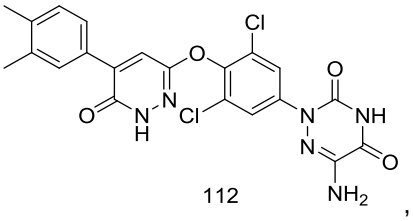

107 ,

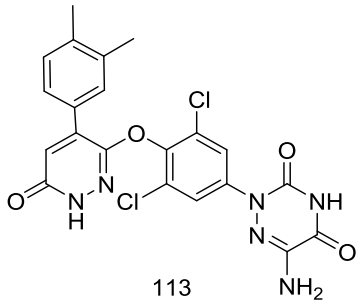

108 ,

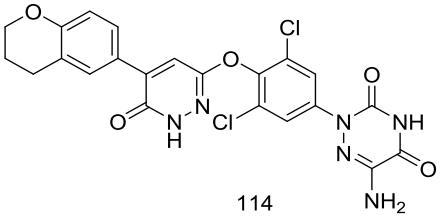

109 ,

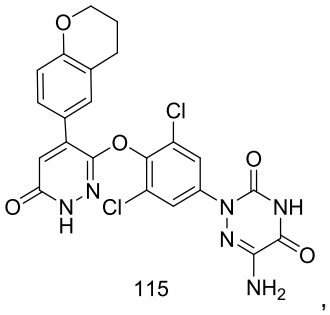

110 ,

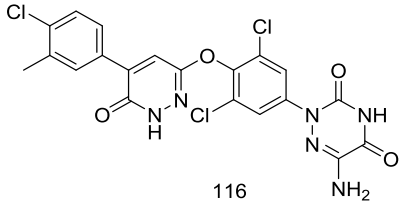

111 ,

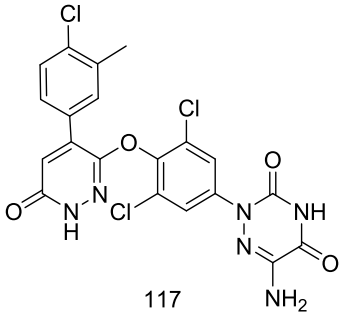

112 ,

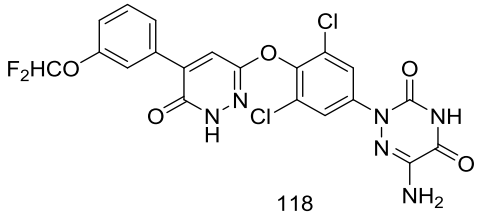

113 ,

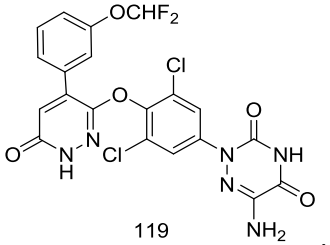

114 ,

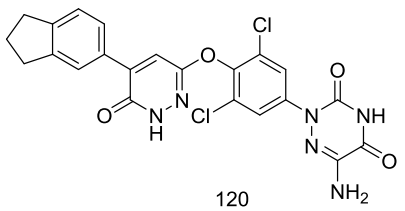

115 ,

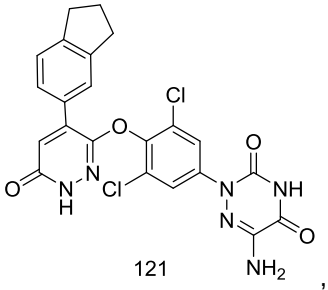

116 ,

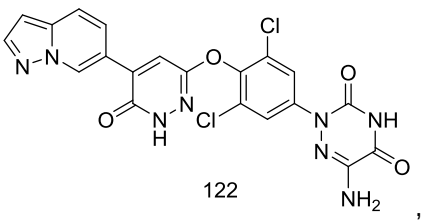

117 ,

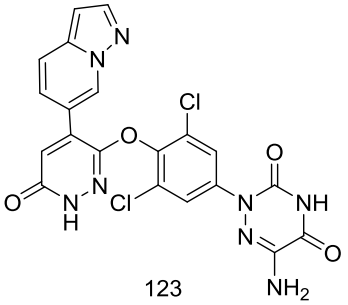

118 ,

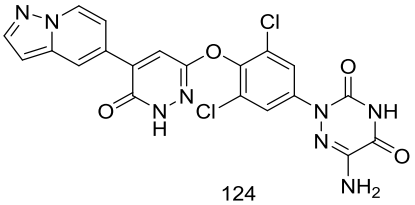

119 ,

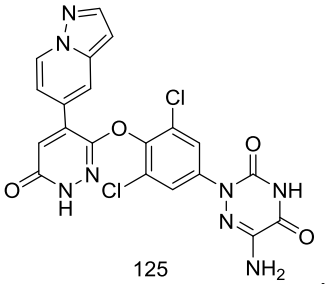

120 ,

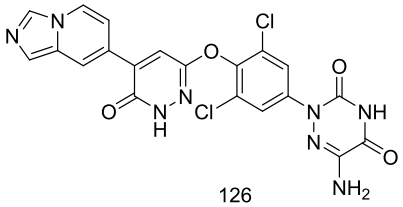

121 ,

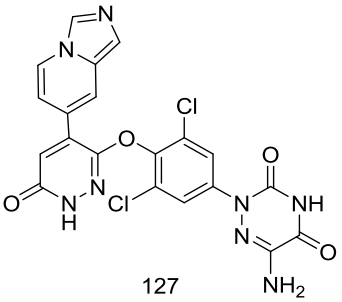

122 ,

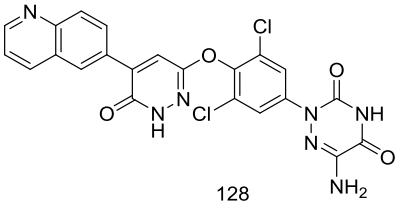

123 ,

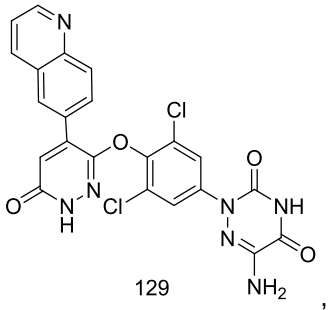

124 ,

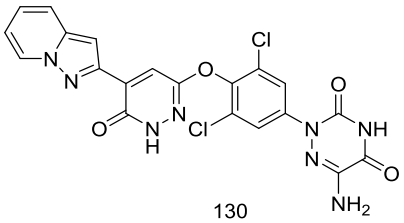

125 ,

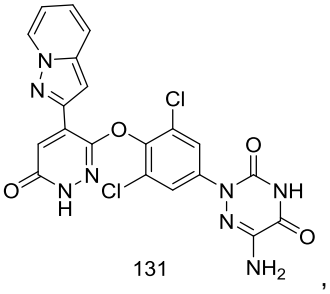

126 ,

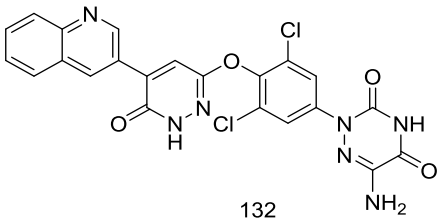

127 ,

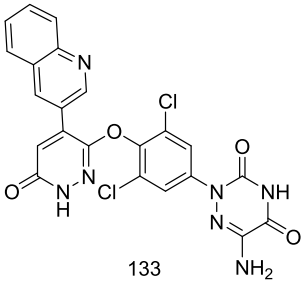

128 ,

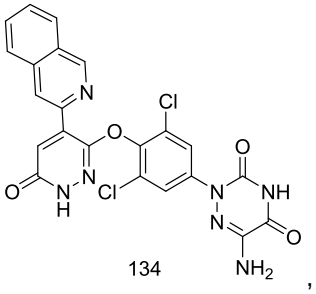

129 ,

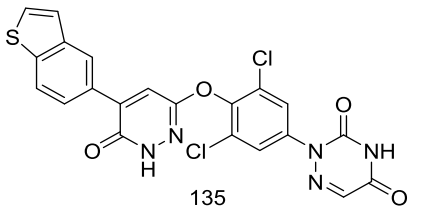

130 ,

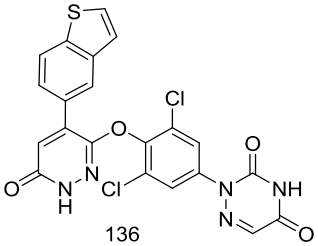

131 ,

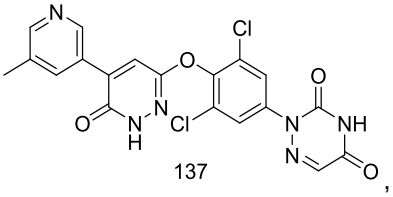

132 ,

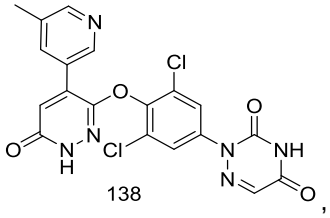

133 ,

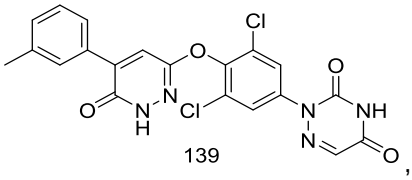

134 ,

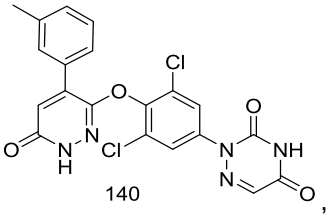

135 ,

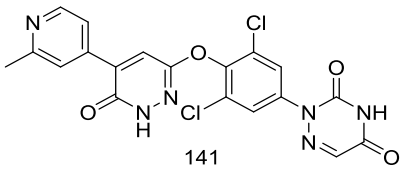

136 ,

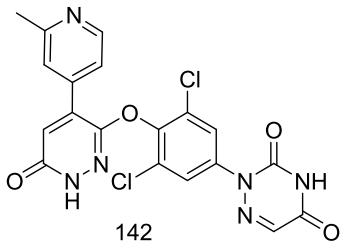

137 ,

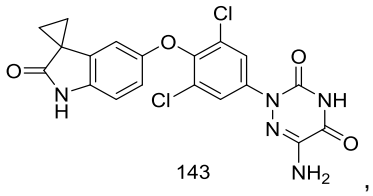

138 ,

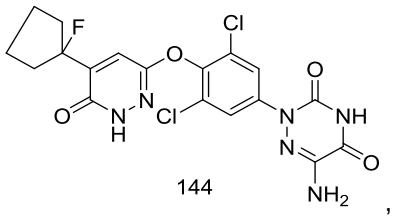

139 ,

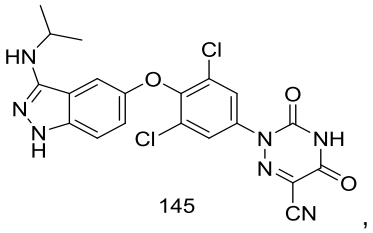

140 ,

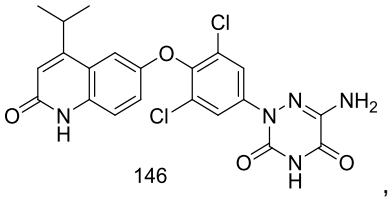

141,

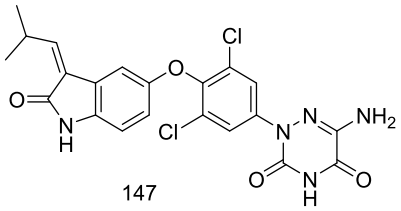

142,

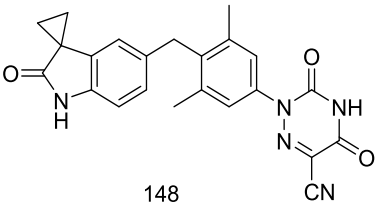

143,

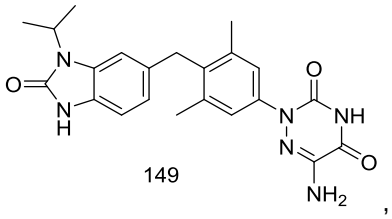

144,

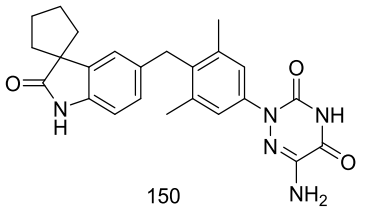

145,

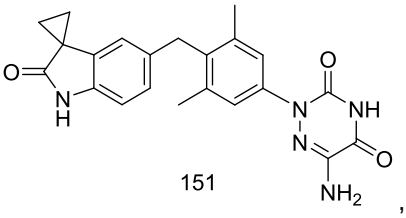

146,

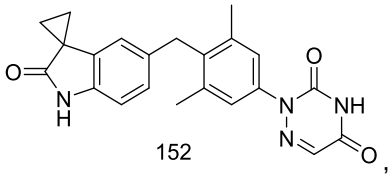

147,

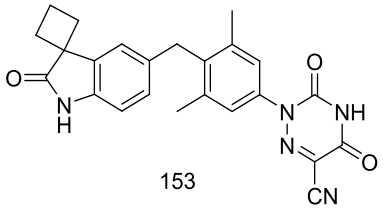

148,

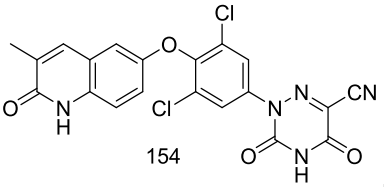

149,

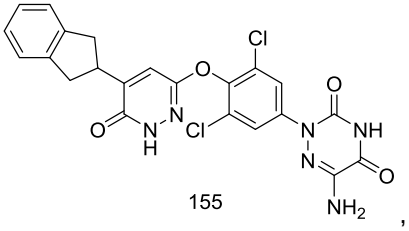

150,

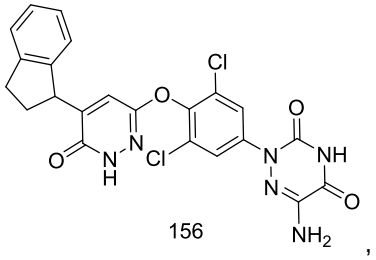

151,

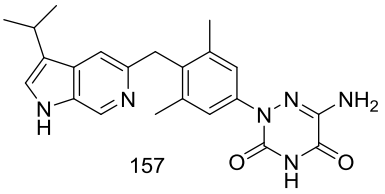

152,

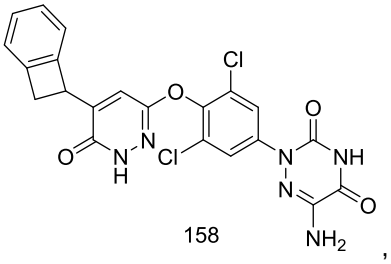

153,

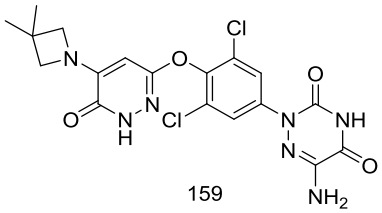

154,

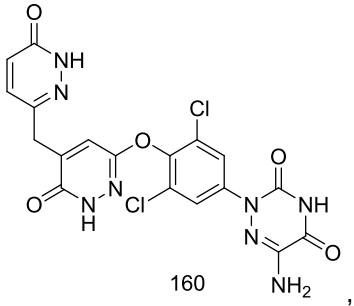

155,

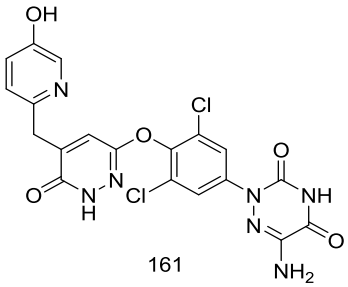

156,

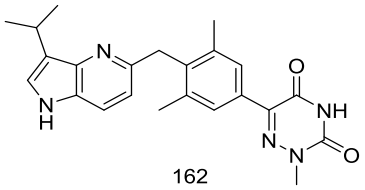

157,

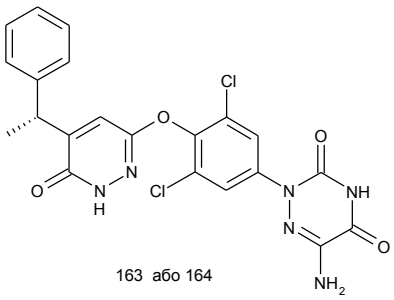

158,

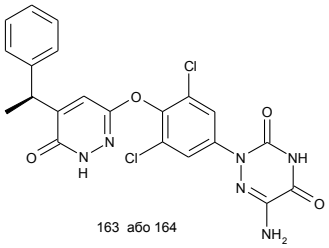

159 ,

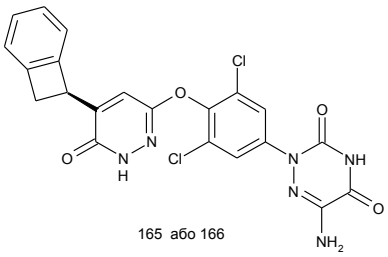

160 ,

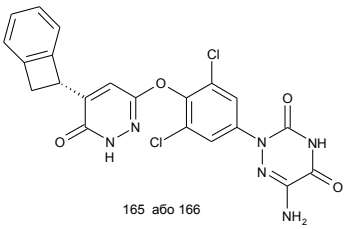

161 ,

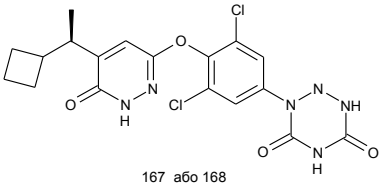

162 ,

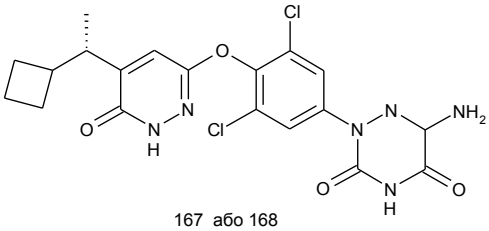

163 або 164 ,

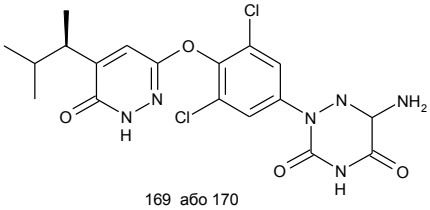

163 або 164 ,

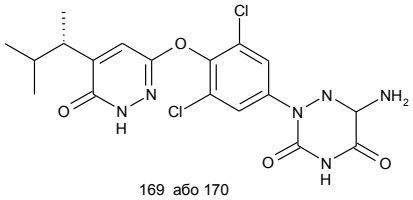

165 або 166 ,

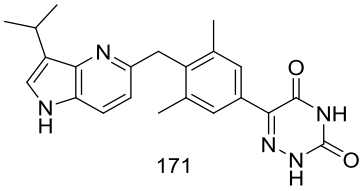

165 або 166 ,

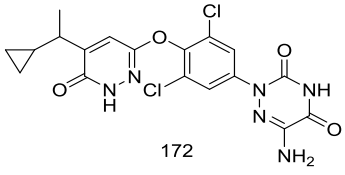

167 або 168 ,

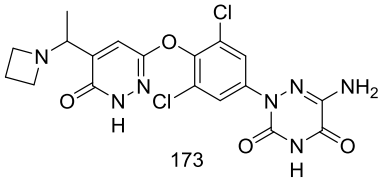

167 або 168 ,

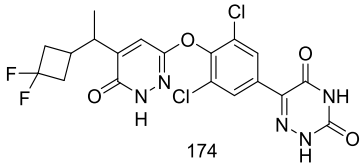

169 або 170 ,

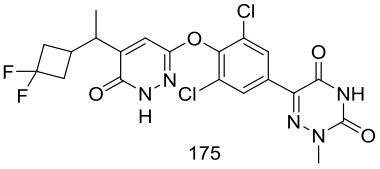

169 або 170 ,

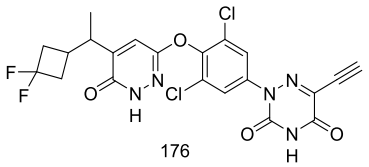

171 ,


172 ,


173 ,


174 ,


175 і



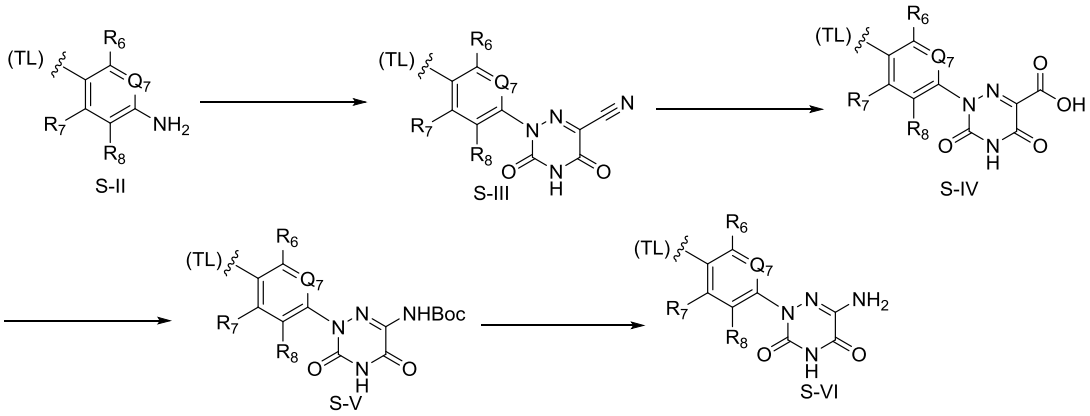
176

СИНТЕЗ СПОЛУК

Описані в даний час сполуки були синтезовані за допомогою загальних методик синтезу, викладених на схемах 1-10 нижче. Виконання кожної окремо проілюстрованої стадії належить до навичок звичайного спеціаліста в даній галузі техніки, який також знає, як модифікувати методики синтезу з наведених нижче схем, щоб синтезувати повний обсяг сполук, описаних у даному документі. Методика синтезу окремих сполук наведена нижче у розділі Приклади.

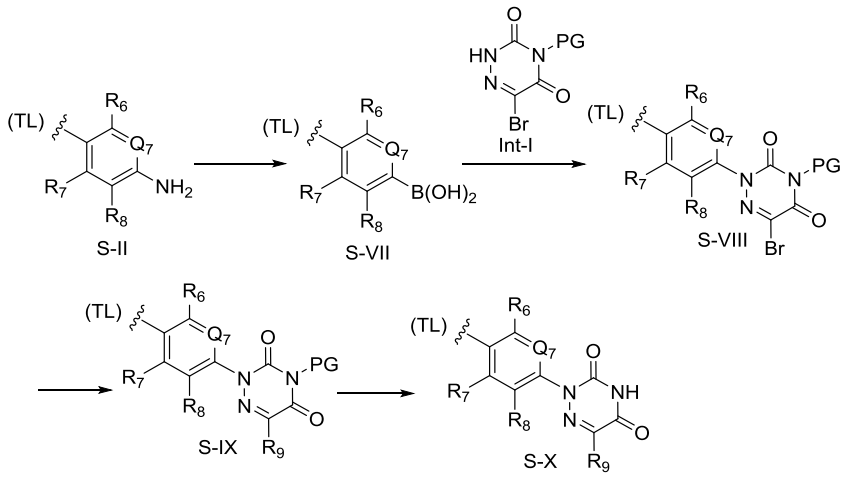
Як описано на схемі 1, ароматична аміносполука формули S-II трансформується у сполуку аза-урацилу формули S-III, спочатку шляхом утворення відповідної солі діазонію, а потім реакції з N-(2-ціаноацетил)-карбаматом і, нарешті, циклізації з одержанням сполуки формули S-III. Далі нітрил формули S-III гідролізується до сполуки карбонової кислоти Формули S-IV. Сполука формули S-IV потім реагує з дифенілфосфорилазидом (DPPA) з одержанням сполуки формули S-V. Нарешті, знімається захист сполуки формули S-V.

Схема 1



Як описано на схемі 2, ароматична аміносполука формули S-II може бути перетворена у сполуку боронової кислоти формули S-VII спочатку шляхом утворення солі діазонію, а потім реакції з тетрагідроксидибораном. Відповідна боронова кислота потім зв'язується з належним чином захищеною (захисною групою "PG") сполукою бром-азаурацилу формули Int-I. Одержану бромідну сполуку формули S-VIII далі перетворюють, або шляхом реакції заміщення, або шляхом реакцій, каталізованих перехідним металом, як показано у розділі Приклади нижче. Видалення захисної групи "PG" призводить до одержання сполуки формули S-X.

Схема 2



Синтез ароматичної аміносполуки формули S-XIV описаний на схемі 3. Сполука формули S-XI реагує зі сполукою формули S-XII ("X" являє собою галоген, подібний до F або Cl) з наступним захистом захисною групою "PG" з одержанням сполуки формули S-XIII. Відновлення нітрофункціональних сполук формули S-XIII призводить до одержання ароматичної аміносполуки формули S-XIV.

Схема 3

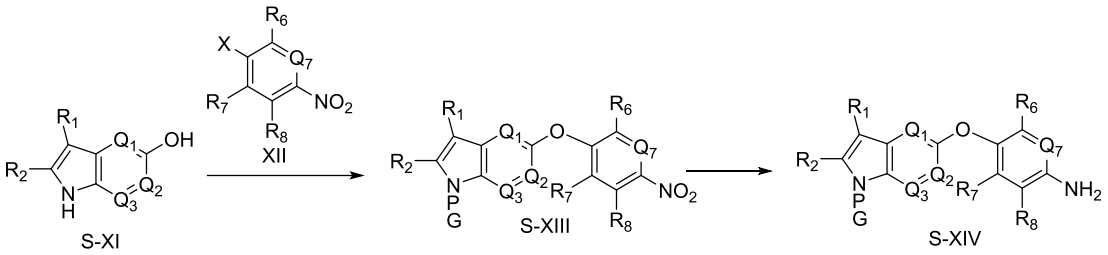
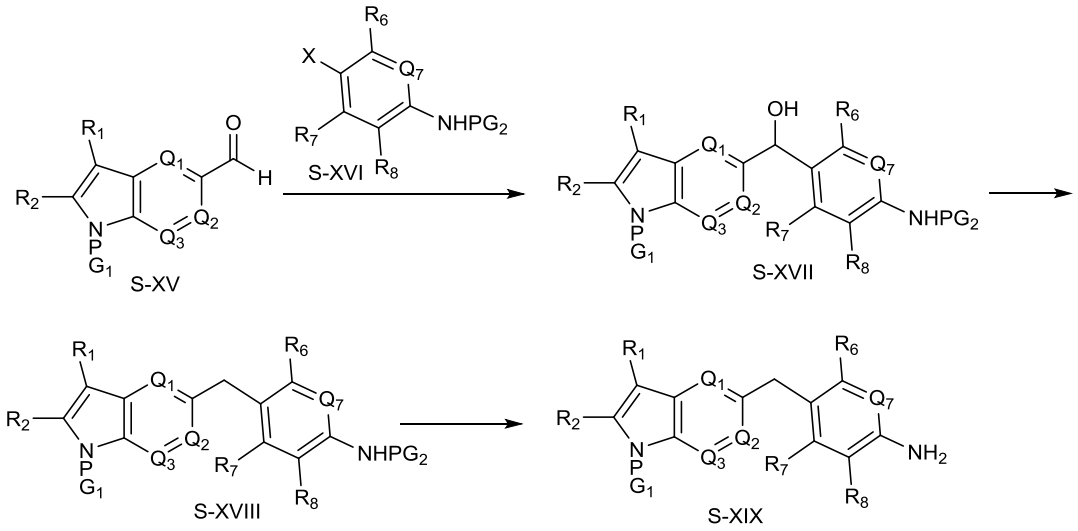


Схема 4 описує синтез сполуки формули S-XIX. За реакцією трансметалування сполуки формули S-XVI ("X" у структурі являє собою галоген, наприклад, Br або I) йде додавання до альдегіду загальної формули S-XV з одержанням сполуки спирту формули S-XVII, яка потім відновлюється до сполуки формули S-XVIII. Зняття захисту PG2 сполуки формули S-XVIII призводить до одержання сполуки формули S-XIX.

Схема 4



Як описано на схемі 5, сполуку формули S-XX одержують шляхом конденсації сполуки формули S-VII з бромідною сполукою формули Int-II.

Схема 5

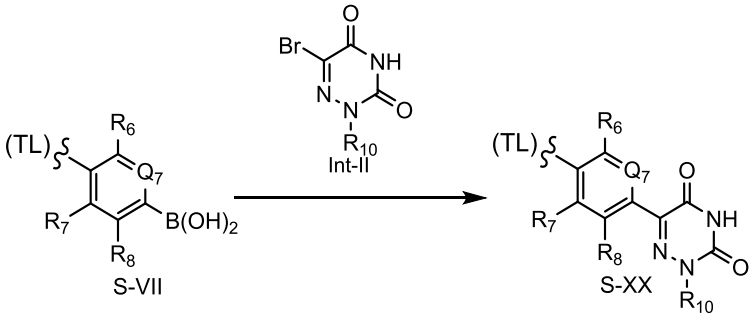


Схема 6а зображує альтернативний синтез сполук загальної формули S-XIX. Сполука формули S-XXI (де структура являє собою галоген, наприклад, Cl, Br або I) конденсується з

сполукою формули S-XXII у з'єднанні типу Сузукі з одержанням сполуки формули S-XXIII. Захисну групу PG_3, наприклад бензильний фрагмент, можна потім видалити з одержанням сполуки формули S-XXIV. Одержану фенольну функціональність можна потім замінити трифлатною групою с одержанням сполуку загальної формули S-XXV. Групу -OTf можна потім замінити на фрагмент $-NH_2$ за допомогою реакції, каталізованої перехідним металом, такої як конденсація Бухвальда, наприклад, з трет-бутилкарбаматом або бензофенонімін, з подальшим зняттям захисту з одержанням сполуки загальної формули S-XIX. Спосіб, описаний на схемі 6a, також може застосовуватися, коли в якості вихідного матеріалу замість S-XXI використовується галогенід індазолу. Альтернативно, галогенід індазолу може зазнати обміну літій-галоген. Одержані ариллітієві сполуки можуть реагувати з альдегідом типу S-XXVIII з утворенням сполук формули S-XXIX. Подальші розробки структур формули S-XXIX описані на схемі 7.

Схема 6a

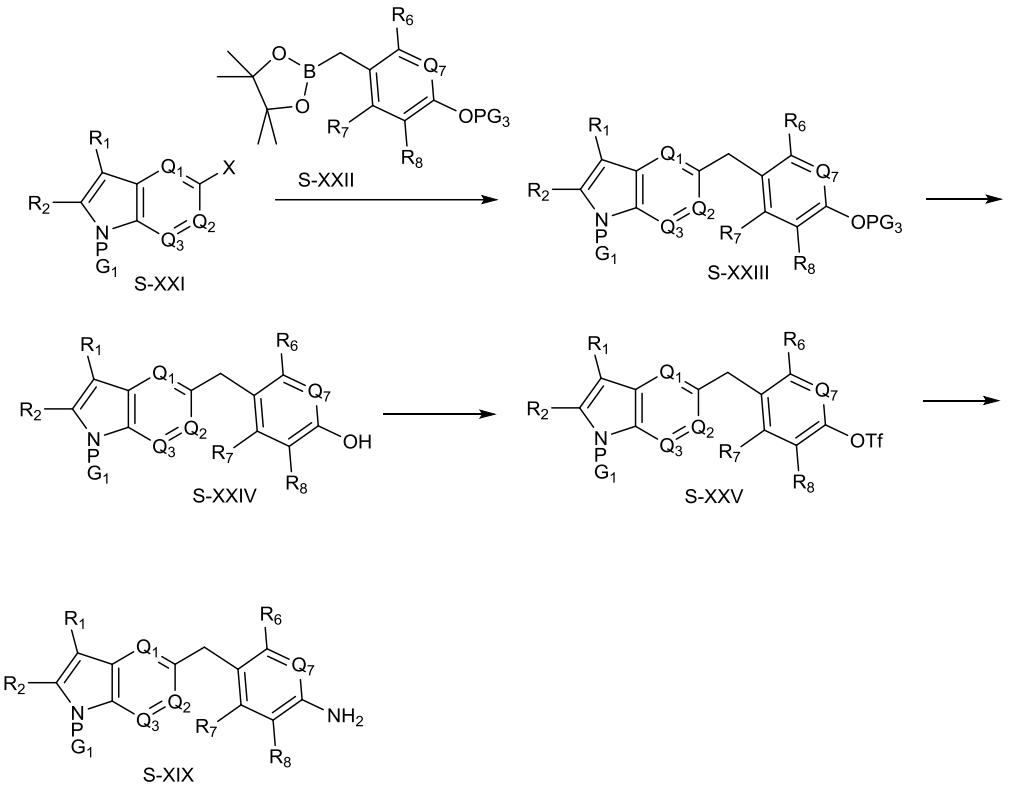


Схема 6b зображує синтез сполуки формули S-XXII із сполуки формули S-XXVI у реакції Сузукі з 4,4,5,5-тетраметил-2-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил]-1,3,2-діоксабороланом.

Схема 6b

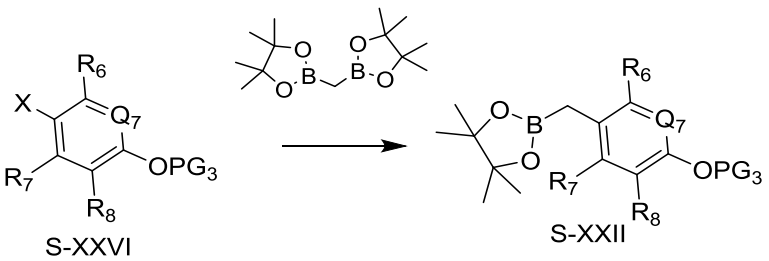


Схема 7 описує синтез сполуки формули S-XXXI. За реакцією трансметалування сполуки формули S-XXVII ("X" у структурі являє собою галоген, наприклад, Br або I) йде додавання до альдегіду загальної формули S-XXVIII з одержанням сполуки спирту формули S-XXIX, яка потім відновлюється до сполуки формули S-XXX. Зняття захисту PG2 сполуки формули S-XXX призводить до одержання сполуки формули S-XXXI.

Схема 7

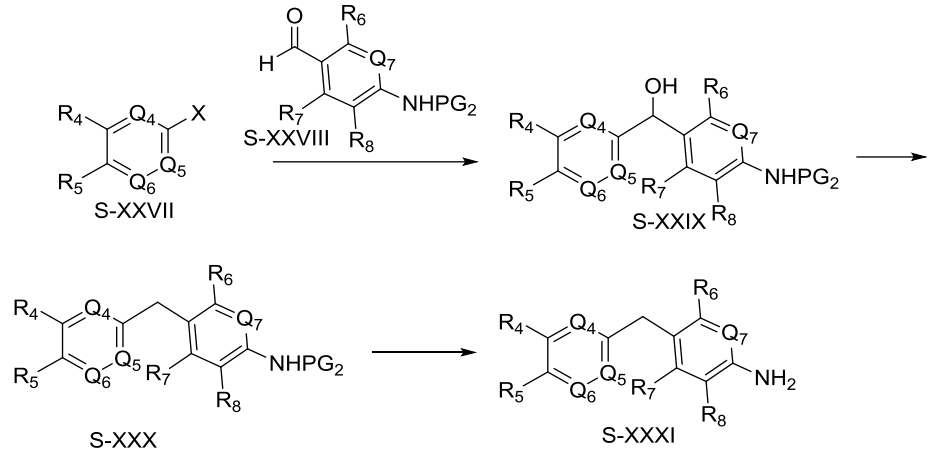
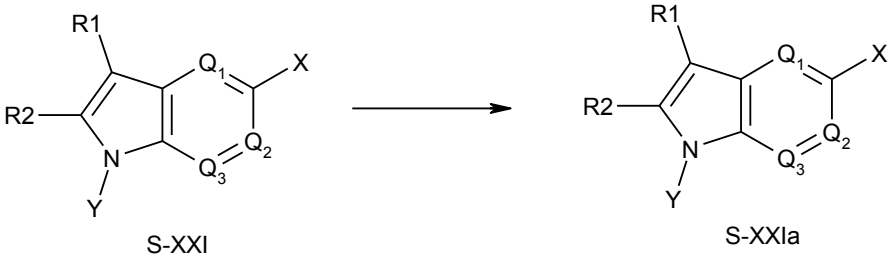


Схема 8 описує загальний синтез сполук формули S-XXI та їх продуктів. Коли R_1, наприклад, являє собою гідроген, і Y являє собою гідроген, тоді R_1 може бути перетворений у відповідну ацильну групу за допомогою хлорангідриду та кислоти Льюїса (наприклад, $InBr_3$) у неполярному апротонному розчиннику (наприклад, дихлоретан). Новостворена кетонова група може бути частково відновлена до спирту або повністю відновлена до відповідного алкану. Подальші перетворення кетонової групи очевидні для фахівців у даній галузі техніки. У другому прикладі, де R_1 являє собою гідроген, і Y являє собою відповідну захисну групу (наприклад, тозил), тоді R_1 може бути перетворений в йодид за допомогою йодуючого агента (наприклад, NIS) за допомогою наявних літературних методик.

Схема 8



R1=ацил, заміщений алкіл, галоген

Схема 9 описує загальний синтез сполук формули S-XXXIII. 4-бром-6-хлорпіридазин-3-амін може бути перетворений у відповідний 4-арил-6-хлорпіридазин-3-амін (S-XXXII), використовуючи, наприклад, $ArB(OH)_2$ (наприклад, фенілборонова кислота) та паладієвий каталізатор (наприклад, $PdCl_2(PPh_3)_2$) в типових умовах Сузукі-Міяура. Подальше перетворення аміногрупи в Cl за типових умов реакції Зандмеєра (наприклад, $CuCl_2$, трет-Bu-ONO, ацетонітрил, нагрівання) дає сполуки типу S-XXXIII.

Схема 9

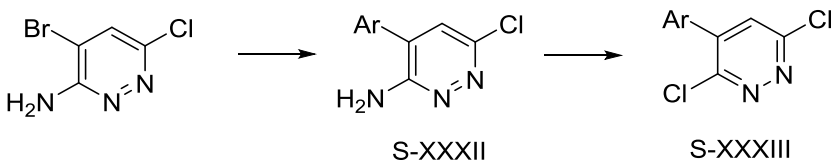
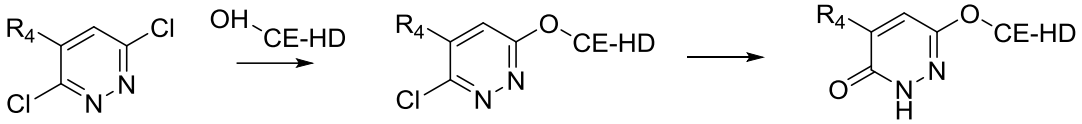


Схема 10 описує загальний синтез сполук формули S-XXXVI. Сполуки формули S-XXXIV можуть бути конденсовані з фенолом HO-CE-HD під час реакції конденсації, опосередкованої Cu(I), у DMSO з основою (наприклад, K_2CO_3) при підвищеній температурі з одержанням

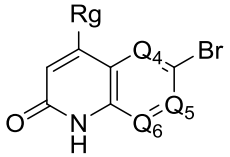
проміжних продуктів типу S-XXXV. Подальший гідроліз хлоропіридазину за допомогою оцтової кислоти та ацетатної солі (наприклад, NaOAc) дає продукти формули S-XXXVI, де можна виділити бажаний регіоізомер. У контексті схеми 10 група HD може містити загальну захисну групу, яку можна розщепити на стадії проміжних продуктів S-XXXV або в кінці синтезу з одержанням сполук формули S-XXXVI.

Схема 10



S-XXXIV S-XXXV S-XXXVI

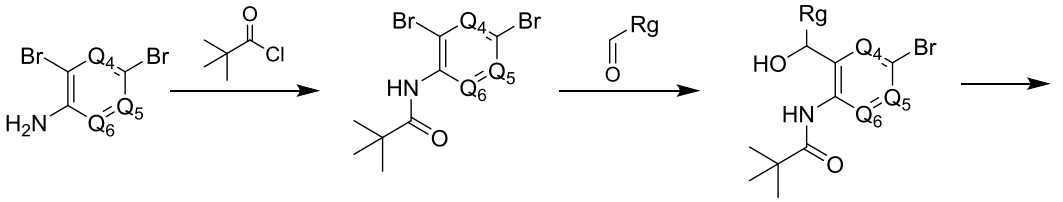
Синтез сполук формули S-XXXVII можна проводити за допомогою літературних методик. Наприклад, алкініловий естер можна з'єднати із захищеним аніліном за допомогою каталізатора Ru за умов, описаних в Org. Lett. 2014, 16, 3568−3571 з одержанням 6-бромхінолонів. Альтернативно, сполуки формули S-XXXVII можуть бути утворені іншими методиками, описаними в літературі, включаючи, без обмеження, наступні приклади: (a) Kadnikov, D. V.; et al. J. Org. Chem. 2004, 69, 6772. (b) Manley, P. J.; et al. Org. Lett. 2004, 6, 2433. (c) Jia, C.; Piao, D.; et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 7516. (d) Inamoto, K.; et al. J. Org. Chem. 2010, 75, 3900. (e) Ferguson, J.; et al. Org. Lett. 2013, 15, 1998. (f) Fan, H; Org. Lett. 2018, 20, 7929−7932.



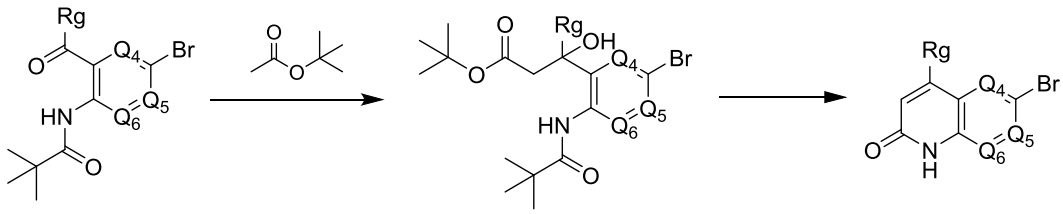
S-XXXVII

Альтернативно, на схемі 11 зображено синтез сполук формули S-XXXVII, які можна одержати, починаючи з дигалогенізованого амінарилу (S-XXXVII-a). Потім амін захищають (наприклад, триметилацетамідом), одержуючи амідний проміжний продукт (S-XXXVII-b). За сильно основних умов (наприклад, н-buLi, THF) S-XXXVII-b реагує з альдегідом, що містить бажане заміщення Rg, з одержанням спиртового продукту S-XXXVI-c, який окиснюється (за допомогою звичайного окиснювача; наприклад, реагенту Десса-Мартіна) на наступній стадії, з одержанням кетону S-XXXVII-d. Кетон реагує за реакцією альдольного типу із захищеним естером (наприклад, трет-бутилом) з одержанням проміжного S-XXXVII-e. На кінцевій стадії може відбутися внутрішньомолекулярна циклізація з одержанням сполуки формули S-XXXVII.

Схема 11

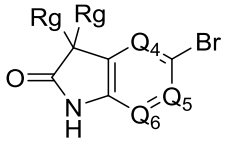


XXXVII-a **XXXVII-b** **XXXVII-c**



XXXVII-d **XXXVII-e** **XXXVII**

Включення сполук формули S-XXXVII для утворення кінцевих продуктів може відбуватися за допомогою аналогічних способів, описаних на Схемах 6a та 6b.

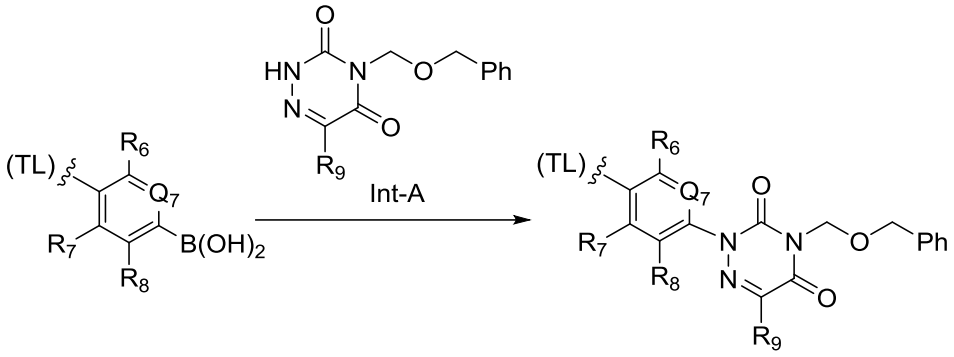


S-XXXVIII

Існує кілька способів доступу до сполук формули XXXVIII, які включають, без обмеження, способи, наведені в наступних посиланнях або на які посилаються в даному документі: (a) Hajra, S; et al. Org. Lett. 2018, 20, 4540−4544. (b) Zaytsev, S. et al. Journal of Organic Chemistry (2018), 83(15), 8695-8709. (c) Wu, C; et al. Organic Letters (2014), 16(7), 1960-1963. (d) Ye, N; et al. ACS Infect Dis. 2016, 2(6), 382-392. Включення сполук формули S-XXXVIII до утворення кінцевих продуктів може відбуватися за допомогою аналогічних способів, описаних у схемах 6a та 6b.

Як описано на схемі 12, сполуку формули S-XXXIX одержують шляхом конденсації сполуки формули S-VII з азаурациловою сполукою формули Int-A. Потім можна зняти захист із бензилоксиметилацеталю за допомогою різноманітних способів, описаних у літературі.

Схема 12



S-VII

S-XXXIX

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

В іншому аспекті, в даному документі описані фармацевтичні композиції, що містять, по суті, або складаються з сполуки, як описано в даному документі, і принаймні однієї фармацевтично прийнятної допоміжної речовини.

В іншому аспекті, в даному документі описані фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I, як описано в даному документі, і фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжну речовину або носій. У деяких варіантах реалізації, в даному документі описані фармацевтичні композиції, що містять, по суті, або складаються з сполуки формули I, як описано в даному документі, і принаймні одного фармацевтично прийнятного розріджувача, допоміжної речовини або носія.

В іншому аспекті, в даному документі описані фармацевтичні композиції, що містять, по суті, або складаються з сполуки формули I', як описано в даному документі, і принаймні однієї фармацевтично прийнятної допоміжної речовини.

Фармацевтична композиція, описана в даному документі, може містити фармацевтично прийнятний носій, такий як розріджувачі, дезінтегранти, підсолоджувачі, ковзні речовини або ароматизатори, і може бути сформований у пероральну дозовану форму, таку як таблетки, капсули, порошки, гранули, суспензії, емульсії, або сиропи; або парентеральну дозовану форму, таку як рідини для зовнішнього застосування, суспензії для зовнішнього застосування, емульсії для зовнішнього застосування, гелі (мазі або подібні), інгаляційні засоби, розпилювачі, ін'єкції тощо. Зазначені дозовані форми можуть бути виготовлені у різних формах, наприклад, дозована форма для одноразового або багаторазового введення.

Фармацевтична композиція, описана в даному документі, може включати допоміжні речовини, такі як лактоза, кукурудзяний крохмаль або подібні, ковзні речовини, такі як стеарат

магнію тощо, емульгатори, суспендуючі агенти, стабілізатори та ізотонічні агенти тощо. За бажанням, можуть бути додані підсолоджувач і/або ароматизатор. Зразкові допоміжні речовини включають, без обмеження, поліетиленгліколь (PEG), гідрогенізовану касторову олію (HCO), кремофори, вуглеводи, крохмалі (наприклад, кукурудзяний крохмаль), неорганічні солі, антимікробні агенти, антиоксиданти, зв'язувачі/наповнювачі, поверхнево-активні речовини, змащуючі речовини (наприклад, стеарат кальцію або магнію), ковзні речовини, такі як тальк, дезінтегратори, розріджувачі, буфери, кислоти, основи, плівкові покриття, їх комбінації тощо.

Специфічні вуглеводневі допоміжні речовини включають, наприклад: моносахариди, такі як фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-маноза, сорбоза тощо; дисахариди, такі як лактоза, сахароза, трегалоза, целобіоза тощо; полісахариди, такі як рафіноза, мелезітоза, мальтодекстрини, декстрани, крохмалі тощо; і альдитоли, такі як манітол, ксилітол, мальтитол, лактитол, ксилітол, сорбітол (глюцитол), піранозилсорбітол, міоінозитол тощо.

Неорганічні солі або буфери включають, без обмеження, лимонну кислоту, хлорид натрію, хлорид калію, сульфат натрію, нітрат калію, одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та їх комбінації.

Відповідні антиоксиданти для використання у даному описі включають, наприклад, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуен, гіпофосфорну кислоту, монотіогліцерин, пропілгалат, бісульфіт натрію, формальдегід сульфоксилат натрію, метабісульфіт натрію та їх комбінації.

Додаткові приклади допоміжних речовин включають поверхнево-активні речовини, такі як полісорбати, наприклад, "Tween 20" та "Tween 80", і плюроніки, такі як F68 і F88 (обидва з яких доступні від BASF, Mount Olive, NJ), естери сорбітану, ліпіди (наприклад, фосфоліпіди, такі як лецитин та інші фосфатидилхоліни, та фосфатидилетаноламіни), жирні кислоти та жирні естери, стероїди, такі як холестерин, і хелатуючі агенти, такі як EDTA, цинк та інші подібні катіони.

Крім того, композиція, описана в даному документі, може необов'язково включати одну або кілька кислот або основ. Необмежуючі приклади кислот, які можуть бути використані, включають кислоти, вибрані з групи, що складається з гідрохлоридної кислоти, оцтової кислоти, фосфорної кислоти, лимонної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, мурашиної кислоти, трихлороцтової кислоти, нітратної кислоти, хлорної кислоти, фосфорної кислоти, сульфатної кислоти, фумарової кислоти, і їх комбінації. Необмежуючі приклади відповідних основ включають основи, вибрані з групи, що складається з гідроксиду натрію, ацетату натрію, гідроксиду амонію, гідроксиду калію, ацетату амонію, ацетату калію, фосфату натрію, фосфату калію, цитрату натрію, форміату натрію, сульфату натрію, сульфату калію, фумерату калію, і їх комбінації.

Кількість будь-якої окремої допоміжної речовини у композиції буде змінюватися залежно від ролі допоміжної речовини, вимог до дозування компонентів активної речовини та особливих потреб композиції. Однак, як правило, допоміжна речовина буде присутня у композиції в кількості від близько 1 % до близько 99 % по масі, переважно від близько 5 % до близько 98 % по масі, більш переважно від близько 15 % до близько 95 % по масі допоміжної речовини. Загалом, кількість допоміжної речовини, присутньої у композиції опису вибирається з наступного: принаймні близько 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або навіть 95 % по масі.

Описані в даному документі фармацевтичні композиції можуть бути введені пацієнту людині самі по собі або у фармацевтичних композиціях, де їх змішують з іншими активними інгредієнтами, як у комбінованій терапії, або з відповідними носіями або допоміжними речовинами. Способи формулювання та введення сполук даної заявки можна знайти в "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18 edition, 1990.

Відповідні шляхи введення можуть, наприклад, включати пероральне, трансдермальне, ректальне, трансмукозне або кишкове введення; парентеральне введення, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, інтрамедулярні ін'єкції, а також інгаляційні, інтратекальні, прямі внутрішньошлуночкові, внутрішньочеревні, інтраназальні або внутрішньоочні ін'єкції.

Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути одержані відомим способом, наприклад, шляхом звичайного змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, левігації, емульгування, інкапсулювання, захоплення або таблетування. Ці фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані звичайним способом з використанням одного або декількох відомих фізіологічно прийнятних носіїв, що містять допоміжні речовини і/або допоміжні засоби, які полегшують переробку активних сполук у препарати, які можна використовувати фармацевтично. Будь-яке із добре відомих методик, носіїв та допоміжних

речовин може бути використане як відповідне та зрозуміле у даній галузі техніки; наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, вище.

Фармацевтичні композиції, придатні для використання в описаних на даний момент складах, включають композиції, де активні інгредієнти містяться в кількості, ефективній для досягнення мети. Більш конкретно, терапевтично ефективна кількість означає кількість сполуки, ефективну для запобігання, полегшення або покращення симптомів захворювання або подовження виживання суб'єкта, що лікується. У деяких варіантах реалізації терапевтично ефективна кількість означає кількість сполуки, ефективну для полегшення або покращення симптомів захворювання або подовження виживання суб'єкта, що лікується.

Хоча точну дозу можна визначити залежно від лікарського засобу, у більшості випадків можна зробити деякі узагальнення щодо дозування. Добовий режим дозування для дорослого пацієнта людини може складати, наприклад, пероральну дозу від 0,001 мг до 1000 мг кожного інгредієнта, переважно від 0,01 мг до 500 мг, наприклад від 1 до 200 мг, або кожен активний інгредієнт фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятна сіль, розраховані як вільна основа або вільна кислота, композиція вводиться 1-4 рази на день або на тиждень. Альтернативно, композиції, описані в даному документі, можна вводити безперервно, наприклад, з пролонгованим, відстроченим або уповільненим вивільненням, переважно у дозі кожного інгредієнта до 500 мг на день. Таким чином, загальна добова доза при пероральному введенні кожного інгредієнта зазвичай буде в діапазоні від 0,1 мг до 2000 мг.

Способи лікування

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, у пацієнта, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з стадій ідентифікації пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта з сполуками, як описано в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, у пацієнта, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з стадій ідентифікації пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта з сполукою формули I як описано в даному документі. В деяких варіантах реалізації спосіб лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, у пацієнта, складається по суті з або складається з стадій ідентифікації пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта зі сполукою формули I як описано в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, у пацієнта, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з стадій ідентифікації пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта зі сполукою формули I' як описано в даному документі.

В деяких варіантах реалізації, медичний працівник, такий як лікар, асистент лікаря, фельдшер або подібне, ідентифікує особу, яка потребує лікування розладу, пов'язаного з рецептором гормону щитовидної залози, і/або кандидата для лікування сполукою, описаною в даному документі. Ідентифікація може ґрунтуватися на результатах медичних тестів, нечутливості до інших способів лікування, терапії першої лінії, специфічної природи конкретного розладу печінки тощо.

В деяких варіантах реалізації розлад рецептора гормону щитовидної залози вибирають з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування розладу або захворювання у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі, де розлад або захворювання вибране з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування НАСГ у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування ожиріння у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування гіперліпідемії у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування гіперхолестеринемії у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування діабету у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи лікування стеатозу печінки у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає, що складається по суті або складається з введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даному документі.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи вибіркової модуляції активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β), що включає, що складається по суті або складається з контактування сполуки, описаної в даному документі, з рецептором гормону щитовидної залози В деяких варіантах реалізації, контактування відбувається in vitro або ex vivo, тоді як в інших варіантах реалізації, контактування відбувається in vivo.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи вибіркової модуляції активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β), що включають контактування сполуки формули I, як описано в даному документі, з рецептором гормону щитовидної залози. В деяких варіантах реалізації, контактування відбувається in vitro або ex vivo, тоді як в інших варіантах реалізації, контактування відбувається in vivo. В деяких варіантах реалізації спосіб вибіркової модуляції активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β) складається, по суті, або складається з контактування сполуки формули I, як описано в даному документі, з рецептором гормону щитовидної залози.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи вибіркової модуляції активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β), що включає, що складається по суті, або складається з контактування сполуки формули I', як описано в даному документі, з рецептором гормону щитовидної залози. В деяких варіантах реалізації, контактування відбувається in vitro або ex vivo, тоді як в інших варіантах реалізації, контактування відбувається in vivo.

В іншому аспекті, в даному документі описані способи вибіркової модуляції активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β), що включає, що складається по суті, або складається з контактування описаної в даному документі композиції з рецептором гормону щитовидної залози. В деяких варіантах реалізації, контактування відбувається in vitro або ex vivo, тоді як в інших варіантах реалізації, контактування відбувається in vivo.

ПРИКЛАДИ

Нижче наведені приклади аспектів даного винаходу і без обмеження його обсягу. Представлені умови одержання кількох сполук, описаних у даному документі. Методики синтезу загальних проміжних продуктів наводяться лише один раз. Хімічні назви були створені за допомогою Marvin 17.28.0 або Chemdraw 18.1.

Таблиця скорочень:

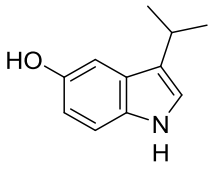
У даному описі використовуються наступні скорочення:

Ac	Ацетат
ACN	Ацетонітрил
безводн.	Безводний
водн.	Водний
Bu	бутил
CAN	Аміачна селітра церію
конц.	Концентрований

DCM	Дихлорметан
DIPEA	N, N-Діізопропілетиламін
DMA	N, N-диметилацетамід
DMF	N, N-Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенілфосфорил азид
dppf	1,1'-Біс(дифенілфосфін)фероцен
EA=EtOAc	етилацетат
ECF	етилхлорформіат
Et	Етил
EtOH	Етанол
FA	Мурашина кислота
г	грам(-и)
год.	Година(-и)
Me	метил
MeOH	Метанол
хв	Хвилина(-и)
NIS	N-Йодосукцинімід
PE	Петролейний ефір
к.т.	Кімнатна температура
насич.	Насичений
Selectfluor™	1-Хлорметил-4-флуор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс(тетрафлуорборат)
TBAF	Тетра-н-бутиламонію флуорид
TBSCL	трет-бутилдиметилсилілхлорид
TFA	Трифлуороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран

Синтез складових

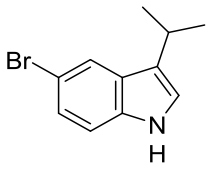
1. Синтез 3-ізопропіл-1H-індол-5-олу



До перемішуваної суміші (4-метоксифеніл)гідразину (10,00 г, 72,375 ммоль, 1,0 екв.) в 100 мл AcOH додавали ізовалеральдегід (6,23 г, 0,072 ммоль, 1 екв.) по краплям при 80 °C. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 120 °C. Одержану суміш концентрували у вакуумі. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3-ізопропіл-5-метокси-1H-індолу (2,6 г, 19 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

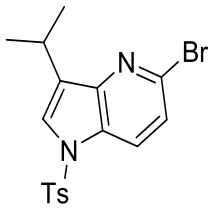
До розчину 3-ізопропіл-5-метокси-1H-індолу (9,03 г, 47,713 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (100,00 мл) додавали трибромід бору (35,88 г, 143,217 ммоль, 3 екв.) по краплям протягом 1 год. при -78 °C. Одержану суміш додатково перемішували протягом 3 год. при к.т. Реакційну суміш гасили додаванням H_2O при 0 °C. Одержану суміш екстрагували EA. Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3-ізопропіл-1H-індол-5-олу (5,86 г, 56 %) у вигляді чорної олії.

2а. Синтез 5-бром-3-ізопропіл-1H-індолу



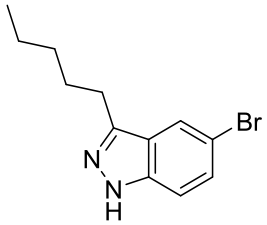
До перемішуваного розчину 4-бромфеніл-гідразину (50,00 г, 267,32 ммоль, 1,00 екв.) в AcOH (500 мл) додавали ізовалеральдегід (23,03 г, 267,37 ммоль, 1,00 екв.) по краплям при 80 °C. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 120 °C. Одержану суміш концентрували у вакуумі. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 300 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 5-бром-3-ізопропіл-1H-індолу (28 г, 44 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

2b. Синтез 5-бром-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину:



До перемішуваного розчину 5-бром-3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридину (2,0 г, 8,36 ммоль, 1 екв.), DMAP (20,44 мг, 167,29 мкмоль, 0,02 екв.) і DIPEA (2,38 г, 18,40 ммоль, 2,2 екв.) в DCM (60 мл) додавали TosCl (1,91 г, 10,04 ммоль, 1,2 екв.) при 20 °C. Потім одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 12 год. ТШХ (петролейний ефір/етилацетат=5/1, УФ) показала, що вихідний матеріал витрачений повністю. Суміш розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували DCM (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (200 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат в петролейному ефірі = 0~10 %) з одержанням 5-бром-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (2,6 г, 5,61 ммоль, вихід 67,0 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

2c. Синтез 5-бром-3-пентил-1H-індазолу

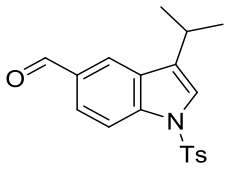


До розчину 5-бром-2-флуор-бензальдегіду (25 г, 123,15 ммоль, 1 екв.) в THF (100 мл) додавали бром(пентил)магній (1 M, 184,73 мл, 1,5 екв.) при 0 °C. Суміш перемішували при 20 °C протягом 1 г. Реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. NH_4Cl (50 мл) при 0 °C, і потім розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (100 мл * 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~30 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 1-(5-бром-2-флуор-феніл)гексан-1-олу (9,5 г, 34,53 ммоль, вихід 28 %) у вигляді безбарвної олії.

До розчину 1-(5-бром-2-флуор-феніл)гексан-1-олу (9,5 г, 34,53 ммоль, 1 екв.) в DCM (100 мл) додавали 4A MS (10 гр) і PDC (25,98 г, 69,05 ммоль, 2 екв.) при 20 °C. Суміш перемішували при 20 °C протягом 12 г. Суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~30 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 1-(5-бром-2-флуор-феніл)гексан-1-ону (8,2 г, 30,02 ммоль, вихід 87 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

До розчину 1-(5-бром-2-флуор-феніл)гексан-1-ону (5 г, 18,31 ммоль, 1 екв.) в NMP (2 мл) додавали гідрат гідразину (2,16 г, 36,61 ммоль, 2,09 мл, чистота 85 %, 2 екв.) при 20 °C. Суміш перемішували при 100 °C протягом 12 год. Реакційну суміш додавали до крижаної води (50 мл) і екстрагували EA (50 мл * 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (10 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~20 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням 5-бром-3-пентил-1H-індазолу (2 г, 7,49 ммоль, вихід 41 %) у вигляді білої твердої речовини.

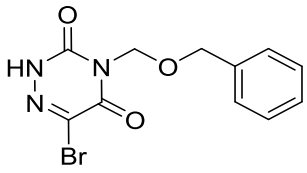
3. Синтез 3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-карбальдегіду



До перемішуваного розчину 5-бром-3-ізопропіл-1H-індолу (3,0 г, 12,6 ммоль, 1,00 екв.) в толуені (50 мл) додавали Bu_4NHSO_4 (0,43 г, 1,27 ммоль, 0,10 екв.) порціями при 0 °C. Додавали TsCl (2,90 г, 15,26 ммоль, 1,2 екв.) по краплям при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом ночі при к.т. Одержану суміш концентрували у вакуумі. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 200 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 5-бром-3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (4,0 г, 67 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 5-бром-3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індолу (4 г, 10,2 ммоль, 1,00 екв.) в THF додавали н-BuLi (31,2 мл, 51,0 ммоль, 5,0 екв., 1,6 M в гексані) по краплям при -78 °C в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом 40 хв при -78 °C в атмосфері нітрогену. Додавали DMF (3,70 г, 0,051 ммоль, 5,0 екв.) при -78 °C в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом 1,5 год. при -78 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 200 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-карбальдегіду (1,1г, 31 %) у вигляді світло-жовтої олії.

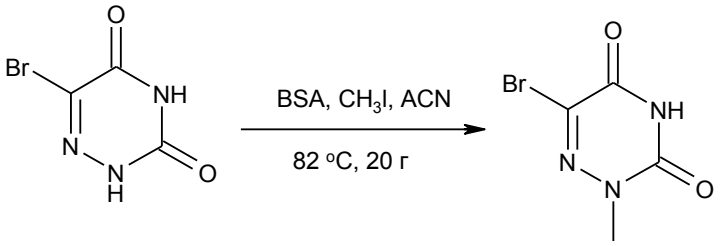
4. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону



Поміщали 6-бром-2,4-дигідро-1,2,4-триазин-3,5-діон (10,00 г, 52,091 ммоль, 1,00 екв.) в оцтовий ангідрид (50 мл) зі зворотним холодильником (140 °C) протягом 5 год. Після сухої концентрації реакційного середовища, осад виділяють і потім перекристалізують з етеру з одержанням бажаного продукту. Бажаний продукт виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (11,6 г, чистота 95 %, вихід 90 %).

Поміщали NaH (2,19 г, 54,755 ммоль, 1,10 екв., 60 %) в DMF (50 мл) в нітрогені. Розчин 2-ацетил-6-бром-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (11,60 г, 49,571 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (150 мл) наливали по краплям. Реакційне середовище перемішували протягом 1 год. при к.т. і потім додавали [(хлорметокси)метил]бензен (8,54 г, 54,53 ммоль, 1,1 екв.) і потім продовжують перемішування протягом 18 год. при к.т. Після сухої концентрації одержаний залишок розчиняли в H_2O (200 мл) і екстрагували етилацетатом (EA) (3 × 500 мл). Після сушіння Na_2SO_4, органічну фазу випарювали і одержану прозору олію очищали і 15 г кристалів виділяли. Кристали поміщали в EtOH (400 мл) в присутності TsOH (100,0 мг, 0,581 ммоль, 0,01 екв.). Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. і потім концентрували в сухому вигляді. Залишок розчиняли в H_2O і потім екстрагували EA. Після висушування та випаровування органічних фаз, одержували бажаний продукт у вигляді жовтої олії (9,5 г, жовта олія, чистота 90 %, вихід 61 %).

5a. Синтез 6-бром-2-метил-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону

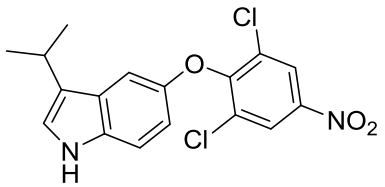


До перемішуваного розчину 6-бром-2,4-дигідро-1,2,4-триазин-3,5-діону (200,0 мг, 1,04 ммоль, 1,0 екв.) в ACN (5 мл) додавали BSA (529,8 мг, 2,61 ммоль, 2,5 екв.) по краплям при 0 °C в атмосфері аргону. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 82 °C в атмосфері аргону, і потім додавали CH_3I (251,4 мг, 1,77 ммоль, 1,7 екв.) по краплям при 82 °C, продовжували перемішування 20 год. при 82 °C. Суміші давали охолонути до к.т., концентрували при зниженому тиску, і потім розчиняли в DCM, промивали водою і розсолом, сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 6-бром-2-метил-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (870 мг, 69 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

5b. Синтез 6-бром-2-етил-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону

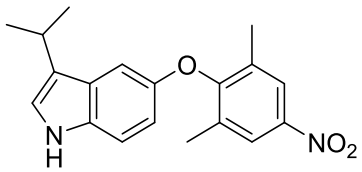
Одержували 6-бром-2-етил-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон так само, як описано для 6-бром-2-метил-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону використовуючи 2,5 екв. йодетану замість 1,7 екв. CH_3I.

6. Синтез 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1H-індолу



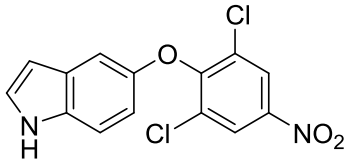
До перемішуваного розчину 3-ізопропіл-1H-індол-5-олу (1,00 г, 5,71 ммоль, 1,00 екв.) в THF додавали трет-бутокси калій (0,64 г, 5,70 ммоль, 1,0 екв.) по краплям при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв при к.т. Після завершення реакції, одержану суміш концентрували у вакуумі і повторно розчиняли DMF. Друга реакційна колба: До перемішуваного розчину 1,2,3-трихлор-5-нітробензену (1,29 г, 5,70 ммоль, 1,0 екв.) в DMF додавали вміст першої реакційної колби при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 5 хв при 0 °C, і потім нагрівали до 100 °C і перемішували протягом 1 год. Одержану суміш екстрагували EA. Об'єднані органічні шари промивали розсолом і сушили безводним Na_2SO_4. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1H-індолу (1,3 г, 55 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

7. Синтез 5-(2,6-диметил-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1H-індолу



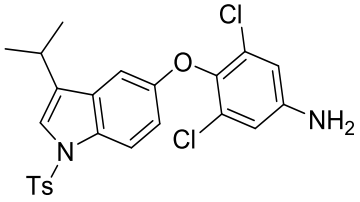
До перемішуваної суміші 3-ізопропіл-1H-індол-5-олу (5,10 г, 29,10 ммоль, 1,0 екв.) в 50 мл DMSO додавали K_2CO_3 (4,42 г, 32,0 ммоль, 1,1 екв.) і 2-флуор-1,3-диметил-5-нітробензену (4,92 г, 29,1 ммоль, 1,0 екв.) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 100 °C. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 50 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 5-(2,6-диметил-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1H-індолу (6 г, 64 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

8. Синтез 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу



До розчину 5-гідроксиіндолу (16,0 г, 120,2 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (320 мл) додавали трет-бутоксид калію (13,48 г, 120,2 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °С. Після 20 хвилин, суміш концентрували з видаленням ацетонітрилу і розчиняли в N, N-диметилформаміді (320 мл). Потім додавали 1,2,3-трихлор-5-нітробензен (27,21 г, 120,2 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 100 °С протягом ночі і потім гасили водою (300 мл). Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 500 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 300 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 28 г (вихід 68 %) 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1Н-індолу у вигляді жовтої твердої речовини.

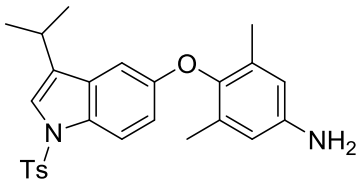
9. Синтез 5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]аніліну



До перемішуваного розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1Н-індолу (1,29 г, 3,532 ммоль, 1,0 екв.) в толуені (50,00 мл) додавали TsCl (0,81 г, 4,239 ммоль, 1,2 екв.) в толуені (10 мл), KOH (50 %) (21,4 мл), Bu_4NHSO_4 (0,12 г, 0,353 ммоль, 0,1 екв.) по краплям при 0 °С. Одержану суміш перемішували протягом 6 год. при к.т. Після завершення реакції, одержану суміш екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (1,40 г, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (1,40 г, 2,73 ммоль, 1,0 екв.) і NH_4Cl (1,16 г, 21,62 ммоль, 8,0 екв.) в EtOH (50 мл) і H_2O (25 мл) додавали порошок Fe (0,75 г, 13,514 ммоль, 5,00 екв.) порціями при к.т. в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 50 °С в атмосфері нітрогену. Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали ЕА. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Водний шар екстрагували ЕА, сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]аніліну (1,11 г, 78 %) у вигляді білої твердої речовини.

10. Синтез 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметиланіліну

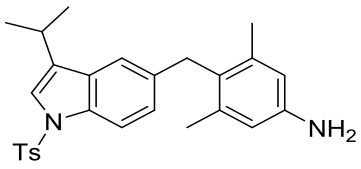


До перемішуваної суміші 5-(2,6-диметил-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1Н-індолу (5,00 г, 15,414 ммоль, 1,00 екв.) в 50 мл толуену додавали TsCl (3,53 г, 0,018 ммоль, 1,2 екв.), Bu_4NHSO_4 (0,52 г, 0,002 ммоль, 0,1 екв.), KOH (50 мл) по краплям при 0 °С. Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і гасили водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували ЕА (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі в гексані з одержанням 5-(2,6-диметил-4-

нітрофенокси)-3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (5,8 г, 79 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

До перемішуваної суміші 5-(2,6-диметил-4-нітрофенокси)-3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (5,80 г, 12,120 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (70 мл) додавали Pd/C (1,74 г) порціями. Одержану суміш перемішували протягом ночі при к.т. в атмосфері гідрогену. Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали MeOH (1 × 500 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметиланіліну (3,2 г, 59 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

11. Синтез 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметиланіліну

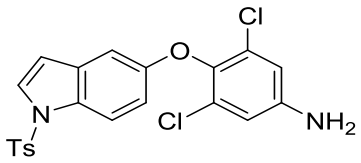


До перемішуваного розчину N-(4-бром-3,5-диметилфеніл)-2,2,2-трифлуор-ацетаміду (260,16 мг, 0,879 ммоль, 1,0 екв.) в THF (5 мл) в атмосфері нітрогену додавали MeLi-LiBr (1,7 мл, 1,76 ммоль, 2,0 екв., 1 М в етері) при -78 °С. Потім додавали t-BuLi (1,6 мл, 2,64 ммоль, 3,00 екв., 1,6М в гексані) по краплям при -78 °С. Суміш перемішували протягом 20 хв при -78 °С. Додавали 3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-карбальдегід (300 мг, 0,879 ммоль, 1,0 екв.) при -78 °С. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при к.т. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) при к.т. Одержану суміш екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-[гідрокси[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (300 мг, 61 %) у вигляді білої твердої речовини.

Перемішували розчин 2,2,2-трифлуор-N-(4-[гідрокси[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (300,0 мг, 0,537 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (5 мл) в атмосфері нітрогену при 0 °С. Потім додавали розчин Et_3SiH (374,7мг, 3,22 ммоль, 6,0 екв.) в DCM (15 мл) і TMSOTf (7,16 мг, 0,032 ммоль, 0,06 екв.) в DCM (5mL) по краплям до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Реакційну суміш гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ (20 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт, що містить 2,2,2-трифлуор-N-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)ацетамід виділяли у вигляді жовтої твердої речовини (260 мг, чистота 85 %, вихід 76 %).

До розчину 2,2,2-трифлуор-N-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (260,0 мг, 0,479 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (10 мл) і H_2O (2 мл) перемішуваного в атмосфері нітрогену при к.т. додавали NaOH (76,66 мг, 1,917 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (20 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт виділяли у вигляді жовтої твердої речовини, що містить 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметиланілін (230 мг, чистота 90 %, вихід 97 %).

12. Синтез 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]аніліну

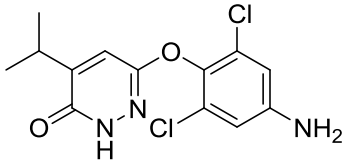


До розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу (28,0 г, 86,65 ммоль, 1,0 екв.) в толуені (720 мл) додавали гідрогенсульфат тетрабутиламонію (2,94 г, 8,665 ммоль, 0,10 екв.) і гідроксид калію (120,00 г, 2138,8 ммоль, 25,0 екв.) в воді (120 мл) при 0 °С. Додавали 4-

толуенсульфонілхлорид (19,82 г, 103,98 ммоль, 1,20 екв.) в толуені (720 мл) по краплям при 0 °C. Потім реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 3 год. і гасили водою (200 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 500 мл) і органічні шари об'єднували, концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу (34 г, вихід 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індолу (26,00 г, 54,47 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (500 мл) і воді (250 мл) додавали залізний пил (15,21 г, 272,36 ммоль, 5,0 екв.) і хлорид амонію (23,31 г, 435,78 ммоль, 8,0 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. при 50 °C. Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали дихлорметаном (6 × 100 мл). Фільтрат екстрагували дихлорметаном (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари об'єднували, промивали розсолом (300 мл), сушили безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]аніліну (23 г, вихід 88 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

13a. Синтез 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону

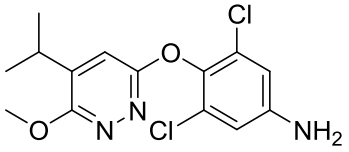


До розчину 3,6-дихлорпіридазину (50,00 г, 335,64 ммоль, 1,0 екв.) в H_2O (1,20 л) додавали $AgNO_3$ (57,02 г, 335,64 ммоль, 1,0 екв.), ізомасляну кислоту (29,57 г, 335,64 ммоль, 1,0 екв.) порціями при к. т. в атмосфері повітря і потім перемішували при 50 °C в атмосфері нітрогену. Додавали H_2SO_4 (98,76 г, 1006,9 ммоль, 3,0 екв.) порціями при 50 °C і перемішували при 60 °C. Потім додавали $(NH_4)_2S_2O_8$ (229,78 г, 1006,914 ммоль, 3,0 екв.) і перемішували протягом 30 хв при 70 °C в атмосфері нітрогену. Суміш нейтралізували до pH 9 розчином NaOH. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 1 л), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину (30 г, 47 %) у вигляді світло-жовтої олії.

До розчину 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину (20,00 г, 104,679 ммоль, 1,0 екв.) в DMSO (200 мл) додавали фенол, 4-аміно-2,6-дихлор (18,63 г, 104,68 ммоль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (58,16 г, 420,81 ммоль, 4,02 екв.) і CuI (11,96 г, 62,81 ммоль, 0,60 екв.) порціями. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 90 °C в атмосфері нітрогену. Суміш підкислювали до pH 8 конц. HCl. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 300 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропіл-піридазин-3-іл)окси]-аніліну (17 г, 49 %) у вигляді зеленої твердої речовини.

До розчину 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]аніліну (17,00 г, 51,111 ммоль, 1,0 екв.) в HOAc (200 мл) додавали NaOAc (24,33 г, 178,89 ммоль, 3,50 екв.) порціями. Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C в атмосфері нітрогену. Суміш додавали NaOH (12,27 г, 306,77 ммоль, 6,0 екв.), і MeOH (200 мл) порціями. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 120 °C в атмосфері нітрогену. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 200 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону (11 г, 69 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

13b. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]аніліну



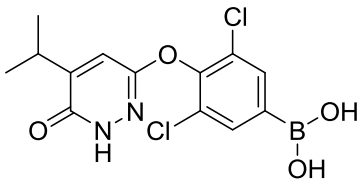
Суміш 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину (80,0 г, 419 ммоль, 1,00 екв.), 4-аміно-2,6-дихлорфенолу (74,5 г, 419 ммоль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (232 г, 1675 ммоль, 4,0 екв.) і CuI (47,9 г, 251 ммоль, 0,6 екв.) в DMSO (800 мл) перемішували протягом ночі при 60 °C. Після охолодження до

25 °C, розчин виливали в крижану воду (3 л) і pH суміші доводили до 8 гідрохлоридною кислотою (3 N). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 1 л), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи при співвідношенні петролейного ефіру до етилацетату (PE:EA) 5:1) з одержанням 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]аніліну (35,0 г, вихід 24 %) у вигляді майже білої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 332 $[M+H]^+$.

Суміш 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]-аніліну (10,0 г, 30,1 ммоль, 1,00 екв.) і метоксиду калію (21,1 г, 301 ммоль, 10,0 екв.) в MeOH (50 мл) перемішували протягом 48 год. при 65 °C. Після охолодження до 25 °C, значення pH суміші доводили до 6-7 гідрохлоридною кислотою (1 н.). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи PE:EA 5:1) з одержанням 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]аніліну (6,80 г, вихід 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

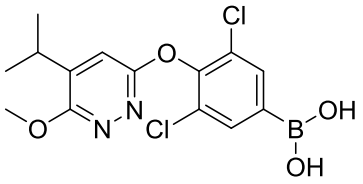
РХМС (ECI, m/z): 328 $[M+H]^+$.

14a. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]фенілборонової кислоти



Завантажували круглодонну колбу ємністю 1000 мл 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-оном (14,13 г, 44,98 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (200 мл). Додавали HCl (4,10 мл, 112,439 ммоль, 3 екв.) по краплям при 0 °C. Додавали H_2O (100 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 10 хв, потім додавали $NaNO_2$ (3,72 г, 53,971 ммоль, 1,20 екв.), і додатково перемішували протягом 30 хв при 0 °C. Додавали тетрагідроксиборан (40,32 г, 449,749 ммоль, 10,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 60 °C. Одержаний розчин гасили водою (50 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 400 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення привело до одержання 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]фенілборонової кислоти (6,3 г, 37 %) у вигляді білої твердої речовини.

14b. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]фенілборнової кислоти



До перемішуваної суміші 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метокси-піридазин-3-іл)окси]аніліну (5,80 г, 17,7 ммоль, 1,00 екв.) і $CuBr_2$ (7,89 г, 35,3 ммоль, 2,00 екв.) в ACN (40 мл) додавали трет-бутилнітрит (4,24 мл, 35,4 ммоль, 2,0 екв.) по краплям при 0 °C. Одержану суміш потім нагрівали до кімнатної температури і додатково перемішували протягом 3 г. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи PE:EA 10:1) з одержанням 6-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-3-метоксипіридазину (3,50 г, вихід 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

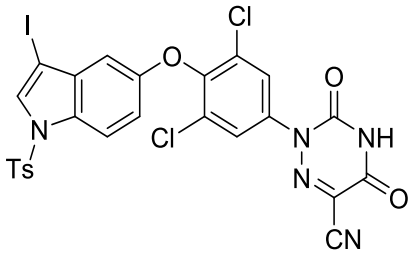
РХМС (ECI, m/z): 391$[M+H]^+$.

Суміш 6-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-3-метоксипіридазину (1,00 г, 2,55 ммоль, 1,00 екв.), біс(пінаколато)дибору (972 мг, 3,83 ммоль, 1,50 екв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (187мг, 0,256 ммоль, 0,10 екв.) і KOAc (750 мг, 7,64 ммоль, 3,00 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 90 °C. Після охолодження до 25 °C, тверді речовини відфільтровували і залишок на фільтрі промивали EA (3 × 20 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали зворотно-фазовою хроматографією (Колонка: силікагель C18; Мобільна

фаза, A: вода (містить 0,5 % TFA) і B: ACN (від 20 % до 95 % більше 20 хв) з одержанням 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]фенілборонової кислоти (610 мг, вихід 64 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 359 $[M+H]^+$.

15. Синтез 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу

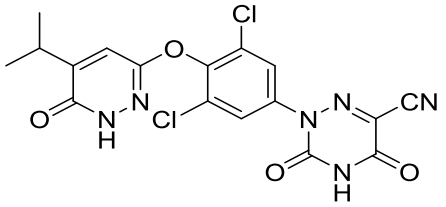


До розчину 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]аніліну (15,00 г, 33,532 ммоль, 1,0 екв.) в воді (700 мл) концентрованої гідрохлоридної кислоти (336 мл) і оцтової кислоти (942 мл) додавали нітрит натрію (4,86 г, 70,418 ммоль, 2,1 екв.) в воді (50 мл) по краплям при 0 °C. Після додавання, реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 45 хв. Потім реакційну суміш швидко виливали в розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (7,85 г, 50,30 ммоль, 1,5 екв.) в воді (600 мл) і піридину (336 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали водою (100 мл) і петролейним ефіром (200 мл), сушили при зниженому тиску з одержанням етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату (18,4 г, вихід 80 %) у вигляді червоної твердої речовини.

До розчину етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (18,40 г, 29,95 ммоль, 1,0 екв.) в N, N-диметилацетаміді (300 мл) додавали ацетат калію (11,76 г, 119,782 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 2 год. і гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл), сушили безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси] феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (14 г, вихід 80 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (7,0 г, 12,32 ммоль, 1,0 екв.) і п-толуенсульфонової кислоти (0,210 г, 1,232 ммоль, 0,1 екв.) в дихлорметані (300 мл) додавали N-йодсукцинімід (4,16 г, 18,47 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год. при 0 °C і гасили водою (200 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 200 мл) і об'єднані органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином тіосульфату натрію (2 × 500 мл), сушили безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (5,30 г, вихід 43 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

16. Синтез 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу

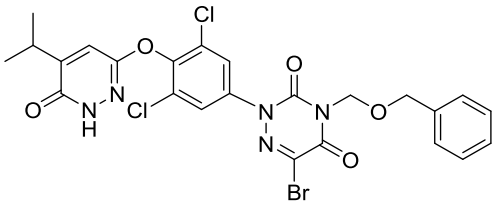


До розчину 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону (500 мг, 1,591 ммоль, 1,0 екв.) в HOAc (43,8 мл, 764,03 ммоль) і HCl (15,3 мл, 503,55 ммоль) додавали $NaNO_2$ (230,59 мг, 3,34 ммоль, 2,1 екв.) в H_2O (33,4 мл) по краплям при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °C в атмосфері нітрогену. Вищезазначений розчин швидко виливали в другу реакційну колбу в якій знаходилися етил N-(2-ціаноацетил)карбамат (372,75

мг, 2,387 ммоль, 1,5 екв.) і H_2O (40,9 мл) в піридині (20 мл) при 0 °C. Одержану суміш витримували протягом 30 хв при 0 °C. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали PE і H_2O (3 × 300 мл) з одержанням етил N-[(Z)-ціан(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]гідразин-1-іліден)-карбоніл]-карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)ацетил)-карбаматом (ім'я створене Chemdraw) (640 мг, 84 %) у вигляді оранжевої твердої речовини.

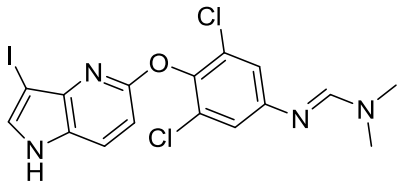
До розчину етил N-[(Z)-ціан(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]гідразин-1-іліден)карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом (640,00 мг, 1,330 ммоль, 1,00 екв.) в DMA (13,36 мл) додавали KOAc (261,01 мг, 2,660 ммоль, 2,00 екв.) порціями при к.т. Суміш перемішували протягом 3 год. при 120 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили водою. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (4 × 100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Це призвело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (590 мг, 102 %) у вигляді темно-оранжевої твердої речовини.

17. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону



До перемішуваного розчину 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]фенілборонової кислоти (5,00 г, 11,663 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (200 мл) при к.т. додавали 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2H-1,2,4-триазин-3,5-діон (4,37 г, 13,995 ммоль, 1,2 екв.), $Cu(OAc)_2$ (4,24 г, 23,326 ммоль, 2 екв.) і піридин (1,85 г, 23,326 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при к.т. в атмосфері оксигену, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Очищення привело до одержання 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (2,2 г, вихід 28 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

18. Синтез (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-йод-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]-N, N-диметилметанімідаміду



У флакон ємністю 8 мл завантажували 6-хлор-2-метил-3-нітропіридин (20,00 г, 115,895 ммоль, 1,0 екв.), фенолом, 4-аміно-2,6-дихлор- (24,76 г, 139,07 ммоль, 1,2 екв.), K_2CO_3 (48,05 г, 347,69 ммоль, 3,0 екв.) і DMF (200 мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Реакційну суміш гасили водою (400 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 500 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 400 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі і елюювали EA:PE (0 % ~ 40 % більше 30 хв) з одержанням бажаного продукту 3,5-дихлор-4-[(6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси]аніліну (36,4 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

До розчину 3,5-дихлор-4-[(6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси]-аніліну (36,40 г, 115,88 ммоль, 1,0 екв.) і (диметоксиметил)диметиламіну (33,14 г, 278,1 ммоль, 2,4 екв.) в диметилформаміді (400 мл) додавали TEA (11,73 г, 115,9 ммоль, 1,0 екв.). Одержану суміш перемішували протягом

4 год. при 100 °C. Суміш охолоджували до 60 °C і концентрували при зниженому тиску з видаленням половини DMF. Одержаний розчин передавали на наступну стадію без подальшої обробки.

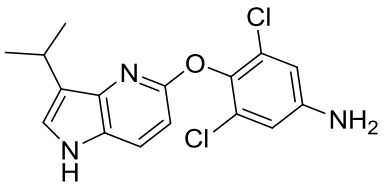
До розчину (E)-N'-(3,5-дихлор-4-((6-((E)-2-(диметиламін)вініл)-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)-N, N-диметилформімідаміду (49,17 г, 115,89 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (200 мл) і MeOH (400 мл) додавали Pd/C (10,0 г, 93,967 ммоль, 0,81 екв.) і NaOAc (9,51 г, 115,89 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері гідрогену. Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через целітову прокладку і промивали MeOH (50 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі і елюювали EA:PE (0 % ~ 70 % більше 30 хв) з одержанням бажаного продукту (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[1H-пірол[3,2-b]піридин-5-ілокси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (21,5 г, 45 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 349 $[M+H]^+$.

До розчину (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[1H-пірол[3,2-b]піридин-5-ілокси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (5,00 г, 14,32 ммоль, 1,0 екв.) і I_2 (4,00 г, 15,75 ммоль, 1,1 екв.) в диметилформаміді (50 мл) додавали KOH (3,21 г, 57,27 ммоль, 4,0 екв.). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили водою (80 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 80 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт розтирали з PE:EA 5:1 з одержанням бажаного продукту (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-йод-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (5,9 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 475 $[M+H]^+$.

19. Синтез 3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)аніліну



До розчину (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-йод-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (3,0 г, 6,31 ммоль, 1,0 екв.), K_3PO_4 (2,01 г, 9,471 ммоль, 1,5 екв.) і 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфін)фероцендихлоридпаладію (0,410 г, 0,631 ммоль, 0,10 екв.) в діоксані (75 мл) і H_2O (15 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (4,24 г, 25,26 ммоль, 4,0 екв.) в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили водою (100 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали на колонці і елюювали EA:PE (0 % ~ 50 % більше 30 хв) з одержанням бажаного продукту (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[3-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (430 мг, 14 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 389 $[M+H]^+$.

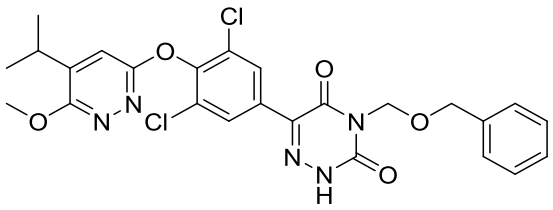
До розчину (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[3-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (400,0 мг, 1,028 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (25 мл) додавали Pd/C (250,0 мг, 2,349 ммоль, 2,3 екв.). Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі в атмосфері гідрогену. Суміш фільтрували через целітову прокладку і промивали MeOH (20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]-окси)феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (380 мг, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 391 $[M+H]^+$.

До розчину (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (380,0 мг, 0,97 ммоль, 1,0 екв.) в етиловому спирті (25 мл) додавали етилендіамін (262,6 мг, 4,37 ммоль, 4,5 екв.). Одержану суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту 3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)аніліну (350 мг, неочищений) у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 336 $[M+H]^+$.

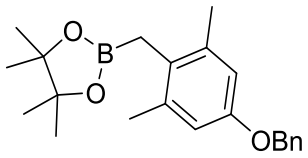
20. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]феніл]-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону



Суміш 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3іл)окси]-фенілборонової кислоти (400 мг, 1,12 ммоль, 1,0 екв.), 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (398 мг, 1,28 ммоль, 1,15 екв.), $PdAmphos(Cl)_2$ (79,3 мг, 0,112 ммоль, 0,1 екв.) і K_3PO_4 (713 мг, 3,36 ммоль, 3,0 екв.) в 1,4-діоксані (8 мл)/вода (0,8 мл) перемішували протягом 2 год. при 90 °C. Після охолодження до 25 °C, тверді речовини відфільтровували і залишок на фільтрі промивали EA (3 × 15 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи PE:EA 1:1) з одержанням 4-[(бензил-окси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]-феніл]-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (190 мг, вихід 30 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

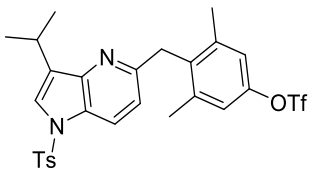
РХМС (ECI, m/z): 544 $[M+H]^+$.

21. Методика синтезу 2-(4-(бензилокси)-2,6-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану:



До розчину 5-бензилокси-2-бром-1,3-диметил-бензену (1 г, 3,43 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил]-1,3,2-діоксаборолану (1,84 г, 6,87 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали 8 N водн. KOH (858,57 мкл, 6,86 ммоль), з подальшим додаванням $Pd[P(t\text{-}Bu)_3]_2$ (87,75 мг, 171,71 мкмоль) при к.т. (~15 °C) в атмосфері N_2. Потім суміш перемішували при 30 °C протягом 18 г. ТШХ (PE:EA 10:1, забарвлена I_2) показала, що бромід повністю вичерпався і утворилися дві нові плями. Суміш розбавляли водою (40 мл), екстрагували етилацетатом (50 × 2 мл). Об'єднані органічні фази сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували в вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~2 % етилацетат/петролейний ефір) з одержанням бажаного 2-(4-(бензилокси)-2,6-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (870 мг, вихід 72 %) у вигляді білої твердої речовини.

22. Синтез [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл] трифлуорметансульфонату



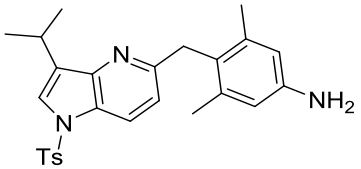
До розчину 5-бром-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (1,0 г, 2,54 ммоль, 1 екв.) і 2-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,79 г, 5,09 ммоль, 2 екв.) в діоксані (30 мл) і H_2O (6 мл) додавали тріс-о-толілфосфандихлорпаладію (299,79 мг, 381,39 мкмоль, 0,15 екв.) і K_3PO_4 (1,62 г, 7,63 ммоль, 3 екв.) при 20 °C в атмосфері N_2. Потім одержану суміш перемішували при 100 °C протягом 15 г в атмосфері N_2. Об'єднану суміш (об'єднану з завантаженням 300 мг) розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат в петролейному ефірі = 0~10 %) з одержанням 5-[(4-

бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (1,36 г, 2,44 ммоль, вихід 74 %, чистота 96,5 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 5-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (1,36 г, 2,52 ммоль, 1 екв.) в MeOH (20 мл) і THF (10 мл) додавали Pd-C (10 %, 1,07 гр) в атмосфері N_2. Суспензію дегазували у вакуумі і продували H_2 декілька разів. Суміш перемішували в атмосфері H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 35 °C протягом 18 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували, очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~100 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-фенолу (1 г, 2,23 ммоль, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

До розчину 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-фенолу (1 г, 2,23 ммоль, 1 екв.) і піридину (440,84 мг, 5,57 ммоль, 2,5 екв.) в DCM (25 мл) при 0 °C повільно додавали по краплям Tf_2O (754,76 мг, 2,68 ммоль, 441,38 мкл, 1,2 екв.). Після додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розділяли між H_2O (30 мл) і DCM (30 мл). Органічну фазу відділяли, промивали розсолом (10 мл * 3), сушили безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~10 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]трифлуорметансульфонату (1,25 г, 2,15 ммоль, вихід 97 %) у вигляді безбарвної камеді.

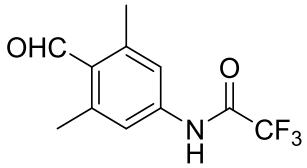
23. Синтез 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-аніліну:



До розчину [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]трифлуорметансульфонату (300 мг, 516,67 мкмоль, 1 екв.) і трет-бутил карбамату (121,05 мг, 1,03 ммоль, 2 екв.) в діоксані (8 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (47,31 мг, 51,67 мкмоль, 0,1 екв.), (5-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-ксантен-4-іл)-дифеніл-фосфан (59,79 мг, 103,33 мкмоль, 0,2 екв.) і Cs_2CO_3 (505,03 мг, 1,55 ммоль, 3 екв.) при 20 °C в атмосфері N_2. Потім одержану суміш перемішували при 100 °C протягом 15 г в атмосфері N_2. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (50 × 3 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат в петролейному ефірі = 0~10 %) з одержанням трет-бутил N-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]карбамату (200 мг, 350,19 мкмоль, вихід 68 %, чистота 95,9 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

До розчину трет-бутил N-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]карбамату (170 мг, 310,39 мкмоль, 1 екв.) в MeOH (3 мл) додавали 4 М газоподібний HCl в MeOH (8 мл) при 20 °C. Потім одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 12 г. Видаляли MeOH при зниженому тиску і залишок розділяли між EA (50 мл) і H_2O (50 мл). Фазу EA промивали H_2O (50 мл) ще раз. Об'єднані водні шари доводили до pH 7~8 насич. водн. $NaHCO_3$, потім екстрагували EA (50 мл x2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-аніліну (120 мг, 261,40 мкмоль, вихід 84 %, чистота 97,5 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

24. Синтез 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду

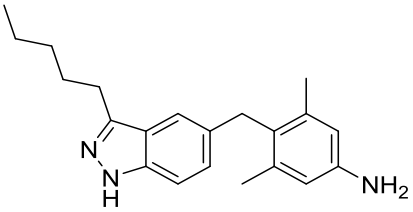


Додавали трифлуороцтовий ангідрид (2 екв., 5,63 мл) до розчину 4-йод-3,5-диметиланіліну (1 екв., 5 г, 20,24 ммоль) в безводному DCM (150 мл) в атмосфері N_2 при 0 °C. Потім, реакційну

суміш перемішували при 25 °C протягом 2,5 годин. До реакційної суміші додавали воду (200 мл), шари розділяли, і водний шар екстрагували DCM (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (DCM) з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-йод-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (6,35 г, 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

Безводний THF (35 мл) додавали до суміші 2,2,2-трифлуор-N-(4-йод-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (1 екв., 2,40 г, 7 ммоль) і NaH 60 % (1,5 екв., 420 мг) в атмосфері N_2 при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1,5 г, потім охолоджували до -78 °C і трет-BuLi (2,4 екв., 9,88 мл) додавали по краплям. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 40 хв. Потім, додавали безводний DMF (5 екв., 2,71 мл) і реакційну суміш додатково перемішували при -78 °C протягом 1 г. Реакційну суміш гідролізували насич. водн. NH_4Cl (5 мл), виливали в DCM (250 мл) і промивали 4 рази розсолом. Об'єднані органічні шари сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш перекристалізували з гарячого EtOH з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (317 мг, 19 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Супернатант перекристалізували з гарячого толуену з одержанням більшої кількості 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (909 мг, 53 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

25. Синтез 3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)аніліну

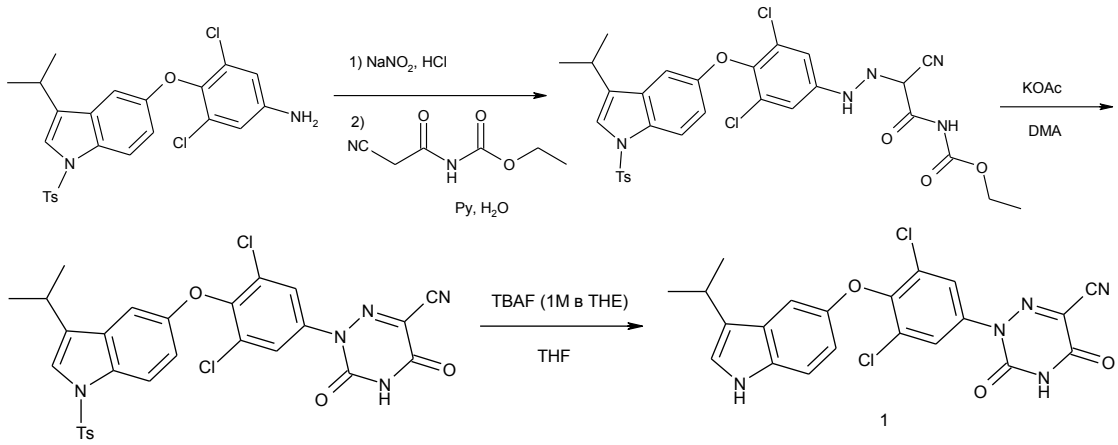


Додавали безводний THF (8,3 мл) до суміші 5-бром-3-пентил-1H-індазолу (1 екв., 668 мг, 2,5 ммоль) і NaH 60 % (1,5 екв., 150 мг) при 0 °C, в атмосфері N_2. Одержану реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 г. Потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали н-BuLi (1,5 екв., 2,34 мл) по краплям і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 год. Потім розчин 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (1 екв., 613 мг) в безводному THF (8,3 мл) додавали по краплям до реакційної суміші при -78 °C. Реакційну суміш додатково перемішували при цій температурі протягом 1,75 г і нарешті гідролізували насич. водн. NH_4Cl (5 мл), виливали в DCM (100 мл) і промивали 3 рази водою. Органічну фазу сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 20 % до 40 % EA в циклогексані) з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (317 мг, 29 %) у вигляді білої твердої речовини.

Додавали розчин Et_3SiH (6 екв., 0,71 мл) в безводному DCM (20 мл), а потім розчин TMSOTf (0,075 екв., 0,01 мл) в безводному DCM (7 мл) по краплям до розчину 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (1 екв., 317 мг, 0,73 ммоль) в безводному DCM (7 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., після чого крижану баню прибирали і реакційну суміш перемішували при 25 °C. Після 19 г, додатково додавали Et_3SiH (6 екв., 0,71 мл) і TMSOTf (0,075 екв., 0,01 мл) і реакційну суміш додатково перемішували при 25 °C протягом 5 г. Потім реакційну суміш гасили насич. водн. $NaHCO_3$ (20 мл) і водну фазу екстрагували 3 рази DCM (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (150 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 30 % EA в циклогексані) з одержанням N-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)феніл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (144 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини.

Додавали NaOH (4 екв., 54 мг) до розчину N-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)феніл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (1 екв., 141 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (7 мл) і води (1,4 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 90 год. Потім реакційну суміш гасили водою (30 мл). Одержаний розчин екстрагували DCM (3 × 20 мл) і об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо з одержанням 3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)аніліну (105 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

Приклад 1: Синтез сполуки 1



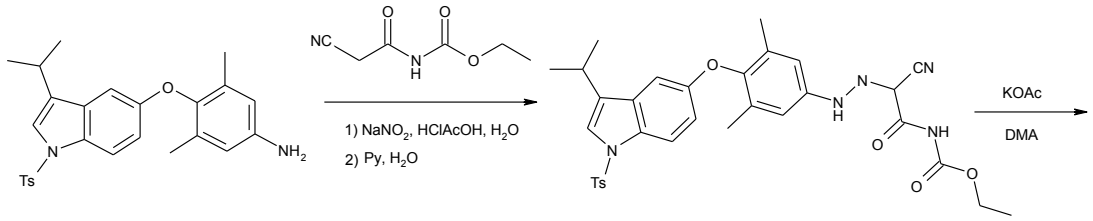
До перемішуваного розчину 3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]метил]аніліну (1,11 г, 2,277 ммоль, 1,00 екв.) в HCl (21,90 мл), HOAc (62,50 мл) і H_2O (47,68 мл) додавали $NaNO_2$ (0,32 г, 4,566 ммоль, 2 екв.) в H_2O (4,2 мл) по краплям протягом 1 год. при 0 °C. Другу реакційну колбу завантажували етил N-(2-ціаноацетил)карбаматом (0,53 г, 3,424 ммоль, 1,5 екв.) в H_2O (58,41 мл) і піридином (22,35 мл) протягом 10 хв при 0 °C. Вищезазначений розчин швидко виливали в другу реакційну колбу протягом 30 хв при 0 °C. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою і PE. Одержану суміш концентрували у вакуумі. Це призвело до одержання етил N-[(Z)-ціан[2-(3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]метил]феніл)-гідразин-1-іліден]карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом, у вигляді червоної твердої речовини.

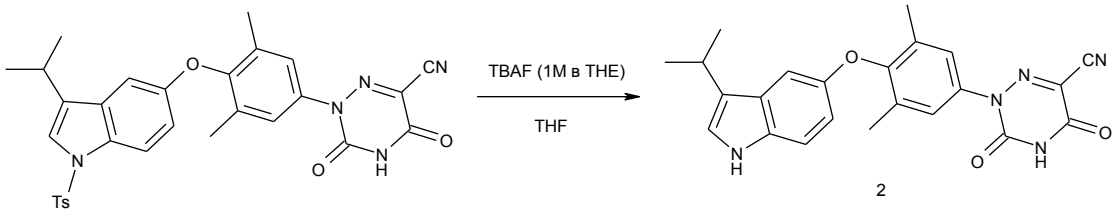
До перемішуваного розчину етил N-[(Z)-ціан[2-(3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]-окси]феніл)гідразин-1-іліден]-карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропілом-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом, (1,16 г, 1,773 ммоль, 1,00 екв.) в DMA (20,00 мл) додавали KOAc (0,35 г, 3,546 ммоль, 2 екв.) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 120 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили додаванням води (10 мл) при к.т. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою (3 × 10 мл). Тверду речовину сушили протягом ночі при к.т. з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (521,2 мг, 45 %) у вигляді червоної твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метил-бензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (521,20 мг, 0,854 ммоль, 1,00 екв.) в THF (20,00 мл) додавали TBAF (20 мл) порціями при к.т. в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом 20 год. при 65 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили H_2O. Одержану суміш екстрагували EA, промивали розсолом, сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ (DCM:MeOH 16:1) з одержанням неочищеного продукту (200 мг). Неочищений продукт (200 мг) очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (11,5 мг, 3 %, сполука 1) у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,67 - 10,60 (м, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,82 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 2,94 (п, J=7,0 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 2: Синтез сполуки 2





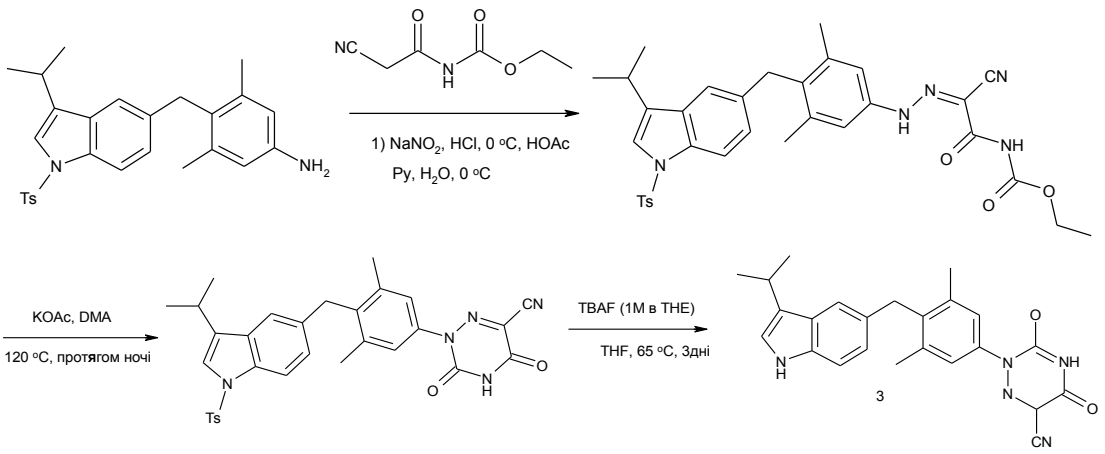
В 3-горлу круглодонну колбу ємністю 100 мл, де підтримується інертна атмосфера нітрогену, завантажували 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметил-анілін (450,00 мг, 1,003 ммоль, 1,00 екв.) в конц. HCl (9,60 мл), AcOH (27,40 мл) і H_2O (20,9 мл). До перемішуваного розчину додавали $NaNO_2$ (145,35 мг, 2,107 ммоль, 2,1 екв.) в H_2O (1,8 мл) і по краплям протягом 45 хв при 0 °С. Другу реакційну колбу завантажували метил N-(2-ціаноацетил)карбаматом (213,85 мг, 1,505 ммоль, 1,50 екв.) в H_2O (25,6 мл) і піридином (9,80 мл) протягом 10 хв при 0 °С. Вищезазначений розчин швидко виливали в другу реакційну колбу протягом 30 хв при 0 °С. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою і PE. Одержану суміш концентрували у вакуумі. Це призвело до одержання етил N-[(Z)-ціан[2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)гідразин-1-іліден]-карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)-3,5-диметилфеніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом, у вигляді червоної твердої речовини.

До перемішуваного розчину етил N-[(Z)-ціан[2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метил-бензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)гідразин-1-іліден]-карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)-3,5-диметилфеніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом (ім'я створене Chemdraw) (560,0 мг, 0,910 ммоль, 1,00 екв.) в DMA (10,00 мл) додавали KOAc (178,52 мг, 1,819 ммоль, 2,0 екв.) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 120 °С в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили додаванням води (10 мл) при к.т. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (350 мг, 56 %) у вигляді червоної твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)-індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (330,00 мг, 1 екв.) в THF додавали TBAF(1 M в THF) (8,00 мл) при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 48 год. при 65 °С. Одержану суміш розбавляли водою (100 мл).Одержану суміш екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очистка приводила до одержання 2-[4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (132,3 мг, 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H-ЯМР: (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,66 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 2,94 (п, J=6,9 Гц, 1H), 2,10 (с, 6H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 3: Синтез сполуки 3



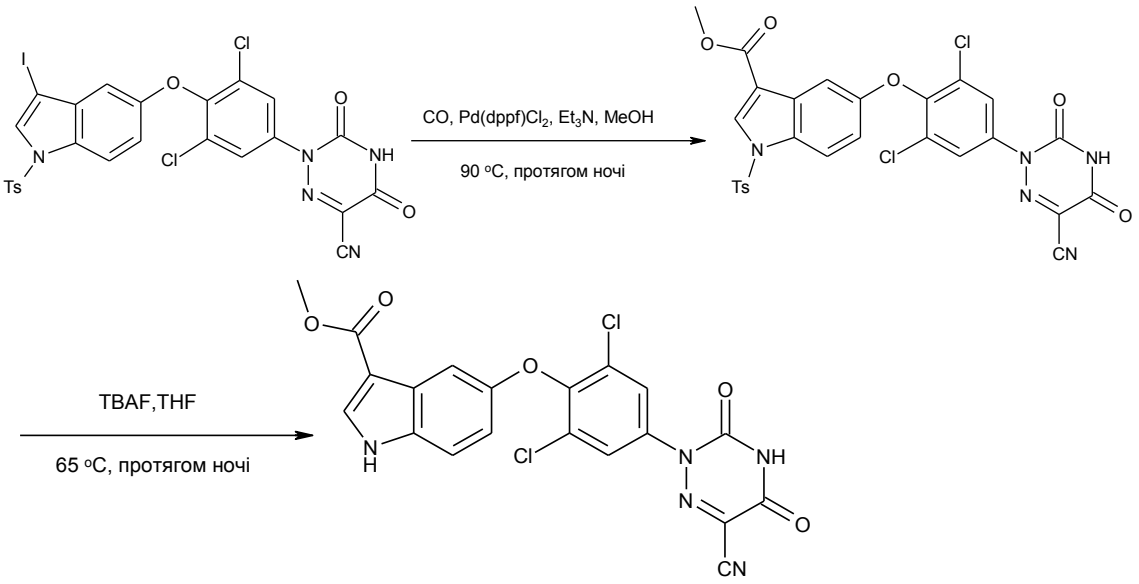
В першій реакційній колбі, до перемішуваного розчину 4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметиланіліну (480,00 мг, 1,075 ммоль, 1,00 екв.) в концентрованій HCl (9,60 мл), HOAc (28,80 мл) і H_2O (22,4 мл) в атмосфері нітрогену при 0 °C додавали $NaNO_2$ (155,72 мг, 2,257 ммоль, 2,1 екв.) в H_2O (22,4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хв при 0 °C. В другій реакційній колбі, перемішували розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (251,72 мг, 1,612 ммоль, 1,50 екв.) в H_2O (27,2 мл) і піридину (9,60 мл) при 0 °C протягом 10 хв. Вміст першої реакційної колби швидко виливали в другу реакційну колбу, реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою (3 × 50 мл) і PE (3 × 50 мл). Одержану суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт виділяли у вигляді жовтої твердої речовини, 520 мг, чистота 80 %, вихід 63 %.

До перемішуваного розчину етил N-[(Z)-ціан[2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)гідразин-1-іліден]-карбоніл]карбамату, який також можна назвати етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)гідразиніліден)ацетил)карбаматом, (350,00 мг, 0,570 ммоль, 1,0 екв.) в DMA (8,0 мл) при к.т. додавали KOAc (111,94 мг, 1,141 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 3 г. Реакційну суміш гасили додаванням води (10 мл) при к.т. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою (3 × 10 мл). Тверді речовини сушили в вакуумі більше 2 год. при 60 °C з одержанням 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. Бажаний продукт виділяли у вигляді темно-оранжевої твердої речовини, 250 мг, чистота 80 %, вихід 62 %.

До перемішуваного розчину 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (200,00 мг, 0,352 ммоль, 1,00 екв.) в THF (5,00 мл) в атмосфері нітрогену при 0 °C додавали TBAF (10,57 мл, 10,570 ммоль, 30,00 екв., 1 M в THF). Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Зразок очищали з одержанням 2-(4-((3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (сполука 3, 29,7 мг, чистота 99 %, вихід 20 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 13,00 (ш, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,14 (с, 2H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,68-6,71 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,00-3,04 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,24-1,25 (м, 6H).

Приклад 4: Синтез сполуки 4



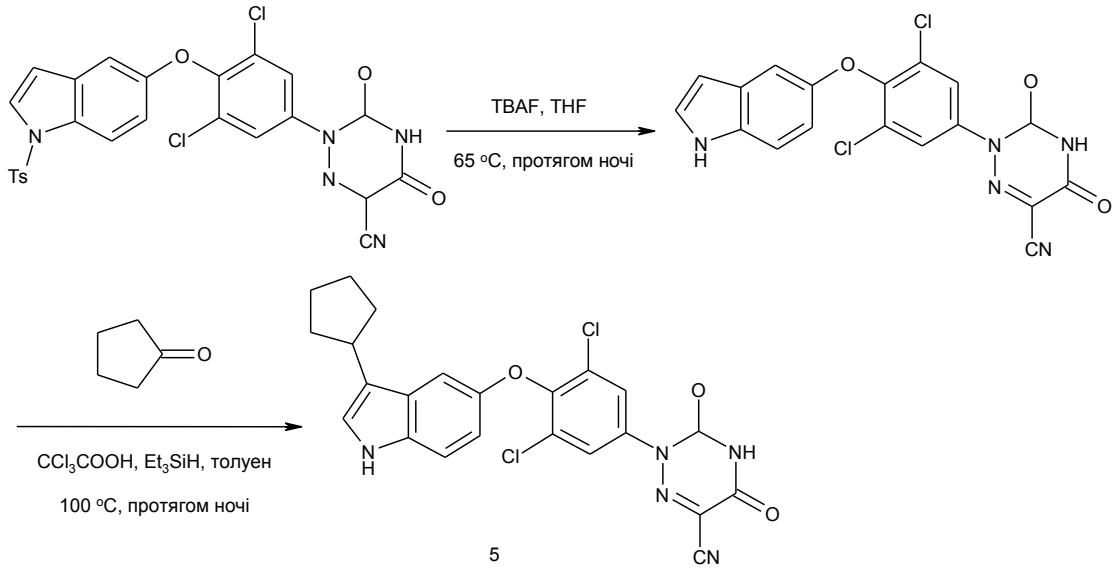
В автоклав ємністю 50 мл завантажували 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (1,00 г, 1,44 ммоль, 1,00 екв.), дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфін)-фероцен]-паладій (II) (0,11 г, 0,144 ммоль, 0,10 екв.), триетиламін (0,44 г, 4,32 ммоль, 3,00 екв.), метанол (10 мл). Вміст автоклава

поміщали в атмосферу моноксиду карбону (30 атм). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °С. Каталізатори відфільтровували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 500 мг (вихід 67 %) метил 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-1-(4-метилбензен-сульфоніл)-індол-3-карбоксилату вигляді коричневої твердої речовини.

У флакон ємністю 40 мл завантажували метил 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-3-карбоксилат (400 мг, 0,639 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (5 мл), флуорид тетрабутиламонію (6,39 мл, 1 М в тетрагідрофурані, 6,39 ммоль, 10,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65 °С і гасили водою (10 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 30,4 мг (вихід 15 %) метил 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-1Н-індол-3-карбоксилату вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ м.д.: 7,97 (с, 1Н), 7,80 (с, 2Н), 7,41-7,44 (м, 2Н), 6,88-6,92 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н).

Приклад 5: Синтез сполуки 5



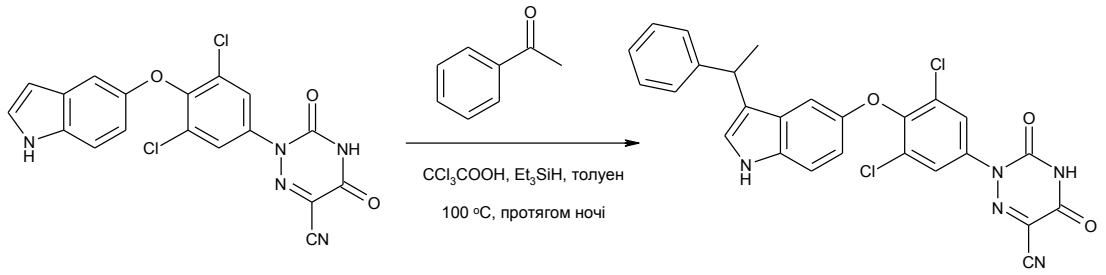
5

В круглодонну колбу ємністю 250 мл завантажували 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (1,00 г, 1,759 ммоль, 1,00 екв.), тетрагідрофуран (20 мл), флуорид тетрабутиламонію (52,78 мл, 1 М в тетрагідрофурані, 52,78 ммоль, 30,00 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при 65 °С і потім гасили водою (150 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 200 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 500 мг (вихід 69 %) 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (300 мг, 0,724 ммоль, 1,00 екв.), трихлороцтової кислоти (355 мг, 2,17 ммоль, 3,00 екв.) і триетилсилану (337 мг, 2,90 ммоль, 4,0 екв.) в толуені (10 мл) в атмосфері нітрогену при 100 °С додавали циклопентанон (366 мг, 4,35 ммоль, 6,00 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С і концентрували при зниженому тиску. Очистка приводила до одержання 20,2 мг (вихід 6 %) 2-[3,5-дихлор-4-[(3-циклопентил-1Н-індол-5-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,77 (с, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 7,30-7,34 (м, 1Н), 7,13 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,64-6,68 (м, 1Н), 3,06-3,14 (м, 1Н), 1,99-2,03 (м, 2Н), 1,60-1,78 (м, 6Н).

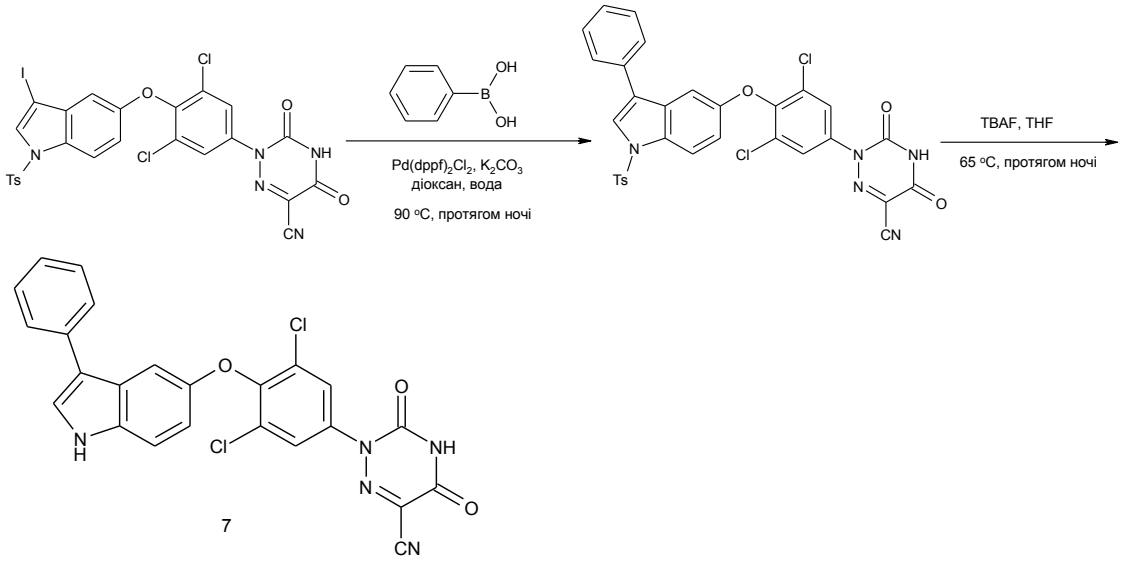
Приклад 6: Синтез сполуки 6



В круглодонну колбу ємністю 50 мл, завантажену 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилом (300 мг, 0,724 ммоль, 1,00 екв.), трихлороцтовою кислотою (355 мг, 2,17 ммоль, 3,00 екв.), толуеном (10,00 мл), триетилсиланом (504,10 мг, 4,35 ммоль, 6,00 екв.) в атмосфері нітрогену, додавали ацетофенон (261 мг, 2,17 ммоль, 3,00 екв.) при 100 °C. Одержаний розчин перемішували протягом ночі при 100 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в воді (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення привело до одержання 63,2 мг (вихід 17 %) 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(1-фенілетил)-1H-індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,88 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,21-7,29 (м, 2H), 7,13-7,21 (м, 4H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,63-6,67 (м, 1H), 6,38-6,39 (м, 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 1,56-1,59 (м, 3H).

Приклад 7: Синтез сполуки 7



7

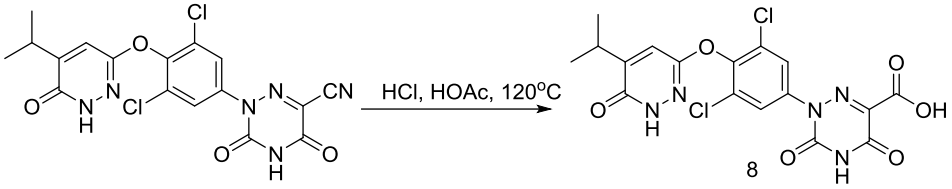
До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (400 мг, 0,576 ммоль, 1,00 екв.) і фенілборонової кислоти (91,3 мг, 0,749 ммоль, 1,30 екв.) і діоксані (4 мл) і води (0,8 мл) додавали дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфін)-фероцен]паладій (II) (42,2 мг, 0,0580 ммоль, 0,10 екв.) і карбонат калію (238,88 мг, 1,728 ммоль, 3,00 екв.) при к.т. в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 170 мг (вихід 42 %) 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метил-бензен-сульфоніл)-3-феніліндол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-феніліндол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (160 мг, 0,248 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (4 мл) додавали флуорид трет-бутил-амонію (4,96 мл, 1 М в тетрагідрофурані, 4,96 ммоль, 20,00 екв.) при к.т. в атмосфері нітрогену. Потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл) і об'єднані органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 20 мл), сушили безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Очищення привело до

одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(3-феніл-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (сполука 7, 39 мг, 32 %) у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ м.д.: 7,78 (с, 2H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,35-7,41(м, 3H), 7,18-7,23 (м, 2H), 681-6,84(м, 1H).

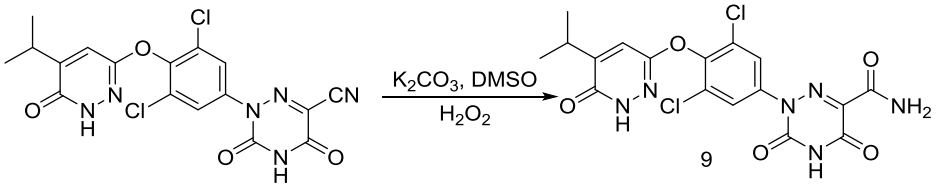
Приклад 8: Синтез сполуки 8



До розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (200,00 мг, 0,460 ммоль, 1,00 екв.) в HOAc (4,43 мл, 0,074 ммоль, 0,16 екв.) додавали HCl (2,00 мл, 0,055 ммоль, 0,12 екв.) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 120 °C в атмосфері нітрогену. Неочищений продукт (160 мг) очищали з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (78,3 мг, 38 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д.: 13,82 (с, 1H), 12,70 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 3,05 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H).

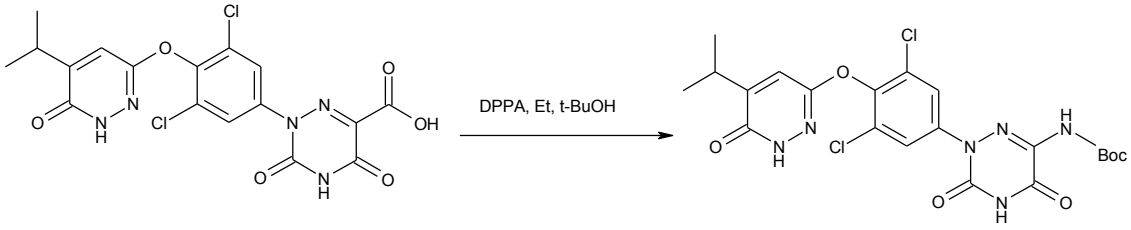
Приклад 9: Синтез сполуки 9

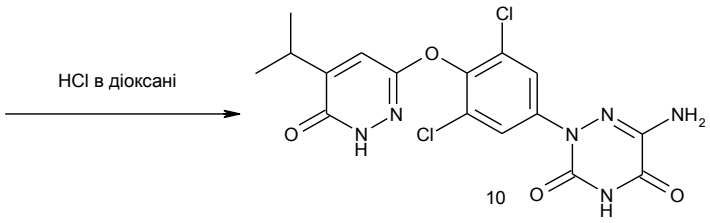


До розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (200,00 мг, 0,460 ммоль, 1,00 екв.) в DMSO (5 мл) додавали K_2CO_3 (190,53 мг, 1,379 ммоль, 3,00 екв.) і H_2O_2 (2 мл, 30 % в воді) порціями при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 5 год. при к.т. Реакційну суміш гасили насиченим розчином $Na_2S_2O_3$ при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали зворотною флеш-хроматографією с наступними умовами (колонка, C18; мобільна фаза, ACN в воді, градієнт від 10 % до 80 % за 30 хв) з одержанням неочищеного продукту (150 мг), який потім очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 60 мл/хв; Градієнт: від 20 % B до 33 % B за 9 хв;) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбоксаміду (112,1 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,76 (с, 1H), 12,20 (с, 1H), 8,14 (ш, 1H), 7,85-7,90 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 3,05 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 10: Синтез сполуки 10





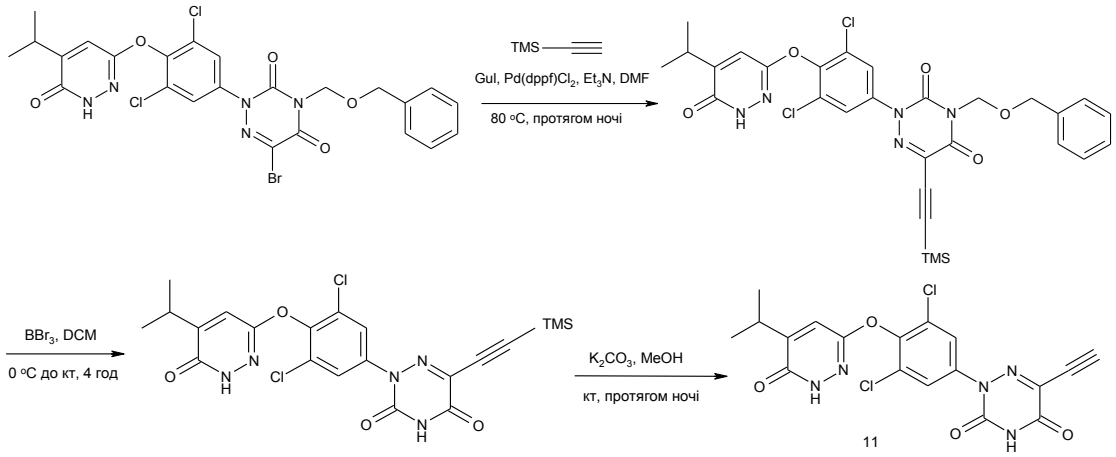
До розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (200,00 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.) в трет-BuOH (20,00 мл, 210,465 ммоль) додавали DPPA (375,64 мг, 1,365 ммоль, 3,10 екв.) і Et_3N (138,12 мг, 1,365 ммоль, 3,10 екв.) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 24 год. при 85 °C в атмосфері нітрогену. Одержану суміш концентрували. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), і потім промивали NH_4Cl (4 × 200 мл), $NaHCO_3$ і розсолом. Об'єднані органічні шари сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали CH_2Cl_2:MeOH (50:1), з одержанням трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату (110 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 525 $[M+H]^+$.

Розчин трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату (90,0 мг, 1 екв.) в 4 н. HCl в 1,4-діоксані (5,00 мл) перемішували протягом ночі при к.т. Одержану суміш концентрували. Неочищений продукт (70 мг) очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: XBridge Prep OBD C18, Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 60 мл/хв; Градієнт: від 10 B до 40 B за 8 хв) з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (18,8 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,26 (с, 1H), 12,18 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,45 (с, 2H), 2,95-3,10 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 11: Синтез сполуки 11



До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (430,00 мг, 0,706 ммоль, 1,00 екв.) і триметилсилілацетилену (207,96 мг, 2,117 ммоль, 3,0 екв.) в DMF (10 мл) додавали CuI (26,88 мг, 0,141 ммоль, 0,20 екв.), Et_3N (214,25 мг, 2,117 ммоль, 3,00 екв.) і $Pd(dppf)Cl_2$ (103,28 мг, 0,141 ммоль, 0,20 екв.) порціями при к.т. в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (1 × 100 мл), сушили безводним Na_2SO_4. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[2-(триметилсиліл)етиніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (260 мг, 52 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

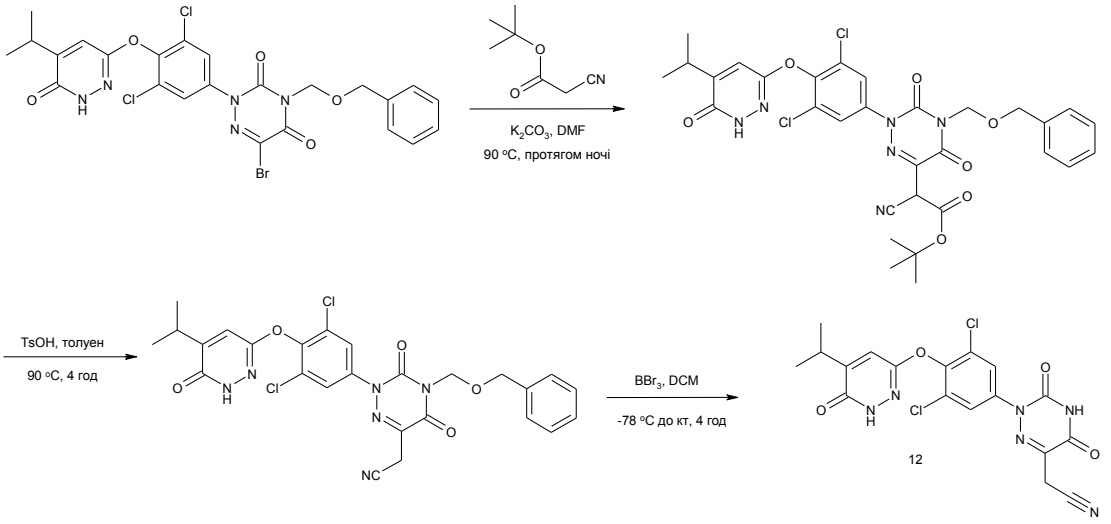
До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[2-(триметилсиліл)етиніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (240,00 мг, 0,383

ммоль, 1,00 екв.) в DCM (5 мл) додавали BBr3 (383,84 мг, 1,532 ммоль, 4,00 екв.) по краплям при 0 °C в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при к.т. і гасили MeOH (5 мл).Одержану суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 100 мг (неочищений) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[2-(триметилсиліл)-етиніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[2-(триметилсиліл)етиніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (100,00 мг, 0,197 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (10 мл) додавали K_2CO_3 (109,16 мг, 0,790 ммоль, 4,00 екв.) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Очищення привело до одержання 19,4 мг (вихід 22 %) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-етиніл-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,75 (с, 1H), 12,23 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,03-3,10 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 12: Синтез сполуки 12



До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (300,00 мг, 0,492 ммоль, 1,00 екв.) і трет-бутил 2-ціанацетату (208,54 мг, 1,477 ммоль, 3,0 екв.) в DMF (5,00 мг) при к.т. додавали K_2CO_3 (272,21 мг, 1,970 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C. Реакційну суміш гасили водою (30 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали з одержанням 190 мг (чистота 95 %) трет-бутил2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]-2-ціанацетату (190 мг, 58 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

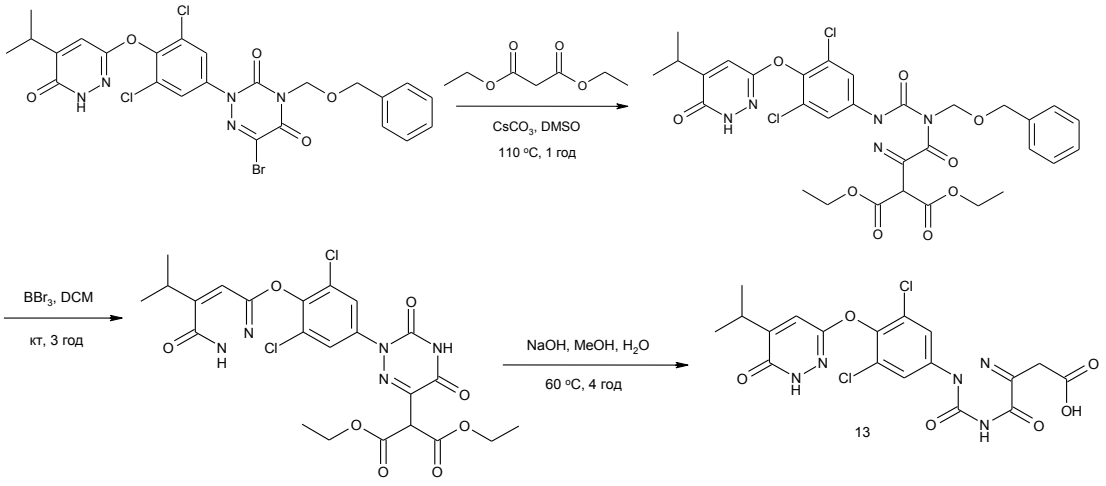
В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували трет-бутил 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]-2-ціанацетат (190,00 мг, 0,284 ммоль, 1,00 екв.), TsOH (24,43 мг, 0,142 ммоль, 0,5 екв.) і толуен (5 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 4 год. при 90 °C і гасили водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 190 мг неочищеного (чистота 70 %) 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]ацетонітрилу (190 мг, вихід 82 %) у вигляді жовтої олії.

До перемішуваного розчину 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]ацетонітрилу (190,00 мг, 0,334 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (3 мл) в атмосфері нітрогену при -78 °C додавали BBr_3 (501,57 мг, 2,002 ммоль, 6,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 4 год. Реакційну суміш гасили водою (10 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводним сульфатом натрію,

фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Очищення привело до одержання 24,9 мг (вихід 16 %) 2-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)ацетонітрилу у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,71 (с, 1Н), 12,20 (с, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 7,46 (с, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 3,03-3,07 (м, 1Н), 1,11-1,31 (м, 6Н).

Приклад 13: Синтез сполуки 13



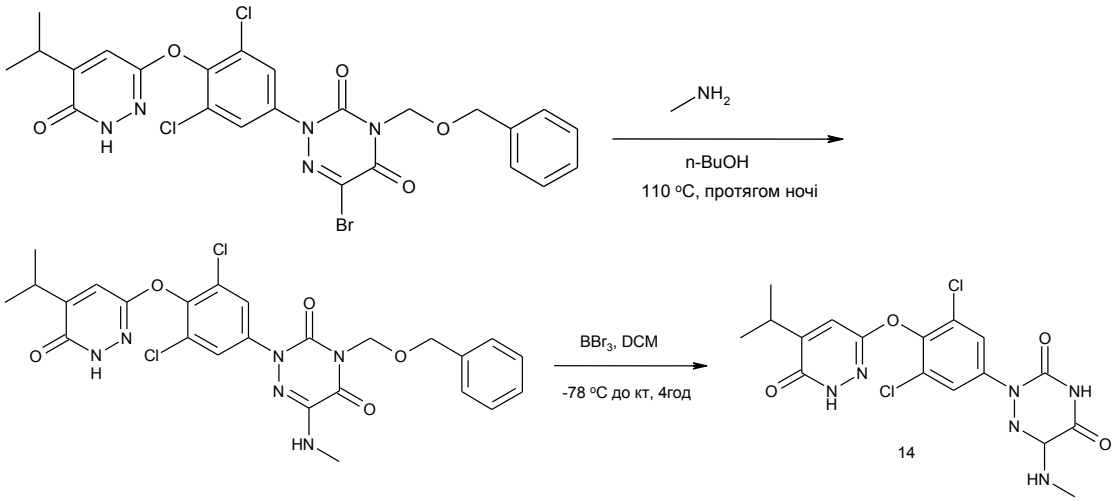
До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (350,00 мг, 0,574 ммоль, 1,00 екв.) і діетилмалонату (184,02 мг, 1,149 ммоль, 2,00 екв.) в DMSO (5 мл) в атмосфері нітрогену при к.т. додавали Cs_2CO_3 (561,52 мг, 1,723 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 1 г. Реакційну суміш гасили водою (20 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт розбавляли дихлорметан (50 мл) і готували суспензію з силікагелем розміром 100 ~ 200 меш (2 г). Зразок очищали і бажаний продукт виділяли у вигляді жовтої олії. 270 мг, чистота 90 %, вихід 61 %.

До перемішуваного розчину 1,3-діетил 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]-пропандіоату (250,00 мг, 0,363 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (5,00 мл) в атмосфері нітрогену при 0 °С додавали BBr_3 (363,86 мг, 1,452 ммоль, 4,00 екв.). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 г. Реакційну суміш гасили водою (15 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 15 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Подальшого очищення цього матеріалу не проводилося. Неочищений продукт виділяли у вигляді жовтої твердої речовини, 210 мг, чистота 70 %, вихід 71 %.

До перемішуваного розчину 1,3-діетил 2-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)пропандіоату (210,00 мг, 0,369 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (5,00 мл) і H_2O (1,00 мл) при к.т. додавали NaOH (147,78 мг, 3,695 ммоль, 10,00 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 4 г. Значення pH суміші доводили до ~5-6 гідрохлоридною кислотою (1 М). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл) сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали з одержанням 2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)оцтової кислоти. Бажаний продукт виділяли у вигляді білої твердої речовини (54,0 мг, чистота 99,5 %, вихід 31 %).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,82 (с, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 3,44 (с, 2Н), 3,01-3,10 (м, 1Н), 1,19-1,24 (м, 6Н).

Приклад 14: Синтез сполуки 14

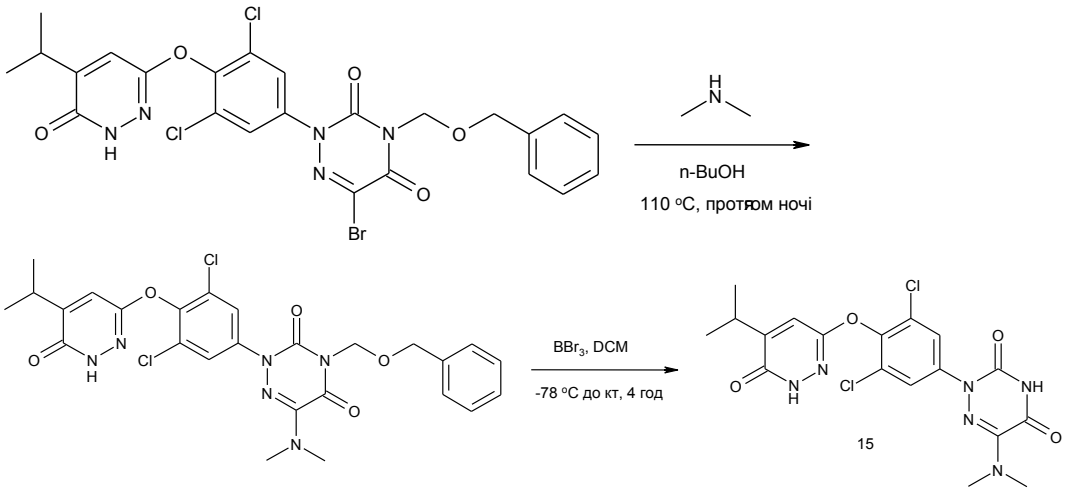


До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (400,00 мг, 0,657 ммоль, 1,00 екв.) в н-BuOH (5 мл) додавали метиламін (3,3 мл, 6,565 ммоль, 10,00 екв., 2 М в THF) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110 °С. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали з одержанням 220 мг (вихід 53 %) 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-6-(диметиламін)-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

До перемішуваного розчину 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(метиламін)-1,2,4-триазин-3,5-діону (400,00 мг, 0,715 ммоль, 1,00 екв.) в DCM додавали BBr_3 (716,55 мг, 2,860 ммоль, 4,00 екв.) при -78 °С. Одержаний розчин перемішували протягом 4 год. при к.т. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Очищення привело до одержання 86,9 мг (вихід 54 %) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(метиламін)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,99 (с, 1Н), 12,23 (с, 1Н), 8,82 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,16 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 3,03-3,08 (м, 1Н), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Приклад 15: Синтез сполуки 15



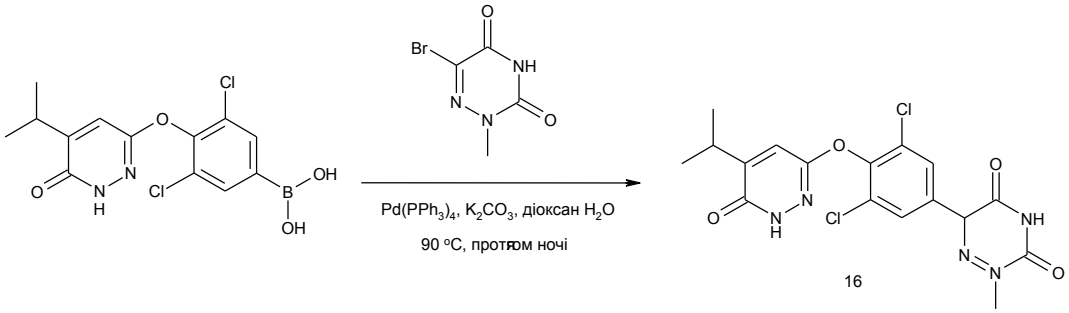
В круглодонну колбу ємністю 50 мл додавали 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діон (400,00 мг, 0,657 ммоль, 1,00 екв.) в н-BuOH (8 мл) і диметиламін (3,3 мл, 6,565 ммоль, 10,00 екв., 2 М в THF) при к.т. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110 °С. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали з одержанням 170 мг (вихід 41 %) 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)-окси]феніл]-6-(диметиламін)-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді світло-рожевої твердої речовини.

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(диметил-амін)-1,2,4-триазин-3,5-діон (160,00 мг, 0,279 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10,00 мл). Додавали BBr_3 (279,61 мг, 1,116 ммоль, 4,00 екв.) при -78 °С. Одержаний розчин перемішували 4 год. при к.т. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Очищення привело до одержання 54,3 мг (вихід 42 %) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(диметиламін)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,91 (с, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 3,03-3,10 (м, 1Н), 2,99 (д, J=8,1Гц, 6Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Приклад 16: Синтез сполук 16 і 23

Сполука 16

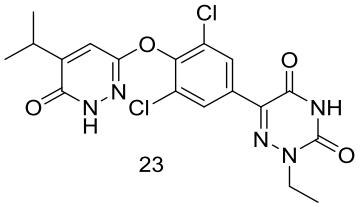


16

До перемішуваної суміші 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]фенілборонової кислоти (250,00 мг, 0,729 ммоль, 1,00 екв.), 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону (180,19 мг, 0,875 ммоль, 1,20 екв.), K_2CO_3 (201,48 мг, 1,458 ммоль, 2,00 екв.) в діоксан (10 мл) і H_2O (1 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (168,46 мг, 0,146 ммоль, 0,20 екв.) в атмосфері нітрогену. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 90 °С в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш гасили водою (15 мл) і екстрагували ЕА (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 15 мл), сушили безводним сульфатом натрію фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розтирали з EA:PE 1:5 і MeCN (5 мл), промивали етером (5 мл) з одержанням бажаного продукту 6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону (103,8 мг, 34 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,45 (ш, 1Н), 12,21 (с, 1Н), 8,10 (с, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,11-2,97 (м, 1Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Сполука 23

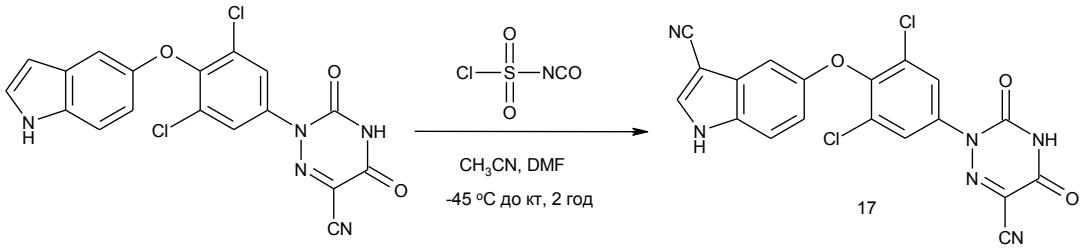


23

Сполуку 23 одержували так само, як описано для сполуки 16, використовуючи 6-бром-2-етил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діон замість 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ: 12,39 (с, 1Н), 12,18 (с, 1Н), 8,09 (с, 2Н), 7,40-7,41 (м, 1Н), 3,95-4,03 (м, 2Н), 3,00-3,07 (м, 1Н), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,28 (т, J=6,9 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 438 $[M+H]^+$.

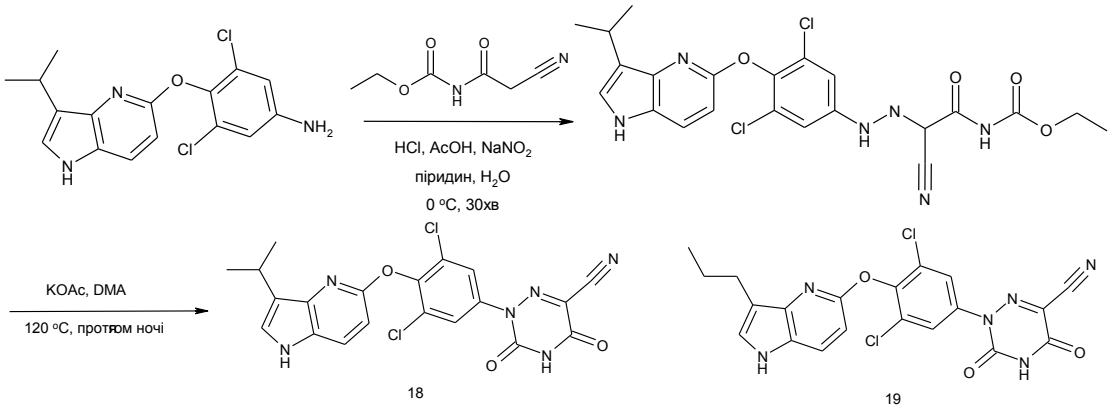
Приклад 17: Синтез сполуки 17



До розчину 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (250,0 мг, 0,604 ммоль, 1,00 екв.) в ацетонітрилі (4 мл) додавали по краплям хлорсульфонілізоціанат (102,5 мг, 0,724 ммоль, 1,2 екв.) в ацетонітрилі (0,4 мл) при -45 °C в атмосфері нітрогену. Під час додавання утворювався дрібний осад. Суміш перемішували при -45 °C в атмосфері нітрогену протягом 10 хв. Потім повільно додавали N, N-диметилформамід (4 мл), і суміші давали нагрітися до к.т. і перемішували протягом 2 г. Реакційну суміш гасили додаванням води/льоду (10 мл) при 0 °C. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 × 10 мл), насиченим $NaHCO_3$, і розсолом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Залишок очищали препаративною ТШХ з дихлорметан:метанол (12:1) з одержанням неочищеного продукту (160 мг). Неочищений продукт (160 мг) очищали препаративною ВЕРХ з наступними умовами (Колонка: Kinetex EVO C 18 Column, 30*150, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (0,05 % TFA), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 60 мл/хв; Градієнт: від 50 % B до 50 % B за 8 хв) з одержанням 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-1H-індол-3-карбонітрилу (75,9 мг, вихід 29 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,30 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,28 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,58 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,97-7,01 (м, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H).

Приклад 18: Синтез сполук 18 і 19



Додавали $NaNO_2$ (150,8 мг, 2,19 ммоль, 2,1 екв.) в H_2O (12 мл) по краплям до розчину 3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)аніліну (350,0 мг, 1,04 ммоль, 1,0 екв.) в HCl (5,5 мл, конц.), AcOH (16 мл) і H_2O (12 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °C. Потім реакційну суміш швидко виливали в розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (243,8 мг, 1,56 ммоль, 1,5 екв.) в H_2O (16 мл) і піридину (5,5 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали водою (2 × 15 мл) і петролейним ефіром (2 × 15 мл) сушили при зниженому тиску з одержанням (350 мг, неочищений) етил N-[(E)-ціан([2-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]гідразин-1-іліден])карбоніл]карбамату у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 503 $[M+H]^+$.

До розчину етил N-[(E)-ціан([2-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]гідразин-1-іліден])карбоніл]карбамату (350,00 мг, 0,695 ммоль, 1,00 екв.) в DMA (20 мл) додавали KOAc (341,22 мг, 3,477 ммоль, 5,00 екв.). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 120 °C і гасили водою (30 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ТШХ (Мобільна фаза: MeOH/DCM=1: 7; Ку = 0,4; виявлення: УФ) з одержанням неочищеного продукту (180 мг). Продукт відділяли

препаративною хіральною ВЕРХ, Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм; Мобільна фаза A: Гексан (0,1 % FA)--ВЕРХ, Мобільна фаза B: EtOH--ВЕРХ; Швидкість потоку: 20 мл/хв; Градієнт: Від 10 % B до 10 % B за 21 хв. Очищення привело до одержання бажаного продукту 2-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (86,3 мг, 26 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,25 (ш, 1H), 11,00 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,78-2,95 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H).

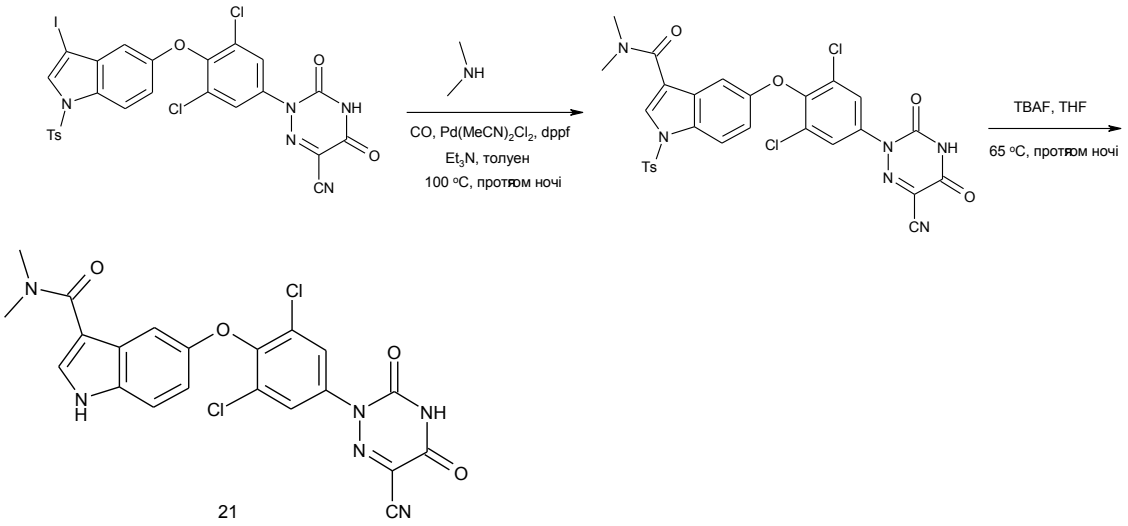
РХМС (ECI, m/z): 457,0 $[M+H]^+$.

В результаті реакції також утворюється побічний продукт 2-[3,5-дихлор-4-([3-пропіл-1H-пірол[3,2-b]-піридин-5-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (20,8 мг, 6 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,26 (ш, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,42 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,45-1,58 (м, 2H), 0,77 (т, J=7,5 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 457,0 $[M+H]^+$.

Приклад 19: Синтез сполук 20, 21 і 22

Сполука 21



21

В автоклав ємністю 20 мл завантажували 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (600,00 мг, 0,864 ммоль, 1,00 екв.), диметиламін (2,59 мл, 2 М в тетрагідрофурані, 5,185 ммоль, 6,00 екв.), 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен (95,47 мг, 0,173 ммоль, 0,20 екв.), біс(ацетонітрил)паладій(II) хлорид (22,42 мг, 0,0864 ммоль, 0,10 екв.), триетиламін (262,35 мг, 2,593 ммоль, 3,00 екв.), толуен (15 мл). Вміст автоклава поміщали в атмосферу монооксиду карбону (20 атм). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C і гасили водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 15 мл), сушили безводним сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці для хроматографії C18 CH_3CN:вода (3:2) з одержанням 300 мг (вихід 49 %) 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N, N-диметил-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-3-карбоксаміду у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 637 $[M-H]^-$.

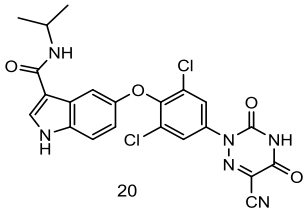
До перемішуваного розчину 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N, N-диметил-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-3-карбоксаміду (200,00 мг, 0,313 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали флуорид тетрабутиламонію (1,25 мл, 1 М в тетрагідрофурані, 1,251 ммоль, 4,00 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили водою (5 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (5 × 10 мл) і гідрохлоридною кислотою (1 М), сушили безводним сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт (150 мг) очищали препаративною ВЕРХ з наступними умовами (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD

Column, 19*250 мм, 10 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: Від 27 % B до 47 % B за 7 хв) з одержанням 52 мг (вихід 34 %) 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N, N-диметил-1H-індол-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,76 (с, 1H),7,68 (с, 2H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,90-6,94 (м, 1H), 3,13 (с, 6H).

РХМС (ECI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

Сполука 20



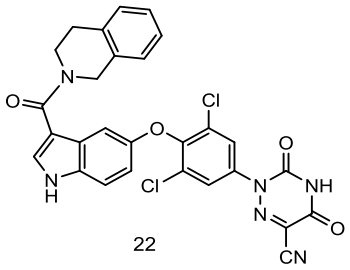
20

Сполуку 20 одержували так само, як описано для сполуки 21, використовуючи 2 екв. ізопропіламіну замість 6 екв. диметиламіну і залишаючи реагувати протягом ночі при 80 °C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,89 (с, 1H),7,77 (с, 2H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,87-6,91(м, 1H),4,12-4,16 (м, 1H),1,21(д, J=6,6 Гц, 6H).

РХМС (ECI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

Сполука 22



22

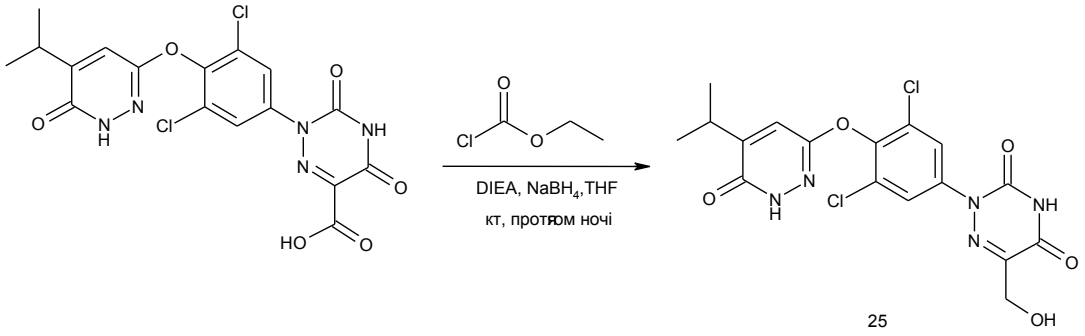
Сполуку 22 одержували так само, як описано для сполуки 21, використовуючи 1,5 екв. тетрагідроізохіноліну замість 6 екв. диметиламіну.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,70 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15-7,17 (м, 3H), 7,07 (ш, 1H), 6,93-6,99 (м, 1H), 6,91-6,92 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,86 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,87 (т, J=5,8 Гц, 2H).

РХМС: 573 $[M+H]^+$.

Приклад 20: Синтез сполук 24, 25 і 26

Сполука 25



25

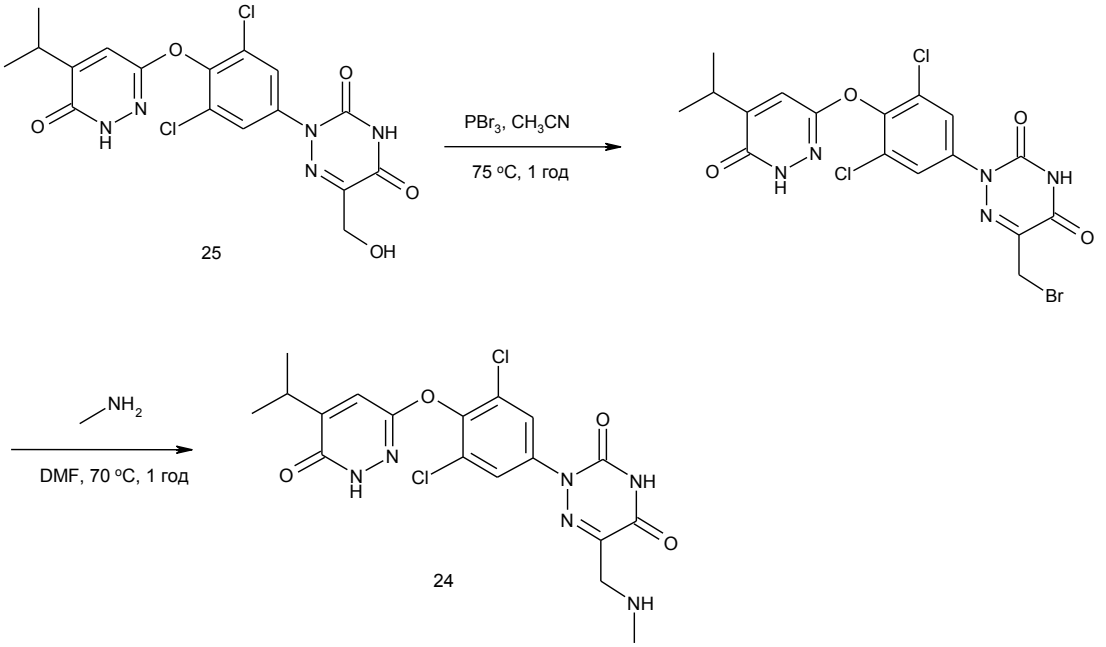
До розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (500 мг, 1,101 ммоль, 1,00 екв.) і N, N-диізопропілометиламіну (298,77 мг, 2,312 ммоль, 2,10 екв.) в тетрагідрофурані (30 мл) при 0 °C в атмосфері нітрогену додавали етилхлорформіат (126,62 мг, 1,167 ммоль, 1,06 екв.) по

краплям. Суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі і обробляли по краплям розчином боргідриду натрію (124,94 мг, 3,302 ммоль, 3,00 екв.) в воді (2 мл) при 0 °C. Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім повільно гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ (10 мл). Одержану суміш екстрагували хлороформ/ізопропанол (3/1) (5 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт (400 мг) очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19*150 мм; Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: Від 19 % B до 31 % B за 8 хв), що призвело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(гідроксиметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (100,6 мг, вихід 21 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (ш, 1H), 12,22 (ш, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,30 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,02-3,11 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H).

РХМС (ECI, m/z): 440 $[M+H]^+$.

Сполука 24



25

24

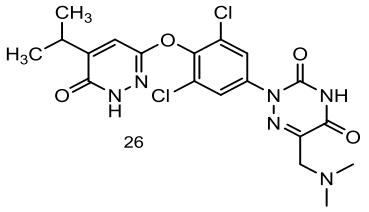
В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(гідроксиметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (1,60 г, 3,634 ммоль, 1,00 екв.), ацетонітрил (15 мл). Додавали трибромід фосфору (0,3 мл) при 0 °C в атмосфері нітрогену. Одержаний розчин перемішували протягом 1 год. при 75 °C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім гасили насиченим водним $NaHCO_3$ (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,1 г (вихід 39 %) 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (400 мг, 0,795 ммоль, 1,00 екв.), метиламін (1,2 мл, 2 М в тетрагідрофурані, 2,385 ммоль, 3,00 екв.) і N, N-диметилформамід (8 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. при 70 °C. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (5 мл). У цей час, її підкислювали додаванням 1 н. гідрохлоридної кислоти (5 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Органічний шар видаляли. Водний шар підлужували додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ (15 мл) і екстрагували змішаним розчином хлороформ:ізопропанол 3:1 (5 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт (300 мг) очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XBridge Prep OBD

C18 Column, 30×150 мм 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 60 мл/хв; Градієнт: Від 17 % B до 35 % B за 8 хв. Очищення привело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[(метиламін)метил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (64,8 мг, вихід 18 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (ш, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,01-3,19 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 453 $[M+H]^+$.

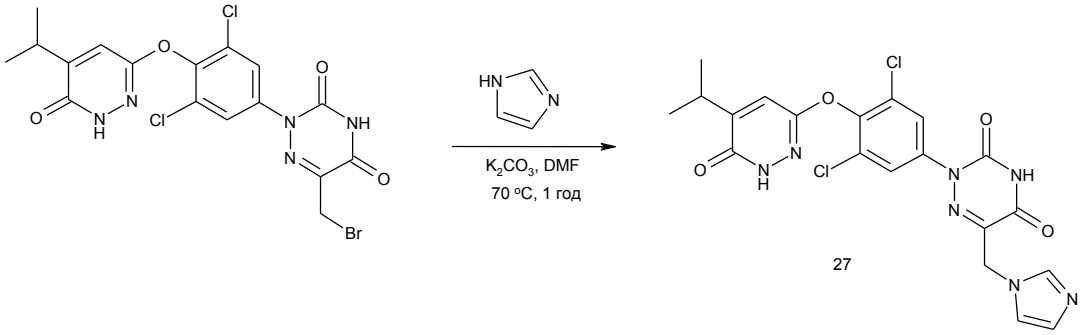
Сполука 26



26

Сполуку 26 одержували так само, як описано для сполуки 24, використовуючи диметиламін замість метиламіну і залишаючи реагувати при 60 °C протягом 1 г. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (ш, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 3,37 (ш, 2H), 3,03-3,08 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 467 $[M+H]^+$.

Приклад 21: Синтез сполуки 27



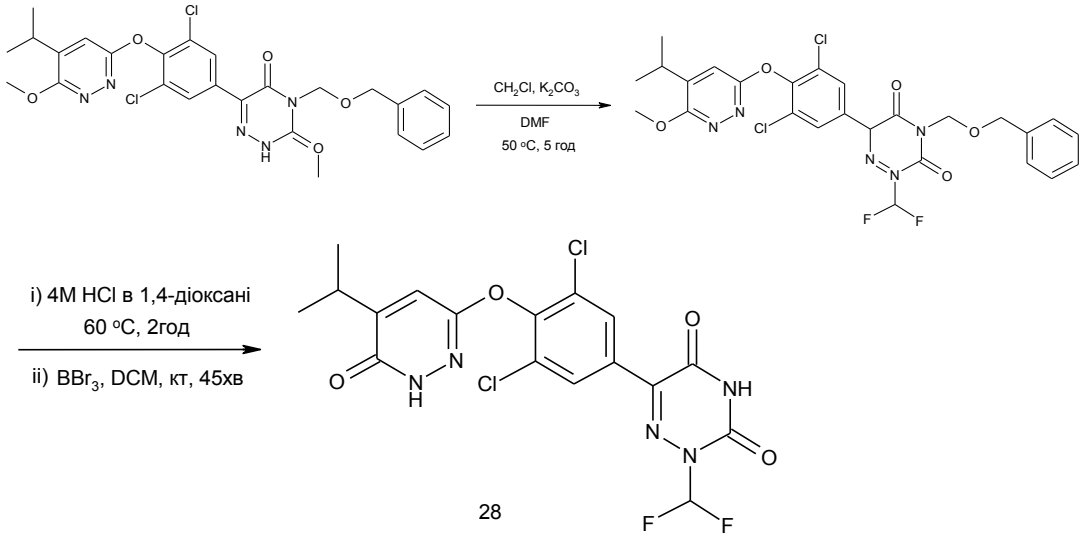
27

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (400,00 мг, 0,795 ммоль, 1,00 екв.), імідазол (64,95 мг, 0,954 ммоль, 1,20 екв.), карбонат калію (219,75 мг, 1,590 ммоль, 2,00 екв.) і N, N-диметилформамід (8 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. при 70 °C і послідовно охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (5 мл). У цей час, її підкислювали додаванням 1 н. гідрохлоридної кислоти (5 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Органічний шар видаляли. Водний шар підлужували додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ (15 мл) і екстрагували сумішшю хлороформ:ізопропанол 3:1 (5 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт (150 мг) очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 60 мл/хв; Градієнт: Від 19 % B до 37 % B за 8 хв; Очищення привело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(імідазол-1-ілметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (14,5 мг, вихід 4 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,19 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,02-3,09 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 6H).

РХМС (ECI, m/z): 490 $[M+H]^+$.

Приклад 22. Синтез сполуки 28



28

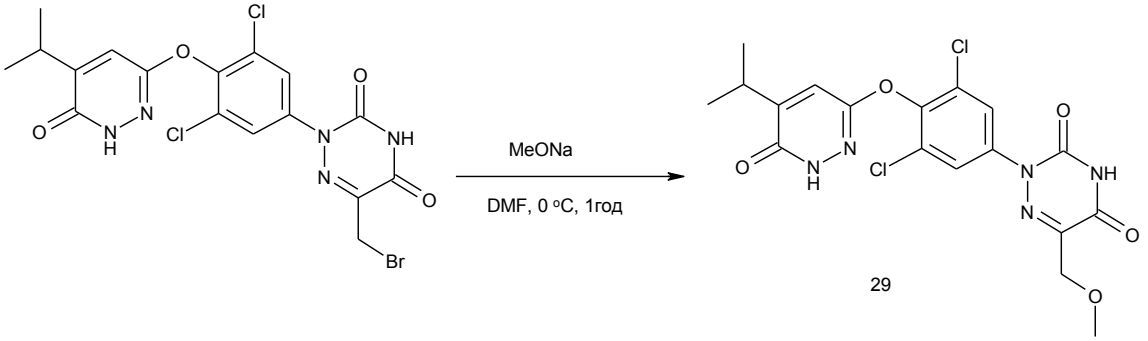
Перемішувану суміш 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]феніл]-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (310 мг, 0,569 ммоль, 1,00 екв.) і K_2CO_3 (630 мг, 4,56 ммоль, 8,00 екв.) в DMF (20 мл) барботували дифлуорхлорметаном протягом 4 г і суміш перемішували протягом 5 год. при 50 °C. Реакційну суміш гасили додаванням води (50 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (150 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи PE:EA 2:1) з одержанням 230 мг (вихід 65 %) 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метоксипіридазин-3-іл)окси]феніл]-2-(дифлуорметил)-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС (ECI, m/z): 594 $[M+H]^+$.

Перемішували 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-метокси-піридазин-3-іл)окси]феніл]-2-(дифлуорметил)-1,2,4-триазин-3,5-діон (230 мг, 0,387 ммоль, 1,00 екв.) в розчині гідрогенхлориду (4 мл, 4M в 1,4-діоксані) протягом 2 год. при 60 °C. Після охолодження до 25 °C, одержану суміш концентрували у вакуумі. Залишок потім розбавляли DCM (5 мл) і додавали розчин BBr_3 (1,5 мл, 1 M в DCM) по краплям при 25 °C. Кінцеву реакційну суміш перемішували протягом 45 хв при 25 °C. Реакційну суміш гасили додаванням води (1 мл). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали зворотно-фазовою хроматографією (колонка: силікагель C18; Мобільна фаза, A: вода (містить 10 мМ NH_4HCO_3) і B: ACN (від 0 % до 50 % більше 15 хв); Детектор: УФ 220/254 нм). Фракції продукту ліофілізували з одержанням 113,4 мг (вихід 63 %) 6-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-2-(дифлуорметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,78 (ш с, 1H), 12,22 (ш с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,83 (т, J=57,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,13-2,98 (м, 1H), 1,20 (д, J=7,2 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 460 $[M+H]^+$.

Приклад 23 Синтез сполуки 29



29

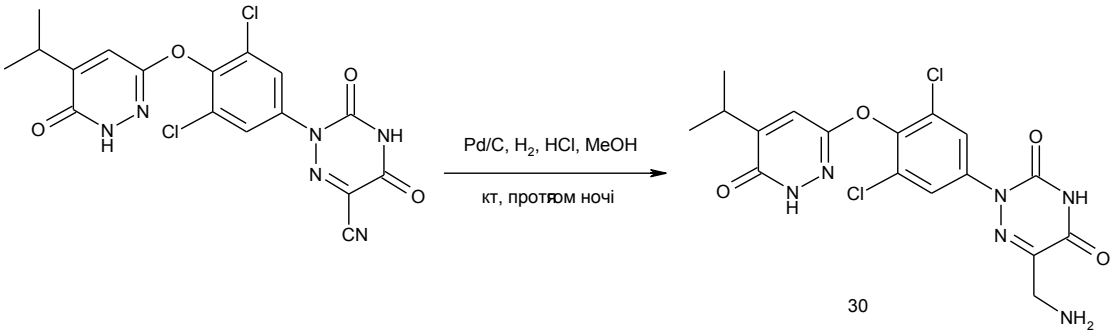
В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (400 мг, 0,795 ммоль, 1,00 екв.), N, N-диметилформамід (8 мл) в атмосфері нітрогену. Додавали метилат натрію (0,50

мл, 30 % мас./мас. в метанолі) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Суміш підкислювали додаванням 1 н. гідрохлоридної кислоти (5 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Органічний шар промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем розчином дихлорметан/метанол (10/1) з одержанням неочищеного продукту (150 мг) і потім очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19*150 мм; Мобільна фаза A: Вода (0,1 % FA), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: Від 31 % B до 51 % B за 8 хв; Очищення привело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(метоксиметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (26,2 мг, вихід 7 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 12,22 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,03-3,07 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H).

РХМС (ECI, m/z): 454 $[M+H]^+$.

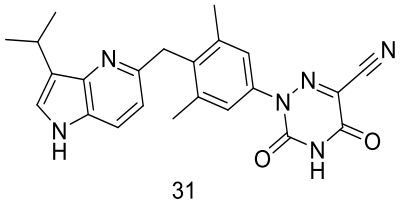
Приклад 24 Синтез сполуки 30



30

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (300,00 мг, 0,689 ммоль, 1,00 екв.), концентровану гідрохлоридну кислоту (2 мл), Pd/C (30,00 мг, 0,282 ммоль, 0,41 екв.), метанол (30,00 мл, 0,936 ммоль, 1,36 екв.) в атмосфері гідрогену. Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали метанолом (5 × 30 мл), фільтрат збирали і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли насиченим розчином $NaHCO_3$ (10ml) і екстрагували розчином хлороформ:ізопропанол (3:1) (5 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт (300 мг) очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: Kinetex EVO C18 Column, 30*150, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 мМ NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: Від 5 % B до 30 % B за 9 хв;. Очищення привело до одержання 6-(амінметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (29,6 мг, вихід 10 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 3,84 (ш, 2H), 3,02-3,07 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

Приклад 25. Синтез сполуки 31



31

До суміші 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-аніліну (70 мг, 156,39 мкмоль, 1 екв.), конц. HCl (87,97 мкл, 6,75 екв.) в H_2O (1 мл) додавали по краплям розчин нітриту натрію (14,84 мг, 215,04 мкмоль, 1,38 екв.) в H_2O (1 мл) підтримуючи температуру нижче 0 °C. Після закінчення додавання, реакційну суміш перемішували протягом 0,5 г. Суміш етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (27,47 мг, 175,94 мкмоль, 1,13 екв.) і NaOAc (43,30 мг, 527,83 мкмоль, 3,38 екв.) в EtOH (3 мл) додавали по краплям до одержаного розчину діазонієвої солі нижче 0 °C і додатково перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш

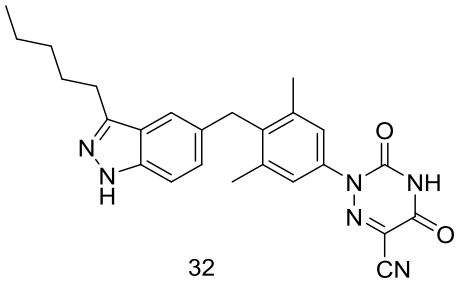
(об'єднану з іншою партією на 50 мг) розбавляли H_2O (10 мл), доводили до pH 7~8 насич. водн. $NaHCO_3$, потім екстрагували EA (50 мл x3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат в петролейному ефірі = 0~35 %) з одержанням етил N-[(2E)-2-ціано-2-[[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]гідразон]ацетил]карбамату (75 мг, вихід 31 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Суміш етил N-[(2E)-2-ціано-2-[[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]гідразон]-ацетил]карбамату (55 мг, 89,47 мкмоль, 1 екв.) і NaOAc (36,70 мг, 447,36 мкмоль, 5 екв.) в AcOH (5 мл) перемішували при 130 °C протягом 5 год. Видаляли AcOH при зниженому тиску, залишок розбавляли H_2O (50 мл), доводили до pH 7~8 насич. водн. $NaHCO_3$, потім екстрагували EA (50 мл x3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (65 мг) у вигляді жовтої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину 2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (60 мг, 105,51 мкмоль, 1 екв.) в THF (5 мл) додавали TBAF (1 M в THF, 2,53 мл, 24 екв.) однією порцією при 20 °C. Потім одержану суміш перемішували при 65 °C протягом 8 г в атмосфері N_2. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (50 мл x3). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. NH_4Cl (100 млx3), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC [Колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм, 5 мкм; Мобільна фаза: від 15 % ACN в воді (0,225 % FA) до 45 % ACN в воді (0,225 % FA)] з одержанням 2-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (25 мг, 56 % вихід, чистота 98,3 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 13,11-12,66 (м, 1H), 10,83 (ш с, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,20 (тд, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 2,39 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 26. Синтез сполуки 32



32

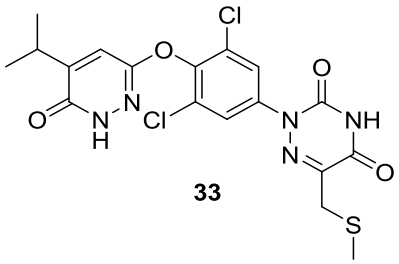
Розчин $NaNO_2$ (2,1 екв., 45 мг) в воді (6,5 мл) додавали до розчину 3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)аніліну (1 екв., 100 мг, 0,31 ммоль) в HCl 37 % (106 екв., 2,7 мл), оцтової кислоти (8,3 мл) і води (6,5 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г. Паралельно, перемішували розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (1,5 екв., 73 мг) в воді (7,8 мл) і піридину (2,7 мл) при 0 °C протягом 15 хв. Першу реакційну суміш швидко додавали до другої. Одержану реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г.

Осад фільтрували і промивали водою і петролейним ефіром з одержанням етил-(2-ціано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (13 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Фільтрат екстрагували DCM (3 × 50 мл) і об'єднані органічні фази сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо з одержанням етил-(2-ціано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (225 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

Ацетат натрію (4 екв., 102 мг) додавали до розчину етил-(2-ціано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-індазол-5-іл)метил)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (1 екв., 152 мг, 0,31 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 4 г і потім охолоджували до 0 °C, додавали воду (10 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Потім осад фільтрували, промивали водою і петролейним ефіром і очищували флеш-

хроматографією на силікагелі (від 0 % до 10 % MeOH в DCM) з одержанням 40 мг червоної твердої речовини, яку додатково розтирали в Et_2O і iPr_2O з одержанням сполуки 32 (20 мг, 15 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): 0,83 (т, J=2,5 Гц, 3H); 1,27 (ш, s, 4H); 1,63-1,70 (квінтет, J=7,7 Гц, 2H); 2,28 (с, 6H); 2,80 (т, J=7,2 Гц, 2H); 4,15 (с, 2H); 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H); 7,18 (с, 2H); 7,27 (с, 1H); 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H); 12,51 (с, 1H); 12,99 (с, 1H)

Приклад 27. Синтез сполуки 33

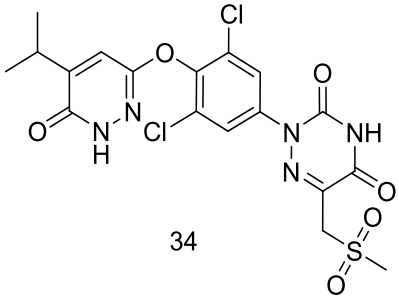


33

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізо-пропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-(гідроксиметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (1,60 г, 3,63 ммоль), CH_3CN (15 мл). Додавали PBr_3 (0,3 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Одержаний розчин перемішували протягом 1 год. при 75 °C. Суміш охолоджували до к.т. і потім гасили $NaHCO_3$ (насич., водн., 10 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді жовтої твердої речовини (1,1 г, 39 %).

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (300 мг, 0,60 ммоль), DMF (8 мл). Додавали $NaSCH_3$ (125 мг, 1,79 ммоль) при 0 °C. Суміш підкислювали додаванням 1 н. водн. HCl (5 мл) і екстрагували EA (3 × 15 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (1:3) з одержанням неочищеного продукту (150 мг) і потім очищали препаративною ВЕРХ. Очищення привело до одержання 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-6-[(метилсульфаніл)-метил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді майже білої твердої речовини (32,9 мг, 12 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (ш, 1H), 12,21 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,01-3,10 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 470 $[M+H]^+$.

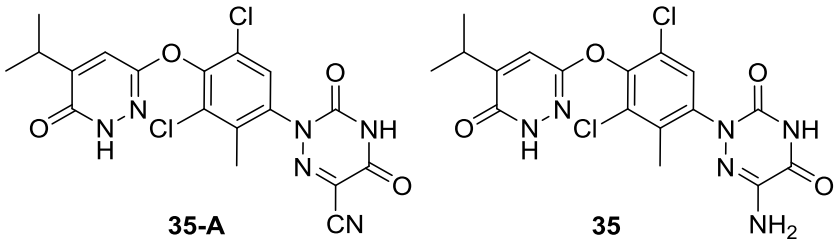
Приклад 28. Синтез сполуки 34



34

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (480 мг, 0,954 ммоль), DMF (8 мл), CH_3SO_2Na (292 мг, 2,86 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. при 60 °C. Суміш підкислювали додаванням HCl (водн., 1N, 5 мл) і екстрагували EA (3 × 15 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем DCM:MeOH (10:1) з одержанням неочищеного продукту і потім очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-6-(метансульфонілметил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (70,8 мг, 15 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,74 (ш, 1H), 12,22 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,01-3,11 (м, 4H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

Приклад 29. Синтез сполуки 35



35-A **35**

В круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували 3-метил-4-нітрофенол (4,50 г, 29,4 ммоль), бензилтриметиламонію тетрахлорйодат (24,6 г, 58,8 ммоль), AcOH (600 мл). Реакційну суміш перемішували 18 год. при 70 °C. Тверді речовини видаляли фільтруванням і промивали AcOH (300 мл). Органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EA:вода (500 мл:250 мл). Органічний шар відділяли, промивали розсолом (2 × 200 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем EA:PE (4:94) з одержанням 2,6-дихлор-3-метил-4-нітрофенолу у вигляді коричневої твердої речовини (4,9 г, 64 %).

У флакон ємністю 250 мл завантажували 2,6-дихлор-3-метил-4-нітрофенол (5,00 г, 22,5 ммоль), порошок Fe (6,29 г, 113 ммоль), NH_4Cl (9,64 г, 180 ммоль), EtOH (50 мл), і воду (25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C. Тверді речовини видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на силікагелі EA:PE (2:5) з одержанням 4-аміно-2,6-дихлор-3-метилфенолу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (3,45 г, 59 %).

Одержували 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]-2-метиланілін так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]-аніліну з одержанням коричневої твердої речовини (3,9 г, 73 %), починаючи з 4-аміно-2,6-дихлор-3-метилфенолу.

Одержували 6-(4-аміно-2,6-дихлор-3-метилфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-он так само, як описано для 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону, починаючи з 4-аміно-2,6-дихлор-3-метилфенолу, з одержанням майже білої твердої речовини (2,5 г, 56 %).

Етил (E)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат одержували так само, як описано для етил (E)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату з одержанням оранжевої твердої речовини (140 мг, 72 %).

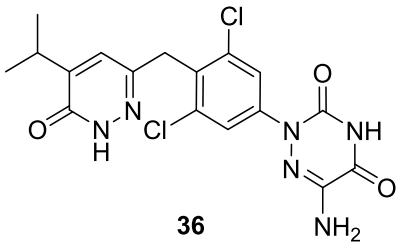
Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метил-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (сполука 35-A) так само, як описано для 2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу, з одержанням коричневої твердої речовини (2,1 г, 64 %).

Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти з одержанням коричневої твердої речовини (1,0 г, 52 %).

Одержували трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамат так само, як описано для трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату з одержанням коричневої твердої речовини (600 мг, 71 %).

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамат (600 мг, 1,11 ммоль), DCM (15,0 мл). Додавали TFA (5 мл) по краплям при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EA (50 мл). Доводили pH розчину до 8 $NaHCO_3$ (насич., водн.), потім екстрагували EA (3 × 20 мл), органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метил-феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (сполука 35) у вигляді білої твердої речовини (105 мг, 39 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (ш, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,39 (ш, 2H), 3,01-3,10 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

Приклад 30. Синтез сполуки 36



36

6-[(4-аміно-2,6-дихлорфеніл)метил]-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-он одержували згідно з літературною методикою (J. Med. Chem. 2014, 57, 3912−3923) з одержанням жовтої твердої речовини (1,9 г, 50 %).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)метил)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату з одержанням жовтої твердої речовини (659 мг, 86 %).

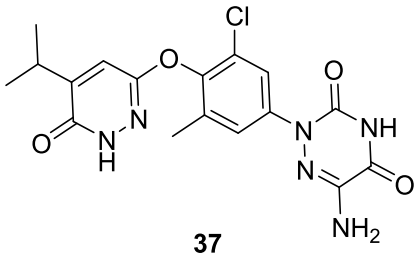
Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу з одержанням майже білої твердої речовини (1,3 г, 86 %).

Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти з одержанням жовтої олії (800 мг, 48 %).

Одержували трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамат так само, як описано для трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату з одержанням жовтої твердої речовини (600 мг, 65 %).

Одержували 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]-феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням білої твердої речовини (227 мг, 49 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (с, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,52 (ш, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,98-3,02 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 423 $[M+H]^+$.

Приклад 31. Синтез сполуки 37



37

Одержували 4-аміно-2-хлор-6-метилфенол так само, як описано в WO2004014382 з одержанням коричневої твердої речовини (10,8 г, 88 %).

Одержували 3-хлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]-5-метиланілін так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]-аніліну з одержанням коричневої напівтвердої речовини (9,5 г, 68 %).

Одержували 6-(4-аміно-2-хлор-6-метилфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-он так само, як описано для 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2H-піридазин-3-ону з одержанням рожевої твердої речовини (6,5 г, 68 %).

Одержували етил (2-(2-(3-хлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-5-метилфеніл)гідразиніліден)-2-ціаноацетил)карбамат так само, як описано для етил(2-ціано-2-(2-(4-((3-ізопропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-гідразиніліден)ацетил)карбамату з одержанням жовтої твердої речовини (4,56 г, 75 %).

Одержували 2-[3-хлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-5-метилфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-

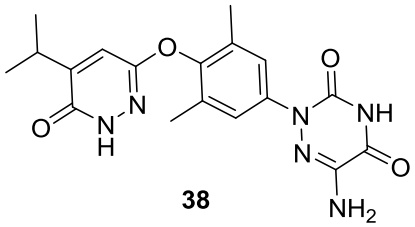
оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу з одержанням світло-жовтої твердої речовини (2,3 г, 53 %).

Одержували 2-[3-хлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-5-метилфеніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти з одержанням білої твердої речовини (880 мг, 75 %).

Одержували трет-бутил-N-(2-[3-хлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-5-метилфеніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамат так само, як описано для трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату з одержанням білої твердої речовини (790 мг, 70 %).

Одержували 6-аміно-2-[3-хлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-5-метилфеніл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діон так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням білої твердої речовини (100 мг, 50 %). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (ш, 1Н), 12,10 (с, 1Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 7,34-7,37 (м, 1Н), 6,41 (с, 2Н), 3,08-2,99 (м, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 405,0 $[M+H]^+$.

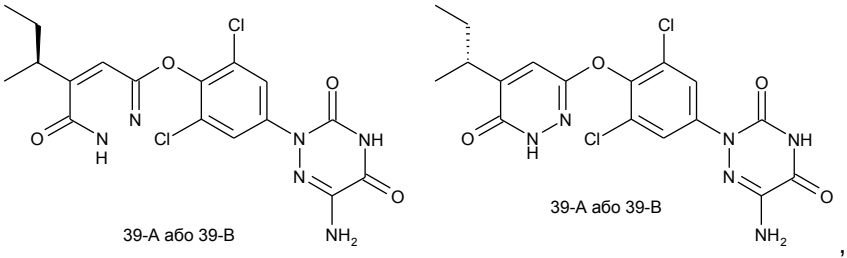
Приклад 32. Синтез сполуки 38



38

Одержували 6-аміно-2-[4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-3,5-диметилфеніл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діон так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону з одержанням білої твердої речовини (238 мг, 54 %). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10 (ш, 1Н), 12,00 (ш, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,25 (с, 2Н), 6,32 (ш, 2Н), 3,01-3,09 (м, 1Н), 2,10 (с, 6Н), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

Приклад 33. Синтез сполук 39-А, і 39-В



,

Одержували 3,6-дихлор-4-(втор-бутил)піридазин так само, як описано для 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину (див. також Samaritoni, J. G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117−121) з одержанням жовтої олії (23,3 г, 79 %).

До суміші 3,6-дихлор-4-(втор-бутил)піридазину (7,00 г, 34,1 ммоль) і 4-аміно-2,6-дихлорфенолу (6,68 г, 37,6 ммоль) в DMSO (70 мл) додавали K_2CO_3 (14,2 г, 103 ммоль) і CuI (1,95 г, 10,2 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 90 °С в атмосфері N_2. Тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат гасили NH_4Cl (насич. Водн.,1 150 мл). Одержану суміш екстрагували ЕА (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 150 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Зразок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали EA:PE (0~40 % більше 20 хв). Фракції збирали, об'єднували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)піридазин-3-іл]окси]аніліну у вигляді коричневої напівтвердої речовини (10 г, 72 %).

Суміш 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)піридазин-3-іл]окси]-аніліну (10 г, 28,9 ммоль) і NaOAc (8,28 г, 101 ммоль) в AcOH (100 мл) перемішували протягом ночі при 100 °С. Суміш

концентрували при зниженому тиску з видаленням AcOH. Залишок розбавляли водою (100 мл) і pH доводили до 8 NaOH (водн., 1 М). Суміш екстрагували EA (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (100 мл) і NaOH (100 мл, 1 М водн.) і одержану суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Суміш концентрували при зниженому тиску з видаленням MeOH. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Зразок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~70 % більше 20 хв). Фракції збирали, об'єднували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-(втор-бутил)-2H-піридазин-3-ону у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5,95 г, 60 %).

Одержували етил (2-(2-(4-((5-(втор-бутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)гідразиніліден)-2-ціаноацетил)карбамат, жовту тверду речовину (4,63 г, 77 %), так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Суміш етил (2-(2-(4-((5-(втор-бутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)гідразиніліден)-2-ціаноацетил)карбамату (4,40 г, 8,88 ммоль) і NaOAc (3,64 г, 44,4 ммоль) в AcOH (50 мл) перемішували протягом 2 год. при 120 °C. Суміш виливали в воду (100 мл) і неочищений продукт одержували фільтруванням. Зразок очищали колонковою хроматографією (CH_3OH: DCM=0~15 % більше 20 хв). Фракції збирали, об'єднували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (2,27 г, 52 %).

Суміш 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (1,00 г, 2,23 ммоль) в конц. HCl (5 мл) і AcOH (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 120 °C. Суміш виливали в воду (20 мл) і бажаний продукт 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту одержували фільтруванням у вигляді білої твердої речовини (860 мг, 78 %).

До суміші 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (860 мг, 1,84 ммоль) в tBuOH (15,0 мл) додавали DPPA (1,52 г, 5,52 ммоль) і NEt_3 (743 мг, 7,35 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при 85 °C в атмосфері N_2, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли DCM (50 мл), промивали розсолом (30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту який очищали колонковою хроматографією і елюювали MeOH:DCM (0~7 % більше 20 хв). Фракції концентрували при зниженому тиску з одержанням рацемічного трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]окси]-феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату у вигляді білої твердої речовини (700 мг, 67 %).

Додатково очищували трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-піридазин-3-іл]-окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (500 мг, 0,927 ммоль) препаративною НФХ-ВЕРХ (Колонка: Reg-AD, 30 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: CO_2, Мобільна фаза B: EtOH (8 ммоль/л NH_3.MeOH)-ВЕРХ; Швидкість потоку: 50 мл/хв; Градієнт: 50 % B; 220 нм; Об'єм проби: 4 мл; Кількість прогонів: 11). Очищення привело до одержання енантіомеру 1 у вигляді білої твердої речовини (130 мг, 26 %, ЧУ: 5,79 хв), і енантіомеру 2 у вигляді білої твердої речовини (ЧУ: 6,97 хв, 190 мг, 37 %).

Захисну boc-групу кожного енантіомеру знімали окремо в DCM (10 мл) і TFA (3 мл). Одержані суміші перемішували протягом 4 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Розчинник видаляли при зниженому тиску, суміші розбавляли EA (30 мл), промивали $NaHCO_3$ (насич., водн., 20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту.

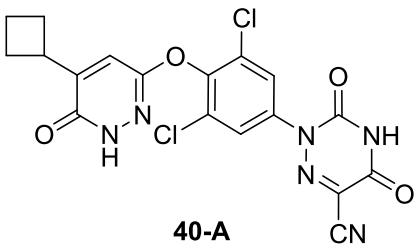
Очищали сполуку 39-A (відповідає енантіомеру 1) препаративною ВЕРХ (Колонка: Xselect CSH OBD Column 30 × 150 мм 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3.H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку:60 мл/хв; Градієнт: Від 23 B до 43 B за 7 хв; 220 нм; ЧУ: 5,32 хв) з одержанням білої твердої речовини (49,6 мг, 46 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,95-12,52 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,52 (с, 2H), 2,86-2,94 (м, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,45-1,56 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,86 (т, J=7,5 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 439,0 $[M+H]^+$.

Розтирали сполуку 39-B (відповідає енантіомеру 2) з EA:MeOH (5 мл:1 мл) з одержанням бажаного продукту у вигляді майже білої твердої речовини (67,5 мг, 42 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц,

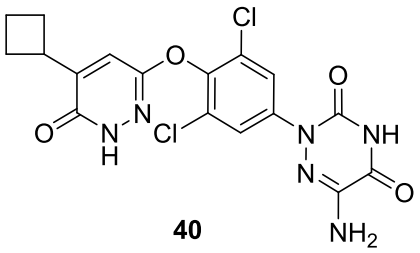
DMSO-d_6) δ 12,19-12,28 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,83-2,94 (м, 1H), 1,61-1,77 (м, 1H), 1,43-1,58 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 439,0 $[M+H]^+$.

Аналізи НФХ для сполук 39-A, і 39-B: Назва колонки: Enantiocel C3-3, 4,6 × 100 мм, 3 мкм. Співрозчинник: 20 % EtOH (0,1 % DEA). Потік (мл/хв): 4. Температура: 35 °C. Детектор: 220 нм. 39-A: ЧУ = 2,947 хв. 39-B: ЧУ = 3,269 хв.

Приклад 34. Синтез сполук 40-A і 40



40-A



40

Одержували 3,6-дихлор-4-циклобутилпіридазин так само, як описано для 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину з одержанням безбарвної олії (12 г, 38 %).

Одержували 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-циклобутилпіридазин-3-іл)окси]анілін так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)піридазин-3-іл]окси]аніліну з одержанням жовтої твердої речовини (3,07 г, 34 %).

Перемішувану суміш 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-циклобутилпіридазин-3-іл)окси]аніліну (2,52 г, 7,31 ммоль), NaOAc (2,10 г, 25,6 ммоль) в AcOH (25 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску з видаленням AcOH. Залишок розбавляли водою (30 мл) і pH доводили до 8 NaOH (водн., 1 M). Суміш екстрагували EA (3 × 60 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (25 мл) і розчині NaOH (25 мл, 1 M водн.) і одержану суміш перемішували протягом ночі при 120 °C. Суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 60 мл), органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-циклобутил-2H-піридазин-3-ону (2,27 г, неочищений) у вигляді коричневої твердої речовини.

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат (2,61 г, неочищена жовта тверда речовина) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату.

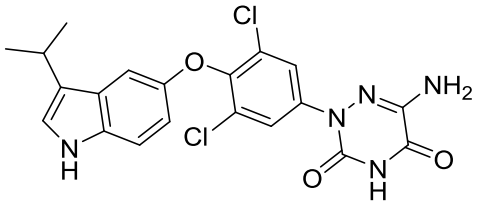
До перемішуваної суміші етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (2,50 г, 5,07 ммоль) в DMA (25 мл) додавали KOAc (1,99 г, 20,3 ммоль) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 5 год. при 120 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш гасили водою (200 мл) і екстрагували EA (3 × 150 мл), і органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали DCM:MeOH (9:1) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді коричневої твердої речовини (сполука 40-A, 2,1 г, 84 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (ш, 1H), 12,19 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,49-7,51 (м, 1H), 3,50-3,62 (м, 1H), 1,93-2,34 (м, 5H), 1,75-1,88 (м, 1H).

До перемішуваної суміші 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (1,30 г, 2,91 ммоль) в AcOH (12 мл) додавали HCl (6 мл) по краплям при к. т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 120 °C. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску з видаленням AcOH. pH суміші доводили до 8 Na_2CO_3 (насич., водн.). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 50 мл). pH суміші доводили до 5 HCl (1 M). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (1,0 г, неочищена) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До перемішуваного розчину 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (800 мг, 1,72 ммоль) в трет-BuOH (30 мл) додавали DPPA (1,42 г, 5,15 ммоль) і NEt_3 (694 мг, 6,86 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 85 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EA (50 мл) і промивали розсолом (40 мл). Органічні шари об'єднували сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі розчином PE:EA (4:1) з одержанням трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (518 мг, 53 %).

До перемішуваного розчину трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату (450 мг, 0,837 ммоль) в DCM (5 мл) додавали TFA (2,50 мл) по краплям при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли DCM (30 мл), промивали $NaHCO_3$ (насич., водн., 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (89,4 мг, 24 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,27 (с, 1H), 12,15 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,46-7,47 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,50-3,62 (м, 1H), 1,96-2,34 (м, 5H), 1,80-1,87 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 459 $[M+Na]^+$.

Приклад 35. Синтез сполуки 41



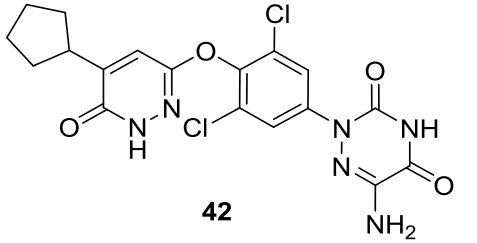
41

Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти, за винятком, що суміш перемішували протягом 2 год. при 100 °C з одержанням коричневої твердої речовини (200 мг, неочищена).

Одержували трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамат з (3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти, так само, як описано для трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату (з 2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти) з одержанням жовтої твердої речовини (117 мг, неочищена).

Одержували 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (сполука 41) так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-2-метилфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням білої твердої речовини (13 мг, 17 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) 7,88 (с, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,85-6,86 (м, 1H), 6,73-6,77 (м, 1H), 2,98-3,08 (м, 1H), 1,28-1,36 (м, 6H).

Приклад 36. Синтез сполуки 42



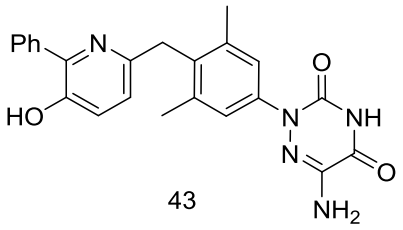
42

Одержували 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклопентил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-

((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону з одержанням білої твердої речовини (101 мг, 51 %).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (ш, 1H), 12,17 (ш, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,52 (ш, 2H), 3,03-3,33 (м, 1H), 1,90-1,98 (м, 2H), 1,50-1,78 (м, 6H). РХМС (ECI, m/z): 451 $[M+H]^+$.

Приклад 37. Синтез сполуки 43

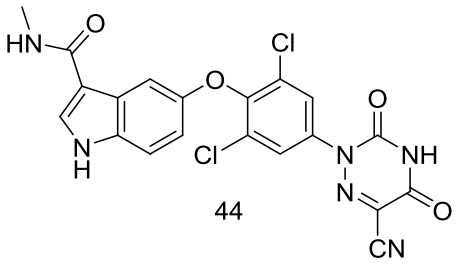


43

Одержували 6-(4-аміно-2,6-диметилбензил)-2-фенілпіридин-3-ол так само, як описано в WO 2010122980, і JP 2012106996.

Одержували 6-аміно-2-[4-[(5-гідрокси-6-фенілпіридин-2-іл)-метил]-3,5-диметилфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон з 6-(4-аміно-2,6-диметилбензил)-2-фенілпіридин-3-олу так само, як описано для перетворення 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропілпіридазин-3(2H)-ону з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону з одержанням білої твердої речовини (43,8 мг, 49 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32-9,89 (м, 2H), 7,99 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,31-7,43 (м, 3H), 7,19-7,24 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 2,11 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 416 $[M+H]^+$.

Приклад 38. Синтез сполуки 44

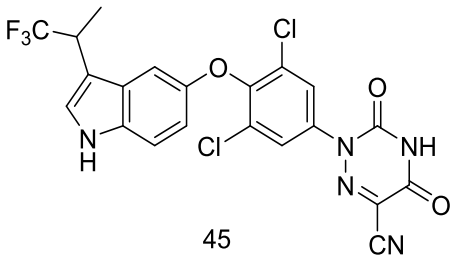


44

Одержували 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N-метил-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-3-карбоксамід так само, як описано для 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N, N-диметил-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-3-карбоксаміду з одержанням світло-коричневої твердої речовини (200 мг, 50 %).

Подальше зняття захисної тозильної групи проводили так само, як описано для утворення 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N, N-диметил-1H-індол-3-карбоксаміду з одержанням 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-N-метил-1H-індол-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини (21,5 мг, 14 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,91-6,94 (м, 1H), 2,87 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Приклад 39. Синтез сполуки 45



45

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол (1,00 г, 2,10 ммоль), NIS (0,71 г, 3,14 ммоль), п-толуенсульфонову кислоту (0,05 г, 0,314 ммоль), DCM (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 год. при

к.т. і потім гасили водою (150 мл). Одержану суміш екстрагували DCM (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 200 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем EA:PE (1:4) з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-йод-1-(4-метилбензенсульфоніл)індолу у вигляді жовтої твердої речовини (580 мг, 41 %).

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-3-йод-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол (350 мг, 0,580 ммоль), 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифлуорпроп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборінан (155 мг, 0,696 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (42,5 мг, 0,058 ммоль), K_2CO_3 (241 мг, 1,74 ммоль), диметиловий етер етиленгліколю (10 мл), і вода (2 мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі в атмосфері N_2 при 80 °C і гасили водою (10 мл), потім екстрагували EA (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем EA:PE (1:4) з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(3,3,3-трифлуорпроп-1-ен-2-іл)індолу у вигляді білої твердої речовини (220 мг, 53 %).

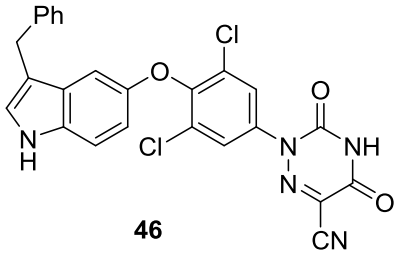
В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(3,3,3-трифлуорпроп-1-ен-2-іл)індол (210 мг, 0,368 ммоль), Pd/C (200 мг), і EA (20 мл) в атмосфері гідрогену. Суміш перемішували протягом 3 год. при к.т. Реакційну суміш розбавляли EA (60 мл) і фільтрували через целіт, целітову прокладку промивали EA (2 × 10 мл), фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(1,1,1-трифлуорпропан-2-іл)індол-5-іл]окси]аніліну у вигляді жовтої твердої речовини (155 мг неочищений).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-3-(1,1,1-трифлуорпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат, у вигляді оранжевої твердої речовини (110 мг, 54 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(1,1,1-трифлуорпропан-2-іл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил, у вигляді жовтої твердої речовини (80 мг, 54 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу за винятком, що тривалість реакції становила 5 год.

Подальше зняття захисної тозильної групи проводили за допомогою TBAF, з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(1,1,1-трифлуорпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді світло-жовтої твердої речовини (18,9 мг, 26 %), так само, як описано для 2-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (ш, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,69-6,72 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 1H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 508[M-H]$^-$.

Приклад 40. Синтез сполуки 46



46

До розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол (3,00 г, 9,29 ммоль) в DCM (25 мл) додавали діетилалюмінійхлорид (15 мл, 0,9 М в толуені, 13,5 ммоль) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, потім додавали бензоїлхлорид (1,96 г, 13,9 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год. і гасили водою (25 мл). Одержану суміш екстрагували DCM (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (4:1) з одержанням 3-бензоїл-5-(2,6-дихлор-4-нітро-фенокси)-1H-індолу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,3 г, 26 %).

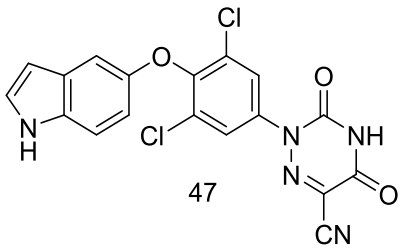
До розчину 3-бензоїл-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу (1,3 г, 3,04 ммоль) в THF (30 мл) додавали $LiAlH_4$ (462 мг, 12,2 ммоль) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш

перемішували протягом ночі при 60 °С і гасили водою (30 мл) при 0 °С. До одержаного розчину додавали NaOH (1 н., 30 мл) і потім воду (30 мл). Тверді речовини видаляли фільтруванням, і залишок на фільтрі промивали водою (3 × 10 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ PE:EA (1:1) з одержанням 4-[(3-бензил-1H-індол-5-іл)окси]-3,5-дихлораніліну у вигляді світло-жовтої твердої речовини (250 мг, 21 %).

Одержували етил (2-(2-(4-((3-бензил-1H-індол-5-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-гідразиніліден)-2-ціаноацетил)карбамат (300 мг, 52 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)-феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Одержували 2-[4-[(3-бензил-1H-індол-5-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді світло-коричневої твердої речовини так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметил-феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу за винятком, що тривалість реакції становила 5 год. замість 2 год. (13,3 мг, 7 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,72 (с, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-7,23 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,77-6,80 (м, 1H), 6,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H). РХМС (ECI, m/z):502 $[M-H]^-$.

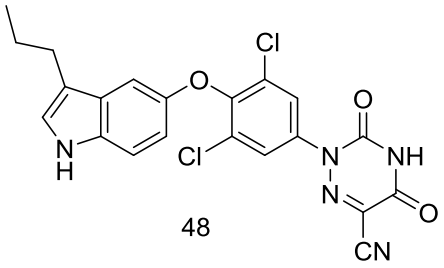
Приклад 41. Синтез сполуки 47



47

2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил, жовта тверда речовина (120 мг, 32 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,77 (с, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,80-6,84 (м, 2H), 6,35-6,36 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 412 $[M-H]^-$.

Приклад 42. Синтез сполуки 48



48

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол (2,00 г, 6,19 ммоль), DCM (10,0 мл). Додавали $SnCl_4$ (1,93 г, 7,42 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв. Додавали пропаноїлхлорид (1,14 г, 12,3 ммоль), а потім CH_3NO_2 (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і гасили водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем EA:PE (9:1) з одержанням 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]пропан-1-ону у вигляді жовтої твердої речовини (1,6 г, 68,17 %).

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]пропан-1-он (1,90 г, 5,01 ммоль), THF (20 мл). Додавали NaH (0,802 г, 20,0 ммоль, 60 % в мінеральній олії) при 0 °С. Додавали 4-толуенсульфонілхлорид (1,91 г, 10,0 ммоль) при 0 °С. Одержаний розчин перемішували при к.т. протягом 2 год. і гасили $NaHCO_3$ (насич. водн., 30 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 80 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем EA:PE (1:5) з одержанням 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метил-бензенсульфоніл)-індол-3-іл]пропан-1-ону у вигляді жовтої твердої речовини (1,1 г, 41 %).

Додавали NBH_4 (0,78 г, 20,6 ммоль) до TFA (10 мл) при 0 °С в атмосфері N_2. Потім додавали розчин 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-3-іл]пропан-1-ону (1,10 г, 2,06 ммоль) в DCM (30 мл) до суміші. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і гасили водою (50 мл), потім екстрагували DCM (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували,

промивали розсолом (1 × 100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]пропан-1-ону у вигляді жовтої твердої речовини (1,1 г, 99 %).

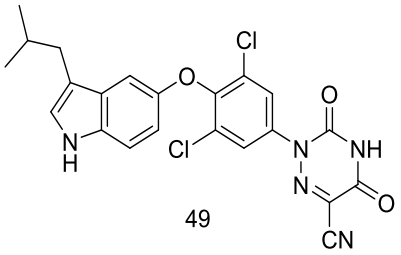
Одержували 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-пропіліндол-5-іл]-окси]анілін у вигляді жовтої твердої речовини (870 мг, 74 %) так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]аніліну за винятком того, що реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50 °C.

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-пропіл-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат у вигляді оранжевої твердої речовини (850 мг, 48 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-пропіліндол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді білої твердої речовини (400 мг, 48 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу за винятком, що тривалість реакції становила 5 год. замість 2 год.

Подальше зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(3-пропіл-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді оранжевої твердої речовини (51,7 мг, 20 %) за допомогою TBAF проводили так само, як описано для 2-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,79 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,65-6,68 (м, 1H), 2,52-2,57 (м, 2H), 1,54-1,64 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 454 $[M-H]^-$.

Приклад 43. Синтез сполуки 49



49

До перемішуваного розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу (2,00 г, 6,19 ммоль) в 1,2-дихлоретані (80 мл) додавали $InBr_3$ (0,22 г, 0,619 ммоль) і ізобутирилхлорид (0,99 г, 9,28 ммоль) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 85 °C, потім гасили водою (20 мл). Розчин екстрагували ЕА (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, сушили $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (3:1) з одержанням 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]-2-метилпропан-1-ону у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,5 г, 56 %).

Одержували 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метил-бензенсульфоніл)-індол-3-іл]-2-метилпропан-1-он у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,3 г, 70 %) так само, як описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метил-бензенсульфоніл)-індол-3-іл]пропан-1-ону.

Одержували 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(2-метилпропіл)індол у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,2 г, 85 %), так само, як описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]пропан-1-ону за винятком того, що, після гасіння водою, реакційну суміш нейтралізували додаванням розчину NaOH при 0 °C.

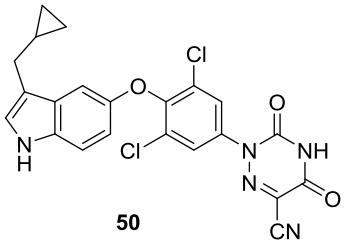
Одержували 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метил-бензенсульфоніл)-3-(2-метилпропіл)індол-5-іл]окси]анілін у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,2 г, 95 %) так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]аніліну.

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-ізобутил-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат у вигляді червоної твердої речовини (860 мг, 48 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензенсульфоніл)-3-(2-метилпропіл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді червоної твердої речовини (600 мг, 56 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді оранжевої твердої речовини (51,2 мг, 22 %) проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,78 (с, 2H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,73-6,83 (м, 2H), 2,51 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,83-1,92 (м, 1H), 0,90-1,00 (м, 6H). РХ-МС (ECI, m/z): 468 $[M-H]^-$.

Приклад 44. Синтез сполуки 50



50

До розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу (2,00 г, 6,19 ммоль) в DCM (50 мл) додавали $SnCl_4$ (1,93 г, 7,43 ммоль) при 0 °C. Розчин нагрівали до к.т. і перемішували протягом 30 хв, потім додавали циклопропанкарбонілхлорид (0,78 г, 7,43 ммоль) маленькими порціями до суспензії шприцом, а потім додавали нітрометан (40 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., після чого повільно додавали крижану воду (40 мл). Тверді речовини видаляли фільтруванням, і фільтрат екстрагували EA (3 × 50 мл), органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем гексан:EA (3:1) з одержанням 3-циклопропанкарбоніл-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індолу у вигляді жовтої твердої речовини (1,3 г, 48 %).

Одержували 3-циклопропанкарбоніл-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,8 г, 70 %) так само, як описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метил-бензенсульфоніл)-індол-3-іл]пропан-1-ону.

Одержували 3-(циклопропілметил)-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,6 г, 77 %) так само, як описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індол-3-іл]пропан-1-ону за винятком того, що, після гасіння водою, реакційну суміш нейтралізували додаванням розчину NaOH при 0 °C.

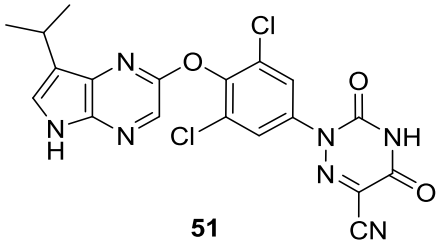
Одержували 3,5-дихлор-4-[[3-(циклопропілметил)-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]анілін у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,3 г, 78 %) так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензенсульфоніл)-індол-5-іл]окси]аніліну.

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(циклопропілметил)-1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат у вигляді червоної твердої речовини (1,18 г, 62 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату.

Очищення 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(циклопропілметил)-1-(4-метилбензенсульфоніл)індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (732 мг, 62 %) проводили за допомогою зворотно-фазової хроматографії використовуючи колонку C18 так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(циклопропілметил)-1H-індол-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді оранжевої твердої речовини (121 мг, 22 %) проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,79 (с, 2H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,77-6,85 (м, 2H), 2,57 (д, J=6,6 Гц, 2H), 0,95-1,02 (м, 1H), 0,47-0,50 (м, 2H), 0,13-0,16 (м, 2H). РХМС (ECI, m/z): 466 $[M-H]^-$.

Приклад 45. Синтез сполуки 51



51

До перемішуваного розчину 2-бром-5H-пірол[2,3-b]піразину (14,0 г, 70,7 ммоль), Cs_2CO_3 (34,7 г, 106 ммоль) в DMF (200 мл) додавали [2-(хлор-метокси)етил]триметилсилан (17,7 г, 106 ммоль) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. і гасили водою (400 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 500 мл) і органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі PE:EA (18:1) з одержанням 2-бром-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-b]піразину у вигляді жовтої твердої речовини (21 г, 86 %).

До перемішуваного розчину 2-бром-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]пірол[2,3-b]піразину (20,0 г, 60,9 ммоль) і 4-аміно-2,6-дихлорфенолу (16,3 г, 91,4 ммоль) в DMSO (200 мл) додавали K_2CO_3 (25,3 г, 183 ммоль) і CuI (4,64 г, 24,4 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 90 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш гасили насич. NH_4Cl (водн.) і екстрагували EA (3 × 800 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 600 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали зворотно-фазовою колонковою хроматографією використовуючи колонку C18(ACN:H_2O=10-60 % за 50 хв) з одержанням 3,5-дихлор-4-[(5-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]аніліну у вигляді жовтої твердої речовини (2,2 г, 8 %).

До перемішуваного розчину 3,5-дихлор-4-[(5-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]аніліну (2,20 г, 5,17 ммоль) в CH_3CN (30 мл) додавали (диметоксиметил)диметиламін (1,54 г, 12,9 ммоль) по краплям при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 80 °C, гасили водою (50 мл), потім екстрагували EA (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі PE:EA (1:1) з одержанням N-[3,5-дихлор-4-[(5-[[2-(триметил-силіл)етокси]метил]пірол-[2,3-b]піразин-2-іл)окси]феніл]-N, N-диметилметанімід-аміду у вигляді коричневої олії (1,875 г, 72 %).

До перемішуваного розчину N-[3,5-дихлор-4-[(5-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (1,83 г, 3,81 ммоль) в DCM (20 мл) додавали NIS (1,11 г, 4,95 ммоль) і п-толуенсульфонову кислоту (0,20 г, 1,16 ммоль) порціями при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при к.т. і гасили водою (50 мл). Суміш екстрагували DCM (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі PE:EA (4:1) з одержанням N-[3,5-дихлор-4-[(7-йод-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]феніл]-N, N-диметилметанімідаміду у вигляді коричневої олії (1,33 г, 55 %).

До перемішуваної суміші N-[3,5-дихлор-4-[(7-йод-5-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]феніл]-N, N-диметил-метанімідаміду (980 мг, 1,62 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (106 мг, 0,162 ммоль) і K_2PO_3 (515 мг, 2,42 ммоль) в діоксані (33 мл) і води (6 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (1,09 г, 6,47 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 55 °C в атмосфері N_2, потім гасили водою (60 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 60 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі PE:EA (7:1) з одержанням N-(3,5-дихлор-4-[[7-(проп-1-ен-2-іл)-5-[[2-(триметилсиліл)етокси] метил]-пірол[2,3-b]піразин-2-іл]окси]-феніл)-N, N-диметилметанімідаміду у вигляді жовтої твердої речовини (688 мг, 81 %).

До перемішуваної суміші 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (688 мг, 1,51 ммоль) в EA (24,0 мл) додавали Pd/C (90,0 мг, 0,846 ммоль) при к.т. в атмосфері N_2. Суміш перемішували протягом 1 год. при к.т. в атмосфері H_2, тверді речовини видаляли фільтруванням через целіт, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-

b]піридин-5-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої олії (670 мг, 93 %). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

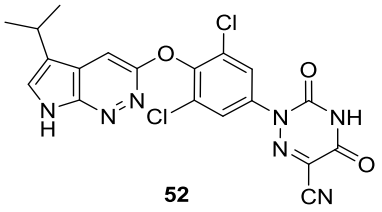
До перемішуваного розчину (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(7-ізопропіл-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси]феніл]-N, N-диметил-метанімід-аміду (670 мг, 1,28 ммоль) в етиловому спирті (15 мл) додавали етилендіамін (347 мг, 5,77 ммоль) по краплям при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 80 °C потім концентрували при зниженому тиску. Суміш розбавляли EA (40 мл), промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,5-дихлор-4-[(7-ізопропіл-5-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-пірол[2,3-b]-піразин-2-іл)окси]аніліну у вигляді коричневої твердої речовини (700 мг, неочищений).

Одержували етил (Z)-(2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((7-ізопропіл-5-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-5H-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)окси)феніл)гідразиніліден)-ацетил)карбамат у вигляді червоної твердої речовини (800 мг, неочищений) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату.

Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(7-ізопропіл-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)-окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді коричневої твердої речовини (186 мг, 21 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([7-ізопропіл-5H-пірол[2,3-b]піразин-2-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини (25,5 мг, 17 %) проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,45 (ш, 1H), 12,21 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,11-2,97 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 456 $[M-H]^+$.

Приклад 46. Синтез сполуки 52



52

До перемішуваного розчину 3-хлор-7H-пірол[2,3-c]піридазину (4,00 г, 26,1 ммоль) і NEt_3 (3,96 г, 39,2 ммоль) в DCM (50 мл) додавали [2-(хлорметокси)етил]триметилсилан (13,02 г, 78,4 ммоль) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і гасили водою (100 мл), потім екстрагували DCM (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали PE:EA (10:1) з одержанням 3-хлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазину у вигляді жовтої твердої речовини (3,50 г, 47 %).

До перемішуваного розчину 3-хлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-пірол[2,3-c]піридазину (3,20 г, 11,3 ммоль) і (E)-N'-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N, N-диметилформімідаміду (2,63 г, 11,3 ммоль) в THF (40 мл) додавали аддукт $Pd_2(dba)_3$-хлороформ (1,17 г, 1,13 ммоль), JosiPhos (625 мг, 1,13 ммоль) і Cs_2CO_3 (7,35 г, 22,5 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 48 год. при 95 °C в атмосфері N_2 і гасили водою (50 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали PE:EA (1:2) з одержанням (E)-N'-(3,5-дихлор-4-((7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7H-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси)феніл)-N, N-диметилформімідаміду у вигляді жовтої твердої речовини (2,2 г, неочищений).

До перемішуваної суміші (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(7-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (1,12 г, 2,33 ммоль) в DCM (12 мл) додавали NIS (0,68 г, 3,02 ммоль) і п-толуенсульфонову кислоту (0,12 г, 0,699 ммоль) порціями при 0 °C. Суміш перемішували протягом 4 год. при к.т. і гасили водою (30 мл) при к.т. Суміш екстрагували DCM (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4 тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали

PE:EA (4:1) з одержанням (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-йод-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси] феніл]-N, N-диметил-метанімідаміду вигляді коричневої твердої речовини (600 мг, неочищений).

До перемішуваної суміші (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-йод-7-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]феніл]-N, N-диметилметанімідаміду (650 мг, 1,07 ммоль), 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфін)фероцендихлориду паладію (69,9 мг, 0,107 ммоль) і K_2PO_3 (341 мг, 1,61 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і води (2 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (721 мг, 4,29 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 4 год. при 50 °C в атмосфері N_2 і гасили водою (50 мл) при к.т., потім екстрагували EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали PE:EA (3:1) з одержанням (E)-N-(3,5-дихлор-4-[[5-(проп-1-ен-2-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду у вигляді коричневої твердої речовини (675 мг, неочищений).

До перемішуваної суміші (E)-N-(3,5-дихлор-4-[[5-(проп-1-ен-2-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметил-метанімідаміду (800 мг, 1,54 ммоль) в EA (10 мл) додавали Pd:C (300 мг) при к.т. в атмосфері гідрогену. Суміш перемішували протягом 1 год. при к.т., потім фільтрували і залишок на фільтрі промивали EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]феніл]-N, N-диметил-метанімідаміду у вигляді жовтої олії (1 г, неочищений).

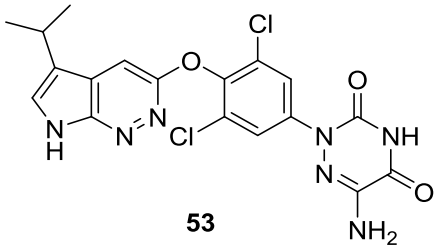
До перемішуваного розчину (E)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]феніл]-N, N-диметил-метанімідаміду (1,00 г, 1,92 ммоль) в EtOH (9 мл) додавали NaOH (9 мл, 9,00 ммоль, 1 М) по краплям при к.т. Суміш перемішували протягом 3 год. при 80 °C потім розбавляли водою (30 мл) і екстрагували EA (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 30 мл), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-7-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]аніліну у вигляді коричневої олії (900 мг, неочищений).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-7-((2-(триметилсиліл)-етокси)метил)-7H-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)-ацетил)карбамат у вигляді червоної твердої речовини (920 мг) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату за винятком того, що реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при 0 °C. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержували 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-7-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси] феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді коричневої твердої речовини (690 мг, 69 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([5-ізопропіл-7H-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (24,8 мг, 31 %) проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 13,28 (с, 1H), 12,03-12,05(м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,73-7,75(м, 1H), 3,12-3,19 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z):458[M+H]$^+$.

Приклад 47. Синтез сполуки 53



53

Перетворення сполуки 52 в 53 аналогічне способу одержання 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням 2-[3,5-

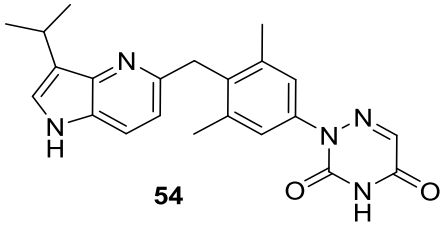
дихлор-4-([5-ізопропіл-7Н-пірол[2,3-с]піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (190 мг). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До перемішуваного розчину 2-[3,5-дихлор-4-([5-ізопропіл-7Н-пірол[2,3-с]піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (150 мг, 0,314 ммоль) і DPPA (260 мг, 0,943 ммоль) в tBuOH (3 мл) додавали NEt_3 (127 мг, 1,26 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 85 °С, потім гасили водою (30 мл) при к.т. і екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали PE:EA (3:1) з одержанням трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-ізопропіл-7Н-пірол[2,3-с]піридазин-3-іл]-окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (130 мг, неочищений).

До перемішуваного розчину трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-ізопропіл-7Н-пірол[2,3-с]піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (120 мг) в DCM (1 мл) додавали TFA (2 мл) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш гасили насич. водн. Na_2CO_3 (20 мл) при к.т. Одержану суміш екстрагували DCM (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([5-ізопропіл-7Н-пірол[2,3-с]піридазин-3-іл]окси)феніл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (44,8 мг). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,41-12,07 (ш, 2Н), 7,85-7,92 (м, 2Н), 7,68-7,79 (м, 2Н), 6,41 (с, 2Н), 3,10-3,20 (м, 1Н), 1,36-1,21 (м, 6Н).

РХМС (ECI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

Приклад 48. Синтез сполуки 54

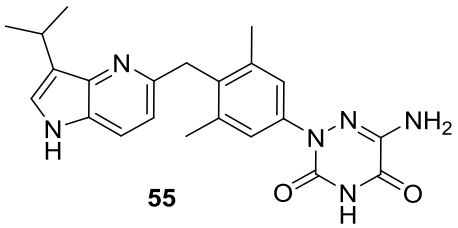


54

До суміші [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]трифлуорметансульфонату (50 мг, 86,1 мкмоль), 2Н-1,2,4-триазин-3,5-діону (29,2 мг, 258 мкмоль), ди-трет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-тризо-пропілфеніл)феніл]фосфану (8,28 мг, 17,2 мкмоль) і K_2CO_3 (35,7 мг, 258 мкмоль) в трет-BuOH (3 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (7,89 мг, 8,61 мкмоль) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хв при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш розбавляли H_2O (5 мл) і екстрагували ЕА (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (5 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (0~50 % ЕА в РЕ) з одержанням 2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді жовтої твердої речовини (60 мг, 98 %, чистота 37 %).

Зняття захисної тозильної групи проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу з одержанням 2-[4-[(3-ізопропіл-1Н-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (5,88 мг, 15 %). ^{1}Н ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 10,81 (ш с, 1Н), 8,23 (ш с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 6,69 (д, J=8,4Гц, 1Н), 4,23 (с, 2Н), 3,20 (тд, J=6,8, 13,6 Гц, 1Н), 2,38 (с, 6Н), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 390,3 [M+H]+.

Приклад 49. Синтез сполуки 55



55

Одержували 5-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толіл-сульфоніл)пірол[3,2-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини (1,36 г, 73 %) так само, як описано для 5-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину.

Одержували 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-фенол у вигляді білої твердої речовини (1 г, 88 %) так само, як описано для 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-фенолу.

Суміш [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл] трифлуорметансульфонату (600 мг, 1,03 ммоль), біс(пінаколато)дибору (525 мг, 2,07 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (84,4 мг, 103 мкмоль), KOAc (304 мг, 3,10 ммоль) в DMSO (10 мл) дегазували і продували N_2. Суміш перемішували при 130 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розділяли між H_2O (30 мл) і EA (50 мл). Органічну фазу відділяли, промивали розсолом (30 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0~10 % EA в PE) з одержанням 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину у вигляді жовтої твердої речовини (340 мг, 59 %).

До розчину 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (290 мг, 519 мкмоль) в ацетоні (12 мл) і H_2O (6 мл) додавали $NaIO_4$ (1,11 г, 5,19 ммоль, 287,71 мкл) і NH_4OAc (400 мг, 5,19 ммоль) при 25 °C. Після додавання, суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш екстрагували EA (3 × 10 мл). Органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску, потім очищували препаративною ТШХ (SiO_2, PE:EA=1:1) з одержанням [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл] метил]-3,5-диметил-феніл]боронової кислоти у вигляді білої твердої речовини (190 мг, 76 %).

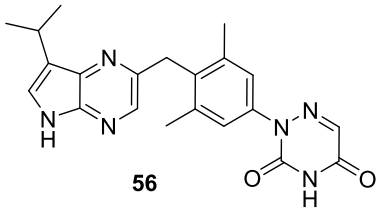
Суміш 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (252 мг, 1,02 ммоль), [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]боронової кислоти (440 мг, 923 мкмоль), піридину (146 мг, 1,85 ммоль, 149 мкл), 4Å молекулярні сита (5 г) і $Cu(OAc)_2$ (83,9 мг, 462 мкмоль) в DMF (15 мл) дегазували і продували O_2, потім суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. в атмосфері O_2 (за допомогою кульки). Реакційну суміш охолоджували до 25 °C і розбавляли EA (30 мл), потім тверді речовини видаляли фільтруванням. Фільтрат промивали H_2O (3 × 10 мл), розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0~30 % EA в PE) з одержанням 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді жовтої камеді (140 мг, 20 %).

Розчин 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толіл-сульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (140 мг, 206 мкмоль) в TFA (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли EA (10 мл), і pH доводили до 7 $NaHCO_3$ (насич. водн.). Органічний шар відділяли, і водн. шар екстрагували EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали препаративною ТШХ (SiO_2, PE:EA=1:2) з одержанням 6-аміно-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)-пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (45 мг, 39 %).

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 6-аміно-2-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (11,3 мг, 35 %) одержували так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,80 (ш с, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 1H),

6,29 (с, 2Н), 4,21 (с, 2Н), 3,25-3,19 (м, 1Н), 2,34 (с, 6Н), 1,34 (д, J=6,9 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 405,6 $[M+H]^+$.

Приклад 50. Синтез сполуки 56



56

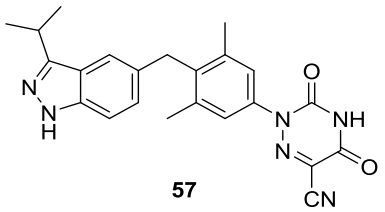
Одержували 2-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензил)-7-ізопропіл-5-тозил-5Н-пірол[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини (520 мг, 73 %) так само, як описано для 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл]-метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину за винятком того, що реакційну суміш нагрівали протягом 12 год.

Одержували (4-((7-ізопропіл-5-тозил-5Н-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)боронову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (670 мг, неочищена) так само, як описано для [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл] метил]-3,5-диметил-феніл]боронової кислоти.

Одержували 4-((бензилокси)метил)-2-(4-((7-ізопропіл-5-тозил-5Н-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)-метил)-3,5-диметилфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон у вигляді світло-жовтої твердої речовини (110 мг, 11 %) так само, як описано для 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл] метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону.

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-(4-((7-ізопропіл-5Н-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 80 %) проводили так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-індол-5-ілокси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ=12,48 (ш с, 1Н), 11,54 (ш с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 3,09-3,17 (м, 1Н), 2,40 (с, 6Н), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 391,6 $[M+H]^+$.

Приклад 51. Синтез сполуки 57



57

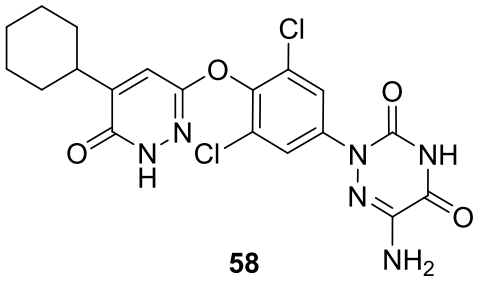
Одержували 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(3-ізопропіл-1Н-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетамід у вигляді білої твердої речовини (294 мг, 36 %) так само, як описано для 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(3-пентил-1Н-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду за винятком того, що використовували трет-бутиллітій (2,2екв.).

Одержували 2,2,2-трифлуор-N-(4-((3-ізопропіл-1Н-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетамід (209 мг, 81 %) у вигляді білої твердої речовини так само, як описано для 2,2,2-трифлуор-N-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]метил]-3,5-диметилфеніл)ацетаміду.

Зняття захисної трифлуорацетамідної групи з одержанням 4-((3-ізопропіл-1Н-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметиланіліну (141 мг, 96 %) проводили так само, як описано для 3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-індазол-5-іл)метил)аніліну.

Одержували 2-(4-((3-ізопропіл-1Н-індазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді оранжевої твердої речовини (10 мг, 8 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6 400 МГц): 1,31 (д, J=6,8 Гц, 6Н); 2,28 (с, 6Н); 3,22-3,27 (м, 1Н); 4,15 (с, 2Н), 6,96 (д, J=8,3Гц, 1Н); 7,18 (с, 2Н); 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,38 (с, 1Н); 12,47 (с, 1Н); 12,99 (с, 1Н).

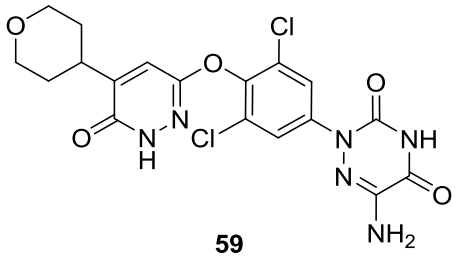
Приклад 52. Синтез сполуки 58



58

Одержували 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклогексил-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону з одержанням білої твердої речовини (101,1 мг, 40 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 12,18 (ш, 2H), 7,83 (с, 2H), 7,35-7,36 (м, 1H), 6,47 (с, 2H), 2,68-2,72 (м, 1H), 1,21-1,84 (м, 10H). РХМС (ECI, m/z): 465 $[M+H]^+$.

Приклад 53. Синтез сполуки 59



59

Одержували 3,6-дихлор-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридазин так само, як описано для 3,6-дихлор-4-ізопропіломпіридазину (див. також Samaritoni, J. G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117−121) у вигляді білої твердої речовини (5,3 г, 68 %).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)гідразиніліден)-ацетил)карбамат у вигляді коричневої твердої речовини (42 г, неочищений) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил)карбамату за винятком того, що реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при 0 °C.

До перемішуваної суміші етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (41,0 г, 119 ммоль) в DMA (400 мл) додавали KOAc (46,6 г, 475 ммоль) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при 110 °C і гасили водою (400 мл). Одержану суміш екстрагували EA (3 × 600 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (3 × 400 мл), сушили безводн. Na_2SO_4 тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі DCM:MeOH (19:1) з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (24,3 г, 62 %).

До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (20 г, 66,9 ммоль) в AcOH (200 мл) додавали HCl (100 мл) при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 5 год. при 110 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок доводили до pH=9 NaOH (1 M). Одержану суміш екстрагували EA (2 × 80 мл). Суміш доводили до pH=5 HCl (1 M), потім екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 60 мл), сушили безводн. Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (19 г, неочищена).

До перемішуваного розчину 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (13,8 г, 43,4 ммоль) в tBuOH (150 мл) додавали DPPA (29,9 г, 108 ммоль) і NEt_3 (17,7 г, 174 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 85 °C і концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували EA (3 × 120 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 80 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі DCM:MeOH (40:1) з одержанням трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-

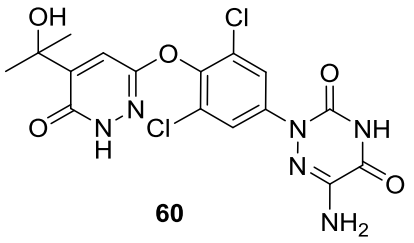
[(дифеноксифосфорил)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (16,0 г, 53 %).

До перемішуваної суміші трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(дифеноксифосфорил)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату (11,0 г, 17,7 ммоль) в tBuOH (200 мл) додавали NaOH (25 мл, 2 М) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 4 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Суміш розбавляли водою (50 мл), підкислювали до pH 6 HCl (1 М), і екстрагували EA (3 × 100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 70 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі PE:EA (1:1) з одержанням трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]-карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (6,0 г, 78 %).

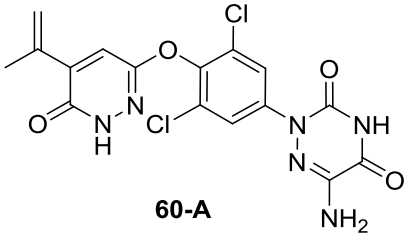
До перемішуваної суміші 3,6-дихлор-4-(оксан-4-іл)піридазину (300 мг, 1,29 ммоль) і трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (501 мг, 1,29 ммоль) в DMSO (10 мл) додавали K_2CO_3 (534 мг, 3,86 ммоль) і CuI (123 мг, 0,644 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом 16 год. при 110 °C в атмосфері N_2 і гасили водою (30 мл) при к.т. Суміш екстрагували EA (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі DCM:MeOH (3:1) з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді коричневої твердої речовини (280 мг, 36 %).

До перемішуваної суміші 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-іл)-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (250 мг, 0,515 ммоль) в AcOH (4 мл) додавали NaOAc (169 мг, 2,06 ммоль) при к.т. Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C потім гасили водою (30 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 30 мл), органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі DCM:MeOH (20:1) з одержанням неочищеного продукту який очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(оксан-4-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (23,3 мг, 10 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 12,26-12,28 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,44-7,46 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,93-3,99 (м, 2H), 3,41-3,49 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 1,58-1,78 (м, 4H). РХМС (ECI, m/z): 467 $[M+H]^+$.

Приклад 54. Синтез сполук 60 і 60-A



60



60-A

До суміші метил 3,6-дихлорпіридазин-4-карбоксилату (10,0 г, 48,4 ммоль) в THF (100 мл) додавали $NaOCH_3$ (9,57 г, 53,1 ммоль, 30 % в MeOH) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °C потім гасили NH_4Cl (насич., водн., 150 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 150 мл), органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 150 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Зразок очищали колонковою хроматографією (EA:PE=0~30 % більше 30 хв) з одержанням метил 6-хлор-3-метокси-піридазин-4-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини (7,3 г, 60 %).

До суміш метил 6-хлор-3-метоксипіридазин-4-карбоксилату (9,00 г, 44,4 ммоль) в THF (100 мл) додавали по краплям CH_3MgBr (59,2 мл, 178 ммоль, 3 М в Et_2O) при -50 °C. Суміш перемішували протягом 2 год. при -50 °C до 0 °C, потім гасили насич. водн. NH_4Cl (150 мл) і екстрагували EA (3 × 150 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 150 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~30 % більше 20 хв) з одержанням 2-(6-хлор-3-метоксипіридазин-4-іл)пропан-2-олу у вигляді майже білої твердої речовини (2,35 г, 25 %).

До суміші 2-(6-хлор-3-метоксипіридазин-4-іл)пропан-2-олу (2,90 г, 14,3 ммоль), (E)-N'-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N, N-диметилметан-імідаміду (3,67 г, 15,7 ммоль), Cs_2CO_3 (9,33 г, 28,6 ммоль) і JosiPhos (0,85 г, 1,43 ммоль) в THF (30 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (1,48 г, 1,43 ммоль). Суміш перемішували протягом 48 год. при 95 °C в атмосфері N_2 потім гасили водою (50 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 80 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Зразок очищали колонковою хроматографією і елюювали EA:PE з одержанням (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-метоксипіридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду у вигляді жовтої твердої речовини (690 мг, 11 %).

До суміші (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-мет-оксипіридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (690 мг, 1,73 ммоль) і KI (861 мг, 5,18 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TMSCl (563 мг, 5,18 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і гасили водою (20 мл). Суміш екстрагували DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду у вигляді жовтої твердої речовини (670 мг, неочищена).

Суміш (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (670 мг, 1,74 ммоль) в етанолі (10 мл) і NaOH (10 мл, 1 М). Суміш перемішували протягом ночі при 70 °C потім концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували EA (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2H-піридазин-3-ону у вигляді жовтої твердої речовини (560 мг, 83 %).

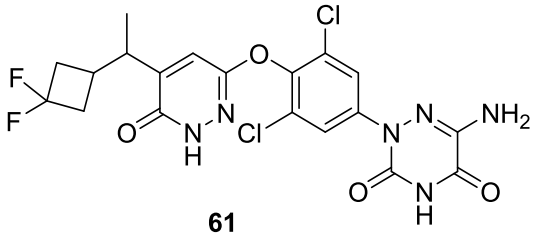
Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат у вигляді жовтої твердої речовини (500 мг, 55 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]-феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді жовтої твердої речовини (380 мг, 80 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

Подальші стадії синтезу сполуки 60, 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон у вигляді білої твердої речовини (63,9 мг, 35 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,2-12,4 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 5,50 (с, 1H), 1,51 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 441 $[M+H]^+$.

Сполука 60-A, 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон одержували у вигляді білої твердої речовини (13,8 мг, 8 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,0-12,5 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,49 (с, 3H), 5,57 (с, 1H), 2,12 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 423 $[M+H]^+$.

Приклад 55. Синтез сполуки 61



61

До розчину диізопропіламіну (5,18 г, 51,2 ммоль) в THF (60 мл) додавали по краплям н-BuLi (19,5 мл, 2,5 М в гексані, 48,7 ммоль) при -78 °C в атмосфері N_2. Розчин перемішували при -78~-50 °C протягом 0,5 год. Додавали метил 2-(3,3-дифлуор-циклобутил)ацетат (одержано згідно з методиками описаними в WO2015005901 і WO20150023913) (4 г, 24,4 ммоль) в THF (10 мл) по краплям при -78 °C. Розчин перемішували при -78 °C протягом 0,5 год. Додавали CH_3I (4,50 г, 31,7 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. більше 3 год., потім гасили водою (30 мл) і екстрагували EA (3 × 50 мл). Органічний шар сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з

одержанням метил 2-(3,3-дифлуорциклобутил)пропаноату у вигляді жовтої олії (3,9 г, неочищений).

До розчину метил 2-(3,3-дифлуорциклобутил)пропаноату (3,8 г, 21,3 ммоль) в THF (40 мл) і MeOH (10 мл) додавали розчин NaOH (10 N, 20 мл). Розчин перемішували протягом ночі при к.т. pH доводили до 5 HCl (1 н.). Суміш екстрагували EA (3 × 50 мл). Органічні фази об'єднували, промивали розсолом, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,3-дифлуорциклобутил)пропанової кислоти у вигляді жовтої олії (1,5 г, неочищена).

Одержували 3,6-дихлор-4-[1-(3,3-дифлуор-циклобутил)етил]-піридазин так само, як описано для 3,6-дихлор-4-ізопропілпіридазину (див. також Samaritoni, J. G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117−121) з одержанням жовтої олії (390 мг, 21 %).

Одержували 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[1-(3,3-дифлуорциклобутил)-етил]піридазин-3-іл]окси)-феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон у вигляді жовтої олії (280 мг, 33 %) так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону.

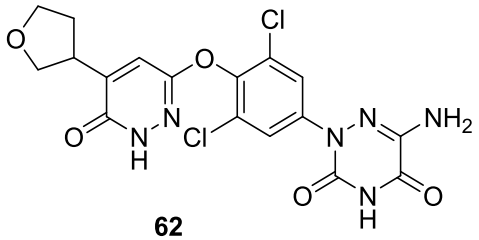
До розчину 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[1-(3,3-дифлуор-циклобутил)етил]піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (280 мг, 0,539 ммоль) в AcOH (8 мл) додавали NaOAc (221 мг, 2,69 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і гасили водою (50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, тверду речовину фільтрували і промивали водою (2 × 10 мл) і PE (2 × 5 мл), потім сушили при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([5-[1-(3,3-дифлуорциклобутил)етил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (34,2 мг, 13 %). РХМС (ECI, m/z): 523 $[M+Na]^+$.

Енантіомери розділяли препаративною прехіральною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: CHIRALPAK IA, 3 × 25 см, 5 мкм; Мобільна фаза A:Hex:DCM=3:1 (10мМ NH_3-CH3OH)-ВЕРХ, Мобільна фаза B:EtOH-ВЕРХ; Швидкість потоку:40 мл/хв; Градієнт: від 10 B до 10 B за 50 хв; 220/254 нм; Об'єм проби: 1 мл; Кількість прогонів: 14;. Очищення привело до одержання (ЧУ 1: 35,6 хв (сполука 61-A (ЧУ 1=35,6 хв, 43,9 мг) у вигляді майже білої твердої речовини, і сполука 61-B (ЧУ 2=42,1 хв, 41,8 мг).

61-A: ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (ш, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,54 (ш, 2H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,73 (ш, 1H), 2,51-2,60 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 501 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{22,1}_D$ = +18° (MeOH, C=1 мг/мл).

I (ЧУ 2: 42,1 хв (сполука 61-B), 41,8 мг) ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,27 (ш, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,53 (ш, 2H), 2,98-3,03 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H), 2,52-2,54 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 501 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{22,1}_D$ = -14° (MeOH, C=1 мг/мл).

Приклад 56. Синтез сполуки 62



62

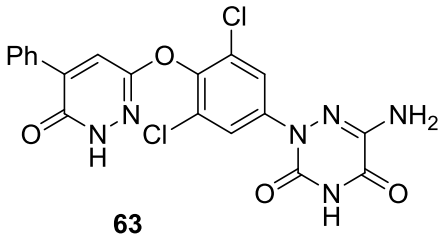
До розчину 3,6-дихлорпіридазину (5,00 г, 33,6 ммоль) в воді (100 мл) додавали нітрат срібла (2,85 г, 16,8 ммоль) і оксолан-3-карбонову кислоту (3.90 г, 33,6 ммоль) порціями при к.т. і потім перемішували при 50 °C. До суміші додавали сульфатну кислоту (9,88 г, 101 ммоль) порціями при 50 °C і перемішували при 60 °C. Потім додавали персульфат амонію (23 г, 101 ммоль) в воді (50 мл) і перемішували протягом 1 год. при 70 °C. Суміш нейтралізували до pH 9 розчином NaOH (2N). Суміш екстрагували EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (10:1) з одержанням 3,6-дихлор-4-(оксолан-3-іл)піридазину у вигляді світло-жовтої олії (2,8 г, 36 %).

До розчину 3,6-дихлор-4-(оксолан-3-іл)піридазину (330 мг, 1,51 ммоль) і трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]-карбамату (586 мг, 1,51 ммоль) в

DMSO (10 мл) додавали K_2CO_3 (625 мг, 4,52 ммоль) і CuI (28,7 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2, потім гасили водою (50 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 50 мл), промивали розсолом (30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем MeOH:DCM (1:20) з одержанням трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксолан-3-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату у вигляді коричневої твердої речовини (600 мг, 49 %).

До розчину 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксолан-3-іл)-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (420 мг, 0,89 ммоль) в AcOH (10 мл) додавали NaOAc (292 мг, 3,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційний розчин виливали в воду (100 мл) і фільтрували. Осад очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-гідрокси-5-(оксолан-3-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (72,8 мг, 18 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28-12,30 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,80-4,01 (м, 2H), 3,75-3,78 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 1H), 2,18-2,29 (м, 1H), 1,98-2,10 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 453 $[M+H]^+$.

Приклад 57. Синтез сполуки 63

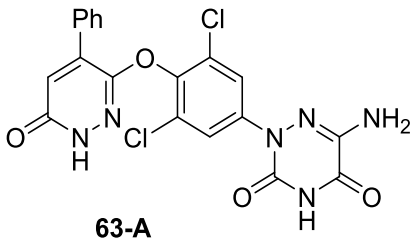


63

До розчину 3,6-дихлор-піридазину (5,00 г, 33,6 ммоль) і фенілборонової кислоти (8,18 г, 67,1 ммоль) в воді (180 мл) і 1,2-дихлоретану (180 мл) додавали Selectfluor™ (23,8 г, 67,1 ммоль) і TFA (3,83 г, 33,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 хв і додавали $AgNO_3$ (1,14 г, 6,71 ммоль) в воді (20 мл). Потім реакційну суміш перемішували 50 °C протягом 16 г. Розчин екстрагували DCM (2 × 200 мл). органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (25:1) з одержанням 3,6-дихлор-4-фенілпіридазину у вигляді жовтої твердої речовини (950 мг, 12 %).

До розчину 3,6-дихлор-4-фенілпіридазину (338 мг, 1,50 ммоль) і трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбмату (585 мг, 1,50 ммоль) в DMSO (15 мл) додавали K_2CO_3 (623 мг, 4,50 ммоль) і CuI (143 мг, 0,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2, потім гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем PE:EA (2:3) з одержанням трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-фенілпіридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату у вигляді коричневої твердої речовини (350 мг, 32 %).

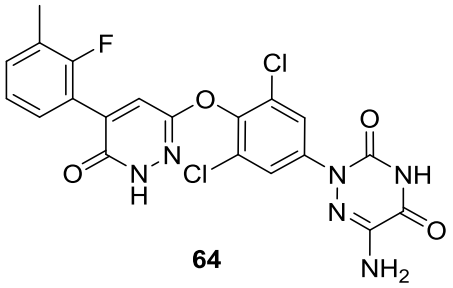
До розчину 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-фенілпіридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (350 мг, 0,733 ммоль) в AcOH (10 мл) додавали NaOAc (240 мг, 2,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C і охолоджували до к.т. Реакційний розчин виливали в воду (100 мл) і фільтрували. Осад очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(6-гідрокси-5-фенілпіридазин-3-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (30,4 мг, 9 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 7,95-7,98 (м, 2H), 7,88 (с, 3H), 7,49-7,52 (м, 3H), 6,55 (с, 2H). РХМС (ECI, m/z): 459 $[M+H]^+$.



63-A

Виділяли регіоізомерний продукт 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-феніл-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон (63-A). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79-7,82 (м, 2H), 7,55-7,59 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 6,53 (с, 2H).

Приклад 58. Синтез сполуки 64



64

В круглодонну колбу ємністю 250 мл завантажували Na_2CO_3 (6,00 г, 56,6 ммоль), діоксан (45,0 мл), воду (15 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували протягом 10 хв при к.т. Додавали 4-бром-6-хлорпіридазин-3-амін (5,90 г, 28,3 ммоль), 2-флуор-3-метилфенілборну кислоту (4,79 г, 31,1 ммоль), комплекс $PdCl_2$(dppf)-DCM (2,31 г, 2,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110 °C в атмосфері N_2. Тверді речовини видаляли фільтруванням. Органічні шари розділяли 400 мл EA:розсол (1:1). Органічний шар сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем EA:PE (40:60) з одержанням 6-хлор-4-(2-флуор-3-метилфеніл)піридазин-3-аміну у вигляді коричневої твердої речовини (3 г, 37 %).

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували трет-бутилнітрит (3,38 г, 32,8 ммоль), хлоридом купруму (1,77 г, 13,1 ммоль) в ACN (30,0 мл). Додавали 6-хлор-4-(2-флуор-3-метилфеніл)піридазин-3-амін (2,60 г, 10,9 ммоль) по краплям при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили водою (20 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 50 мл), промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли при зниженому тиску і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на силікагелі EA:PE (15:85) з одержанням 3,6-дихлор-4-(2-флуор-3-метилфеніл)піридазину у вигляді майже білої твердої речовини (1,1 г, 37 %).

У флакон ємністю 40 мл завантажували 3,6-дихлор-4-(2-флуор-3-метилфеніл)-піридазин (1,10 г, 4,28 ммоль), 4-аміно-2,6-дихлорфенілоксиданіл (0,98 г, 5,56 ммоль), K_2CO_3 (1,77 г, 12,8 ммоль), CuI (0,33 г, 1,71 ммоль), DMSO (10 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 90 °C і гасили водою (20 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на силікагелі EA:PE (1:5) з одержанням 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2-флуор-3-метилфеніл)піридазин-3-іл]-окси]аніліну у вигляді коричневої твердої речовини (1,4 г, 78 %).

У флакон ємністю 40 мл завантажували 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2-флуор-3-метилфеніл)піридазин-3-іл]окси]анілін (1,40 г, 3,51 ммоль), NaOAc (1,73 г, 21,1 ммоль), AcOH (14 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш гасили водою (20 мл), екстрагували EA (3 × 50 мл) і органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Додавали NaOH (1,40 г, 35,1 ммоль)), MeOH (7 мл) і воду (7 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 120 °C. Реакційну суміш екстрагували EA (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли при зниженому тиску і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем EA:PE (3:7) з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-(2-флуор-3-метилфеніл)-2H-піридазин-3-ону у вигляді коричневої напівтвердої речовини (950 мг, 57 %).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат у вигляді коричневої твердої речовини (800 мг, 55 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил у вигляді коричневої твердої речовини

(400 мг, 64 %) так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

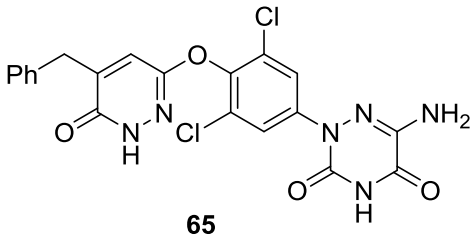
В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (250 мг, 0,499 ммоль), HCl (2 мл), AcOH (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 120 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли насич. розчином $NaHCO_3$ (20 мл), суміш екстрагували EA (3 × 30 мл) і органічні шари відкидали. pH водн. шару доводили до 5~6 конц. HCl. Розчин екстрагували $CHCl_3$:ізопропанол=3:1 (3 × 40 мл), органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти у вигляді майже білої твердої речовини (110 мг, 41 %).

В круглодонну колбу ємністю 25 мл завантажували 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту (110 мг, 0,211 ммоль), дифенілфосфорилазид (174 мг, 0,634 ммоль), NEt_3 (85,6 мг, 0,846 ммоль), tBuOH (5 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 85 °C і гасили водою (10 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 30 мл), промивали розсолом (20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ EA:PE (4:1) з одержанням трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метил-феніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату у вигляді майже білої твердої речовини (80 мг, 46 %).

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (130 мг, 0,220 ммоль), DCM (5 мл), TFA (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і концентрували при зниженому тиску. pH залишку доводили до 8 $NaHCO_3$ (насич., водн.). Розчин екстрагували EA (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (10,3 мг, 9 %).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,52 (с, 0,3H), 12,29 (с, 0,3H), 7,90 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,42-7,44 (м, 2H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,48-6,55 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

РХМС (ECI, m/z): 491 $[M+H]^+$.Приклад 59. Синтез сполуки 65



65

Одержували 4-бензил-3,6-дихлор-піридазин у вигляді жовтої олії (270 мг, 27 %), так само, як 3,6-дихлор-4-ізопропіломпіридазин.

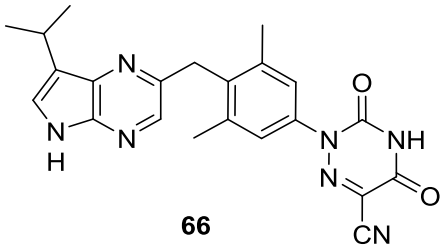
До розчину 4-бензил-3,6-дихлорпіридазину (270 мг, 1,13 ммоль) і трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (483 мг, 1,24 ммоль) в DMSO (10 мл) додавали K_2CO_3 (468 мг, 3,39 ммоль) і CuI (215 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2 і гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем MeOH:DCM (4:96) з одержанням трет-бутил-N-(2-[4-[(5-бензил-6-хлорпіридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл)карбамату у вигляді коричневої твердої речовини (400 мг, 36 %).

До розчину 6-аміно-2-[4-[(5-бензил-6-хлорпіридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (240 мг, 0,49 ммоль) в AcOH (6 мл) додавали NaOAc (160 мг, 1,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C і охолоджували до к.т. Реакційний розчин виливали в воду (100 мл) і фільтрували. Осад очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-2-[4-[(5-бензил-6-гідроксипіридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (56,6 мг, 24 %).

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,27-12,30 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,24-7,37 (м, 6H), 6,53 (с, 2H), 3,87 (с, 2H).

РХМС (ECI, m/z): 495 $[M+Na]^+$.

Приклад 60. Синтез сполуки 66



66

Одержували 2-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол [2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини (770 мг, 70 %) так само, як описано для 5-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину.

Додавали суміш 2-[(4-бензилокси-2,6-диметил-феніл)метил]-7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-b]піразину (610 мг, 1,13 ммоль) в DCM (20 мл) і BBr_3 (1,42 г, 5,65 ммоль, 544,54 мкл). Реакційну суміш дегазували і продували N_2 3 рази, і потім суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г. Реакційну суміш гасили додаванням $NaHCO_3$ (15 мл) при 0 °C, і потім розбавляли H_2O (25 мл) і екстрагували DCM (3 × 45 мл). Об'єднані органічні шари сушили $MgSO_4$, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~10 %) з одержанням 4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол-[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-фенолу у вигляді жовтої твердої речовини (400 мг, 79 %).

Одержували [4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл] трифлуорметансульфонат у вигляді білої твердої речовини (430 мг, 83 %) так само, як описано для [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]трифлуорметансульфонату.

Суміш [4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл] трифлуорметансульфонату (280 мг, 481 мкмоль), трет-бутил карбамату (226 мг, 1,93 ммоль), XantPhos (68,9 мг, 144 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (10,8 мг, 48,1 мкмоль) і Cs_2CO_3 (627 мг, 1,93 ммоль) в діоксані (10 мл) дегазували і продували N_2, потім суміш перемішували при 100 °C протягом 4 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім залишок розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~15 %) з одержанням трет-бутил-N-[4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)-пірол[2,3-b]-піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]карбаматуу вигляді жовтої камеді (290 мг, 76 %).

До розчину трет-бутил-N-[4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)-пірол-[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]карбамату(356 мг, 454 мкмоль) в DCM (3 мл) додавали TFA (518 мг, 4,54 ммоль, 336,27 мкл). Суміш перемішували при 20 °C протягом 2 г. Реакційну суміш гасили насич. водн. $NaHCO_3$ (5 мл) при 20 °C, потім розбавляли H_2O (5 мл) і екстрагували DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~30 %) з одержанням 4-[[7-ізопропіл-5-(п-толіл-сульфоніл)пірол[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-аніліну у вигляді жовтої твердої речовини (183 мг, 89 %).

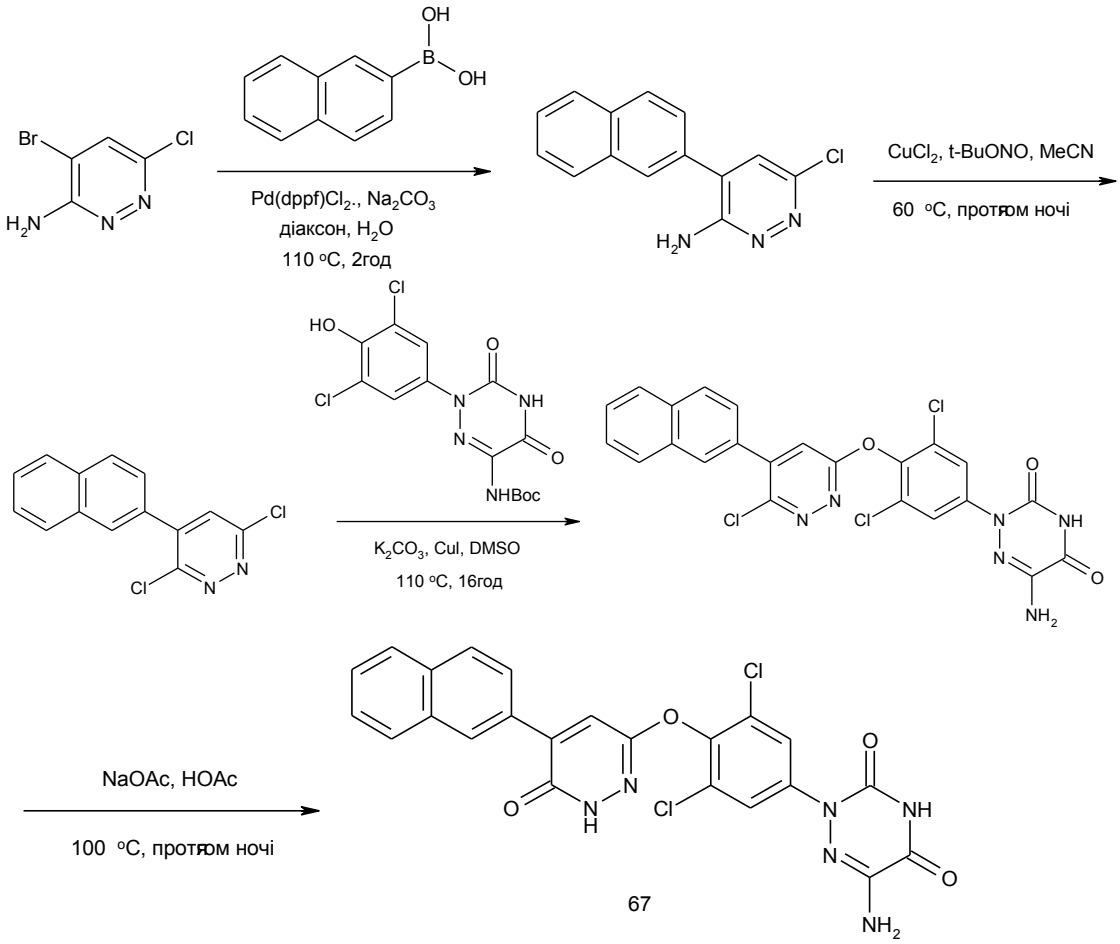
Одержували етил N-[2-ціано-2-[[4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол-[2,3-b]піразин-2-іл]-метил]-3,5-диметил-феніл]гідразон]ацетил]карбамат у вигляді жовтої твердої речовини (90 мг, 47 %) так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)-гідразиніліден)-ацетил) карбамату.

До розчину етил N-[2-ціано-2-[[4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]гідразон]ацетил]карбамату (146 мг, 237 мкмоль) в AcOH (15 мл) додавали NaOAc (97,3 мг, 1,19 ммоль). Суміш перемішували при 130 °C протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, доводили до pH 7~8 by $NaHCO_3$ (насич., водн. 5 мл) потім екстрагували EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли при зниженому тиску і фільтрат

концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[4-[[7-ізопропіл-5-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-b]піразин-2-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (100 мг, неочищений).

Зняття захисної тозильної групи з одержанням 2-[4-[(7-ізопропіл-5H-пірол[2,3-b]піразин-2-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини (34,8 мг, 48 %) проводили так само, як описано для метил 5-[2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-2-іл)фенокси]-1H-індол-3-карбоксилату. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ=12,98 (ш с, 1H), 11,57 (ш с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,19-3,07 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 416,3[M+H]+.

Приклад 61. Синтез сполуки 67 і 67-A



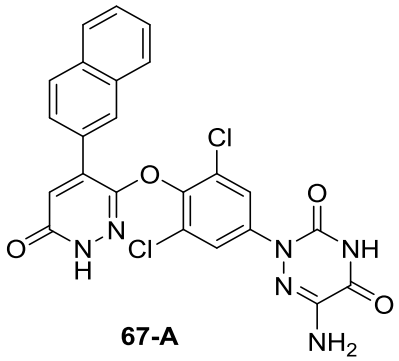
В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували карбонат натрію (2,03 г, 19,190 ммоль), діоксан (20 мл) і воду (4 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв при к.т. Додавали 4-бром-6-хлорпіридазин-3-амін (2 г, 9,595 ммоль), 2-нафталінборонову кислоту (1,82 г, 10,555 ммоль) і $PdCl_2$(dppf) (783,57 мг, 0,960 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при 110 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли EA (20 мл) і фільтрували через упакований целіт, целітову прокладку промивали EA (2 × 10 мл), і фільтрат промивали розсолом (20 мл). Органічний шар сушили безводн. сульфатоматрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (PE:EA=10:1) з одержанням 6-хлор-4-(нафталін-1-іл)піридазин-3-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (1,75 г, 68 %). РХМС (ECI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

До розчину $CuCl_2$ (1,10 г, 8,212 ммоль) в CH_3CN (5 мл) додавали трет-бутил нітрит (2,12 г, 20,531 ммоль) при 0 °C додавали 6-хлор-4-(нафталін-2-іл)піридазин-3-амін (1,75 г, 6,844 ммоль) в CH_3CN (15 мл) по краплям. Реакційну суміш перемішували 18 год. при 60 °C. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували через упакований целіт, целітову прокладку промивали EA (3 × 10 мл), і потім гасили водою (10 мл) і екстрагували EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили безводн. сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

(EA:PE=1:10) з одержанням 3,6-дихлор-4-(нафталін-2-іл)піридазину у вигляді жовтої твердої речовини (990 мг, 50 %). РХМС (ECI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

До розчину 3,6-дихлор-4-(нафталін-2-іл)піридазину (400,00 мг, 1,454 ммоль), трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (565,83 мг, 1,454 ммоль) і K_2CO_3 (602,79 мг, 4,362 ммоль) в DMSO (8 мл) додавали CuI (83,07 мг, 0,436 ммоль) в атмосфері N_2. Розчин перемішували протягом ночі при 110 °C потім гасили водою (10 мл). Суміш підкислювали до pH ~5 HCl (1 M, водн.), потім екстрагували EA (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (1 × 20 мл), сушили безводн. сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA:PE=1:1) з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(нафталін-2-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді червоної твердої речовини (300 мг, 37 %). РХМС (ECI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

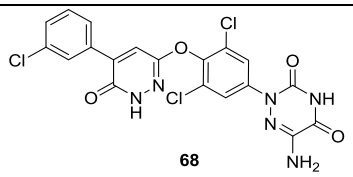
До розчину 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(нафталін-2-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (300 мг, 0,568 ммоль) в оцтовій кислоті (6 мл) додавали NaOAc (233,16 мг, 2,842 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш охолоджували до к.т., гасили водою (20 мл) і потім перемішували протягом 10 хв. Тверду речовину фільтрували і промивали водою (2 × 10 мл) і PE (2 × 5 мл), потім сушили при зниженому тиску потім очищували препаративною ВЕРХ (колонка XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (0,05 %TFA), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: Від 49 % B до 69 % B за 7 хв; 220 нм) з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталін-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (40,4 мг, 14 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 5H), 7,89 (с, 2H), 7,57-7,64 (м, 2H), 6,55 (ш, 2H). РХМС (ECI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

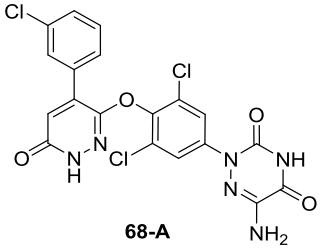
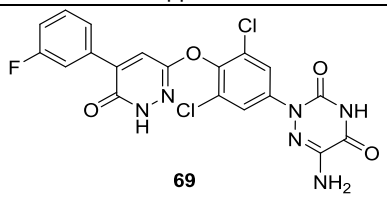
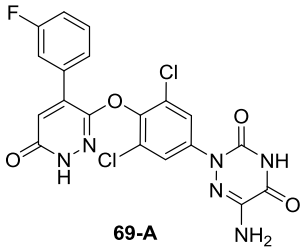
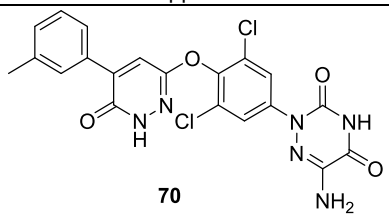
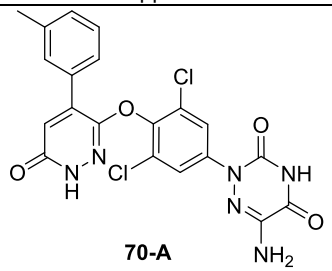


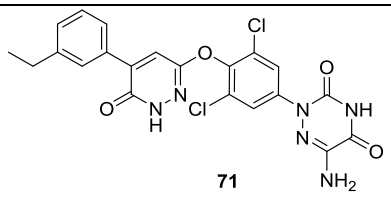
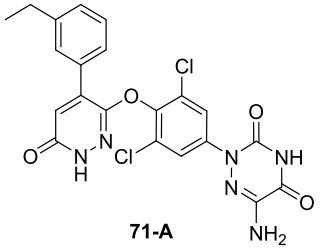
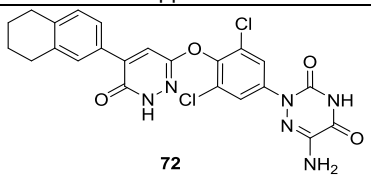
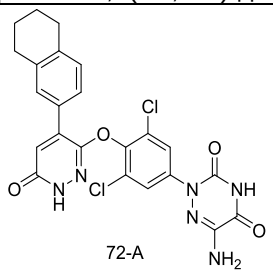
67-A

Виділяли 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(нафталін-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон (67-A) протягом синтезу 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталін-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 12,44 (ш, 1H), 12,27 (ш, 1H), 8,38 (ш, 1H), 8,03-8,11 (м, 3H), 7,88-7,93 (м, 3H), 7,60-7,66 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,52 (ш, 2H).

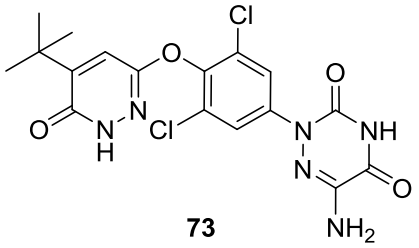
Сполуки 68, 69, 70, 71, 72 одержували так само, як описано в Приклад 61. Регіоізомерні продукти 68-A, 69-A, 70-A, 71-A, і 72-A також виділяли.

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 **68** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-хлорфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	493 $[M+H]^+$	^{1}H (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (ш, 1H), 12,28 (ш, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,88-7,94 (м, 3H), 7,53-7,57 (м, 2H), 6,53 (с, 2H).

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 **68-A** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-хлорфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	493 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 3H), 7,77 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 6,55 (с, 2H).
 **69** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-флуорфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	477 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (ш, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,61 - 7,68 (м, 3H), 7,34 - 7,42 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,54 (ш, 2H).
 **69-A** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-флуорфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	477 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (ш, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,88 (с, 2H),7,61-7,68 (м, 3H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,54 (ш, 2H).
 **70** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(м-толіл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	473 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 - 12,45 (м, 2H), 7,84 - 7,88 (м, 3H), 7,74 - 7,77 (м, 2H), 7,30 - 7,40 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).
 **70-A** 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(м-толіл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	473 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28-12,38 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,59-7,61 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 71 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-етилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	487 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,29 - 12,45 (м, 2H), 7,79 - 7,88 (м, 3H), 7,77 - 7,79 (м, 2H), 7,33 - 7,43 (м, 2H), 6,54 (ш, 2H), 2,64 - 2,74 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 3H).
 71-A 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-етилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	487 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28-12,38 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,61-7,65 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,67-2,74 (м, 2H), 1,19-1,26 (м, 3H).
 72 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	513 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23-12,41 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,67-7,69 (м, 2H), 7,14-7,17 (м, 1H), 6,53 (ш, 2H), 2,77 (ш, 4H), 1,76 (ш, 4H).
 72-A 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон	513 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34-12,42 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,53 (ш, 2H), 2,78 (ш, 4H), 1,76 (ш, 4H).

Приклад 62: Синтез сполуки 73

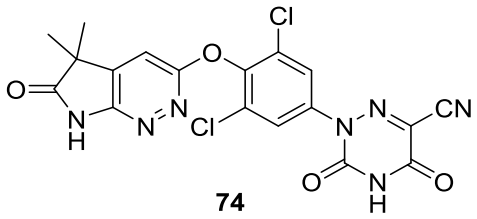


73

Одержували 6-аміно-2-(4-((5-трет-бутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-

[[5-(оксан-4-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,29 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 1,35 (с, 9H). РХМС (ECI, m/z): 439 $[M+H]^+$.

Приклад 63: Синтез сполуки 74



74

Одержували 3-хлор-7-(4-метоксибензил)-5,5-диметил-5,7-дигідро-6H-пірол[2,3-c]піридазин-6-он згідно з літературною методикою (Tet. Lett. 2015, 56, 772-774).

Суміш 3-хлор-7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-пірол[2,3-c]піридазин-6-ону (6 г, 18,88 ммоль), N'-(3,5-дихлор-4-гідрокси-феніл)-N, N-диметил-формамідину (4,40 г, 18,88 ммоль), Pd(dbtpf)Cl_2 (1,23 г, 1,89 ммоль), Cs_2CO_3 (18,46 г, 56,64 ммоль) в діоксані (100 мл) дегазували і продували N_2 3 рази. Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (200 мл) і екстрагували EA (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (200 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~50 %) з одержанням N'-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси-феніл]-N, N-диметил-формамідину у вигляді коричневої твердої речовини (6,5 г, 67 %).

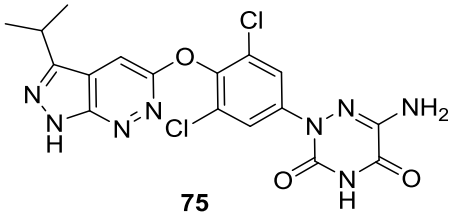
До розчину N'-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси-феніл]-N, N-диметил-формамідину (4,5 г, 8,75 ммоль) в 2-пропанолі (80 мл) додавали гідрат NH_2NH_2 (4,38 г, 87,48 ммоль, 4,25 мл) при 20 °C. Після додавання, суміш перемішували при 80 °C протягом 16 г. Реакційну суміш гасили H_2O (160 мл) і екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 50 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EA в PE: 0~50 %) з одержанням 3-(4-аміно-2,6-дихлор-фенокси)-7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-пірол[2,3-c]піридазин-6-ону у вигляді білої твердої речовини (3,2 г, 80 %).

Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((7-(4-метоксибензил)-5,5-диметил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат (6,46 г, 5,16 ммоль, 74 %, чистота 50 %) у вигляді оранжевої твердої речовини, так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату.

До розчину етил N-[2-ціано-2-[[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси-феніл]гідразон]ацетил]карбамату (6,46 г, 5,16 ммоль) в DMF (60 мл) додавали Et_3N (2,61 г, 25,78 ммоль, 3,59 мл) однією порцією при 20 °C. Суміш перемішували при 90 °C протягом 16 г. Реакційну суміш розбавляли H_2O (150 мл) і екстрагували EA (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 100 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (MeOH:DCM=0~5 %) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді коричневої твердої речовини (4,1 г, 96 %).

До розчину 2-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифеніл)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл]окси-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (780 мг, 1,34 ммоль) в ACN (10 мл) і H_2O (10 мл) додавали CAN (2,21 г, 4,03 ммоль, 2,01 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували EA (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 20 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали препаративною ВЕРХ ([Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 15 % ACN в воді (0,225 %NH_3·H2O) до 45 % ACN в воді (0,225 %NH_3·H_2O)]) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(5,5-диметил-6-оксо-7H-пірол[2,3-c]піридазин-3-іл)окси]феніл]3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини (61,1 мг, 10 %). ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ =11,55 (ш с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,09 (ш с, 3H), 1,39 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 460,1$[M+H]^+$.

Приклад 64: Синтез сполуки 75



75

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (4,55 г, 32,22 ммоль, 5,47 мл) в THF (20 мл) при -30 °C додавали по краплям н-BuLi (2,5 M, 11,28 мл) більше 30 хв. Після додавання, суміш перемішували при -30 °C протягом 30 хв, і потім додавали 3,6-дихлорпіридазин (3 г, 20,14 ммоль) і 2-метилпропаналь (1,60 г, 22,15 ммоль, 2,02 мл) в THF (20 мл) по краплям при -65 °C. Суміш перемішували при -65 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили NH_4Cl (насич., водн., 10 мл) при -60 °C. Суміш обробляли попередньою партією і потім розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (80 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (EA:PE=0~15 %) з одержанням 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)-2-метилпропан-1-олу у вигляді жовтої рідини (3,34 г, 15 %).

До суспензії NaH (4,11 г, 102,68 ммоль, чистота 60 %) в THF (40 мл) додавали 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)-2-метилпропан-1-ол (2,27 г, 10,27 ммоль) і TBSCl (3,10 г, 20,54 ммоль, 2,52 мл) в THF (10 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили H_2O (10 мл), потім розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~5 % EA в PE) з одержанням 4-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)-3,6-дихлорпіридазину у вигляді жовтої рідини (2,49 г, 72 %).

До розчину 4-аміно-2,6-дихлор-фенолу (3 г, 16,85 ммоль) в толуені (30 мл) додавали DMF-DMA (2,21 г, 18,54 ммоль, 2,46 мл). Після додавання, суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Суміш концентрували з одержанням залишку, який розтирали (PE:EA=6:1) з одержанням N'-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N, N-диметилформімідаміду у вигляді коричневої твердої речовини (4,05 г).

Одержували N'-(4-((5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)-6-хлор-піридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-N, N-диметилформімідамід (3,86 г, 74 %) у вигляді жовтої твердої речовини так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропілпіридазин-3-іл)окси]аніліну за винятком того, що реакційну суміш нагрівали протягом 16 год. при 90 °C.

До N'-(4-((5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)-6-хлор-піридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-N, N-диметилформімідаміду (3,85 г, 6,84 ммоль) в THF (30 мл) додавали TBAF (1 M, 13,68 мл) при 25 °C і суміш перемішували при 25 °C протягом 6 год. Суміш гасили NH_4Cl (насич., водн., 50 мл) і екстрагували EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням N'-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-(1-гідрокси-2-метилпропіл)піридазин-3-іл)окси) феніл)-N, N-диметилформімідаміду (3,67 г, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини.

До N'-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-(1-гідрокси-2-метилпропіл)піридазин-3-іл)окси)феніл)-N, N-диметилформімідаміду (3,6 г, неочищений) в DCM (40 мл) додавали реактив Десса-Мартіна (6,84 г, 16,12 ммоль, 4,99 мл) при 25 °C однією порцією і суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Суміш розбавляли $NaHCO_3$ (насич., водн., 50 мл) і екстрагували DCM (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали хроматографією на основі комбіфлеш (EA:PE=0-40 %) з одержанням N'-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-ізобутирилпіридазин-3-іл)окси)феніл)-N, N-диметилформімідаміду у вигляді жовтої олії (2,23 г, 53 %).

До розчину N'-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-ізобутирилпіридазин-3-іл)окси)феніл)-N, N-диметилформімідаміду (1,3 г, 3,13 ммоль) в 2-пропанолі (20 мл) додавали гідрат NH_2NH_2 (5,4 г, 107,87 ммоль, 5,24 мл) і суміш перемішували при 90 °C протягом 72 год. в атмосфері N_2. Суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і

фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EA в PE: 0~40 %) з одержанням 3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси]аніліну у вигляді жовтої твердої речовини (435 мг, 40 %). ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 13,83 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,71 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 338 $[M+H]^+$.

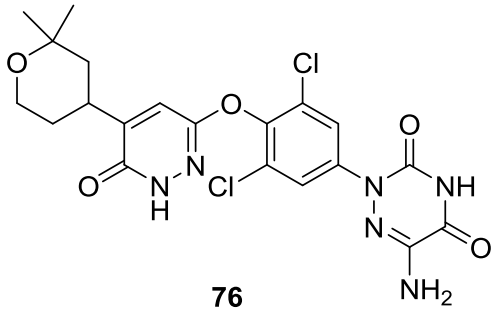
Одержували етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамат (960 мг) у вигляді жовтої твердої речовини, так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил) карбамату і використовувався на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (сполука 75A, 910 мг, 76 %) у вигляді червоної твердої речовини, так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу за винятком того, що реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 12 год. і використовували NaOAc. ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ =13,97 (с, 1H), 13,28 (ш с, 1H), 8,31(с, 1H), 7,82 (с, 2H), 3,46-3,39 (м, 1H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 459$[M+H]^+$.

Одержували 2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту (415 мг, 37 %) у вигляді жовтої твердої речовини так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (ECI, m/z): 478$[M+H]^+$.

До розчину 2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (410 мг, 0,857 ммоль) в DMF (8 мл) додавали Et_3N (260 мг, 2,57 ммоль, 0,357 мл) при 0 °C, а потім повільно додавали DPPA (472 мг, 1,71 ммоль, 0,371 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Потім додавали H_2O (1 мл) і реакційну суміш додатково нагрівали при 100 °C протягом 2 год. Суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ [Phenomenex Luna C18 100 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 35 % ACN в воді (0,225 % FA) до 65 % ACN в воді (0,225 % FA)] з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((3-ізопропіл-1H-піразоло[3,4-c]піридазин-5-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону у вигляді білої твердої речовини (120 мг, 31 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =13,92 (с, 1H), 12,28 (ш с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,52 (с, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 6H). РХМС (ECI, m/z): 449,1 $[M+H]^+$.

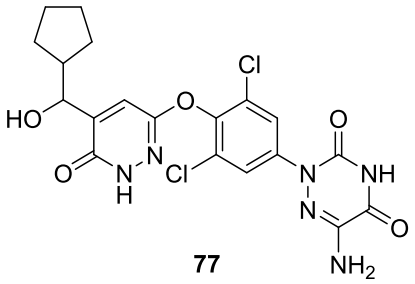
Приклад 65: Синтез сполуки 76



76

Одержували 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,2-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон у вигляді білої твердої речовини (95,2 мг, 27 %) так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(оксан-4-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25-12,27 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,68-3,71 (м, 2H), 3,13-3,20 (м, 1H), 1,68-1,74 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 1H), 1,40 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,25 (с, 3H), 1,19 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

Приклад 66: Синтез сполуки 77



77

В круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (6,20 г, 43,9 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфері N_2. Додавали н-BuLi (12,1 мл, 30,2 ммоль) по краплям при -75 °C. Суміш нагрівали до 0 °C і перемішували протягом 30 хв. Потім суміш охолоджували до -75 °C і додавали 3,6-дихлорпіридазин (3,00 г, 20,1 ммоль) в THF (60 мл) по краплям. Суміш перемішували протягом 30 хв при -75 °C. Додавали циклопентанкарбоксальдегід (5,93 г, 60,4 ммоль) в THF (30 мл) по краплям. Реакційну суміш перемішували протягом 90 хв при -75 °C, потім гасили NH_4Cl (насич., водн., 100 мл) і екстрагували EA (3 × 100 мл), об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали зворотно-фазовою хроматографією використовуючи колонку C18 (MeCN:Вода + 0,05 % TFA)=85:15) з одержанням (6-хлор-3-метоксипіридазин-4-іл)(циклопентил)метанолу у вигляді жовтої олії (1,7 г, 30 %). РХМС (ECI, m/z): 247 $[M+H]^+$.

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували циклопентил(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)метанол (1,40 г, 5,66 ммоль), імідазол (1,54 г, 22,7 ммоль), трет-бутилдиметилсилілхлорид (2,56 г, 17,0 ммоль), DMF (15 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш гасили водою (10 мл), потім екстрагували EA (3 × 30 мл), промивали розсолом (30 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=3:97) з одержанням 4-[[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-(циклопентил)метил]-3,6-дихлорпіридазину у вигляді безбарвної олії (1,3 г, 63 %). РХМС (ECI, m/z): 361 $[M+H]^+$.

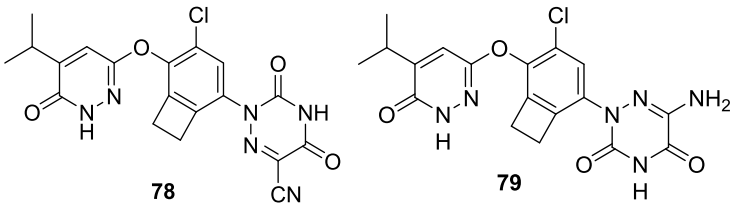
У флакон ємністю 8 мл завантажували 4-[[(трет-бутилдиметилсиліл)окси](циклопентил)метил]-3,6-дихлорпіридазин (1,30 г, 3,60 ммоль), трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (1,40 г, 3,60 ммоль), CuI (342 мг, 1,80 ммоль), K_2CO_3 (1,24 г, 9 ммоль), DMSO (20 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110 °C і гасили водою (80 мл). Тверді речовини видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=15:85) з одержанням 6-аміно-2-[4-[(5-[[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-(циклопентил)метил]-6-хлорпіридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді коричневої твердої речовини (360 мг, 14 %). РХМС (ECI, m/z): 613 $[M+H]^+$.

У флакон ємністю 40 мл завантажували 6-аміно-2-[4-[(5-[[(трет-бутилдиметилсиліл)окси](циклопентил)метил]-6-хлорпіридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлор-феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (170 мг, 0,277 ммоль), NaOAc (90,8 мг, 1,11 ммоль), CH_3CO_2H (5 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110 °C. Значення pH розчину доводили до 8,0 $NaHCO_3$ (насич., водн.). Розчин екстрагували DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Продукт розчиняли в CH_3OH (2 мл). Додавали NaOH (55,4 мг, 1,38 ммоль) в воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 50 °C. Реакційну суміш гасили H_2O (10 мл), потім екстрагували EA (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-аміно-2-[4-[(5-[[(трет-бутилдиметилсиліл)окси](циклопентил)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл)окси]-3,5-дихлорфеніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді коричневої твердої речовини (150 мг, 57 %). РХМС (ECI, m/z): 595 $[M+H]^+$.

Одержували 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([5-[циклопентил(гідрокси)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон у вигляді білої твердої речовини (3,4 мг) так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1H-індол-5-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу за винятком того, що реакція з TBAF відбувалась при к.т. ^{1}H ЯМР (300 МГц,

DMSO-d_6) δ 12,27 (ш, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,34 (ш, 2H), 5,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,63 (ш, 1H), 2,22 (ш, 1H), 1,44-1,57 (м, 8H). РХМС (ECI, m/z): 481 $[M+H]^+$.

Приклад 67: Синтез сполук 78 і 79.



До розчину 1-(бензилокси)-2-бромбензену (10 г, 38,003 ммоль) і аміду натрію (4,45 г, 114,010 ммоль) в THF (150 мл) додавали 1,1-діетоксиетен (13,24 г, 114,010 ммоль) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 16 год. Розчин виливали в крижану воду (100 мл), підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою (25 мл), і екстрагували ЕА (2 × 200 мл). Органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=1:50) з одержанням 5-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-ону у вигляді білої твердої речовини (3,3 г, 37 %). ГХМС (ECI, m/z): 224 [M].

До розчину 5-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-ону (9 г, 40,132 ммоль) в CH_3OH (250 мл) додавали $NaBH_4$ (3,036 г, 80,264 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 4 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували ЕА (2 × 200 мл). Органічні шари об'єднували, сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=1:15) з одержанням 5-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-олу у вигляді білої твердої речовини. ГХМС (ECI, m/z): 226 [M]. (7,4 г, 77 %).

До розчину йоду (11,41 г, 44,945 ммоль) в толуені (90 мл) додавали трифенілфосфін (10,22 г, 38,953 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 5 хв в атмосфері N_2 і додавали імідазол (6,12 г, 89,891 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 10 хв і додавали 5-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-ол (3,39 г, 14,982 ммоль) в толуені (30 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 1 год. і гасили сульфітом натрію (насич., водн., 100 мл). Суміш екстрагували ЕА (100 мл x 3), сушили безводн. Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=1:50) з одержанням 2-(бензилокси)-8-йодбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієну у вигляді жовтої олії. ГХМС (ECI, m/z): 336 [M]. (4,46 г, 84 %).

До розчину $LiAlH_4$ (4,01 г, 105,601 ммоль) в THF (100 мл) додавали 2-(бензилокси)-8-йодбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн (14,20 г, 42,240 ммоль) в THF (150 мл) по краплям. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв і гасили крижаною водою (200 мл) і доводили до pH=5 концентрованою гідрохлоридною кислотою. Суміш екстрагували ЕА (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл) сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієну у вигляді безбарвної олії. ГХМС (ECI, m/z): 210 [M]. (8,900 г, 90 %).

До розчин 2-(бензилокси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієну (7 г, 33,290 ммоль) в метанолі (175 мл) додавали Pd/C (3 г). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. в атмосфері гідрогену і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=1:20) з одержанням біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу у вигляді безбарвної олії. РХМС (ECI, m/z): 119 $[M-H]^-$. (1,66 г, 35 %).

До розчину біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу (1 г, 8,323 ммоль) і диізопропіламіну (84,22 мг, 0,832 ммоль) в DCM (37,50 мл) додавали хлорид сульфону (1123,34 мг, 8,323 ммоль) в DCM (10 мл) по краплям при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. і гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували DCM (3 × 50 мл), промивали розсолом, сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=1:50) до 3-хлорбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу у вигляді жовтої олії (760 мг, 51 %). РХМС (ECI, m/z): 153 $[M-H]^-$.

До розчину 3-хлорбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу (800 мг, 5,175 ммоль) в оцтовій кислоті (22 мл) додавали HNO_3 (326,09 мг, 5,175 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі і гасили водою (100 мл). Реакційну суміш

екстрагували ЕА (3 × 50 мл), промивали розсолом, сушили безводн. Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (ЕА:PE=1:50) з одержанням 3-хлор-5-нітробіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу (500 мг, 41 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 198 $[M-H]^-$.

До розчину 3-хлор-5-нітробіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу (500,00 мг, 2,505 ммоль) в етанолі (20 мл) і H_2O (10 мл) додавали Fe (699,50 мг, 12,526 ммоль) і NH_4Cl (1,072 г, 20,041 ммоль). Суміш перемішували протягом 5 год. при 60 °С. Суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали DCM (6 × 50 мл). Фільтрат екстрагували дихлорметаном (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили безводн. Na_2SO_4. Тверді речовини видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-аміно-3-хлорбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-олу (450 мг, 95 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 170 $[M+H]^+$.

Одержували 4-хлор-5-[(6-хлор-5-ізопропіломпіридазин-3-іл)окси]біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-амін (640 мг, 72 %) у вигляді жовтої олії, РХМС (ECI, m/z): 324 $[M+H]^+$, так само, як описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-ізопропіломпіридазин-3-іл)окси]аніліну.

Одержували 6-([5-аміно-3-хлорбіцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл]окси)-4-ізопропіл-2Н-піридазин-3-он (300 мг, 52 %) у вигляді коричневої твердої речовини, РХМС (ECI, m/z): 306 $[M+H]^+$, так само, як описано для 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-ізопропіл-2Н-піридазин-3-ону.

Одержували етил (2-(2-(4-хлор-5-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл)гідразиніліден)-2-ціаноацетил)карбамат (250 мг, 77 %) у вигляді жовтої твердої речовини, так само, як описано для етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-індол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату. РХМС (ECI, m/z): 473 $[M+H]^+$.

Одержували 2-[4-хлор-5-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрил, сполука 78, так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу і виділяли у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 6,90-7,20 (ш, 2Н), 2,96-3,13 (м, 5Н), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 427 $[M+H]^+$), одержували так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу.

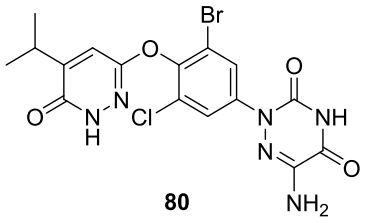
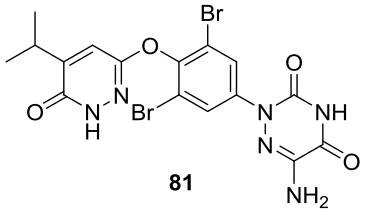
Одержували 2-[4-хлор-5-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]біцикло-[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонову кислоту (180 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини, (РХМС (ECI, m/z): 446 $[M+H]^+$), так само, як описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти.

Одержували N-(2-[4-хлор-5-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)карбамат (200 мг, 81 %) у вигляді жовтої олії (РХМС (ECI, m/z): 517 $[M+H]^+$), так само, як описано для трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл)-карбамату.

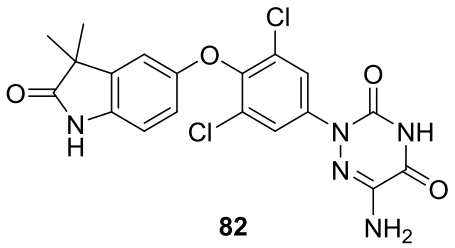
Одержували 6-аміно-2-[4-хлор-5-[(5-ізопропіл-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)окси]-біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-2-іл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діон (92,5 мг, 56 %) у вигляді білої твердої речовини, сполука 79 (^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20-12,27 (м, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 6,46 (с, 2Н), 3,16 (ш, 2Н), 2,99-3,08 (м, 1Н), 2,95 (ш, 2Н), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6Н). РХМС (ECI, m/z): 417 $[M+H]^+$) так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-1Н-індол-5-іл)окси]феніл]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-діону.

Приклад 68: Синтез сполук 80 і 81

Синтез 6-аміно-2-(3-бром-5-хлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону (біла тверда речовина, 203,7 мг, 57 %), і 6-аміно-2-(3,5-дибром-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону проводили так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону за винятком того, що використовували 4-аміно-2-бром-6-хлорфенол замість 4-аміно-2,6-дихлорфенолу в синтезі сполуки 80, і використовували 4-аміно-2,6-дибромфенол замість 4-аміно-2,6-дихлорфенолу в синтезі сполуки 81.

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 **80** 6-Аміно-2-(3-бром-5-хлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	469 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (ш, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,51 (ш, 2H), 3,01 - 3,10 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H).
 **81** 6-Аміно-2-(3,5-дибром-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	513 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20-12,26 (м, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,52 (ш, 2H), 3,03-3,08 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 69: Синтез сполуки 82



82

Одержували 5-бром-3,3-диметил-1H-індол-2-он (3,7 г, 67 %) у вигляді жовтої твердої речовини, так само, як описано в методиках WO2000066167 і WO2000066556. РХМС (ECI, m/z): 240 $[M+H]^+$.

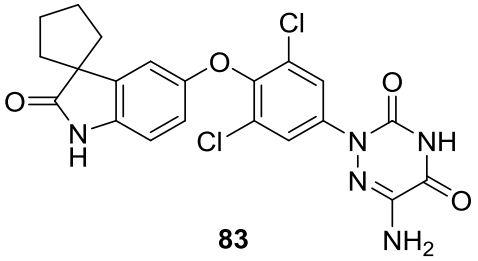
В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 5-бром-3,3-диметил-1H-індол-2-он (1,50 г, 6,247 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-діоксаборинан-2-іл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксаборінан (4,23 г, 18,742 ммоль), ацетат калію (1,84 г, 18,742 ммоль), DMSO (20 мл), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (438,50 мг, 0,625 ммоль) в атмосфері N_2. Суміш перемішували протягом 2 год. при 60 °C в атмосфері N_2. Розчин очищали C18 зворотно-фазовою хроматографією з одержанням 3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-ілборонової кислоти (1,2 г, 89 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 206 $[M+H]^+$.

В 3-горлу круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували трет-бутил N-[4-[(бензилокси)метил]-2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (1,20 г, 2,356 ммоль), 3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-ілборну кислоту (2,42 г, 11,780 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (855,86 мг, 4,712 ммоль), піридин (372,72 мг, 4,712 ммоль), дихлорметан (100 мл), 4Å молекулярні сита (500 мг) в атмосфері O_2. Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при к.т. Тверді речовини відфільтровували. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці C18 (CH_3CN:H_2O+0,05 % TFA=7:3) з одержанням трет-бутил N-[4-[(бензилокси)-етил]-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату у вигляді жовтої твердої речовини (830 мг, 45 %). РХМС (ECI, m/z): 668 $[M+H]^+$.

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували трет-бутил N-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-

іл]карбамат (500 мг, 0,748 ммоль), DCM (10 мл) в атмосфері N_2. Додавали BBr_3 (1,499 г, 5,983 ммоль) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш додавали по краплям до метанолу (5 мл) при 0 °C і концентрували при зниженому тиску при 0 °C. Неочищений продукт розчиняли в метанолі (5 мл) і очищували препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: XBridge Prep OBD C18 Column, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 20 B до 40 B за 7 хв; 220 нм; ЧУ1: 6,42; Об'єм проби: 6 мл; Очистка приводила до одержання 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (59,4 мг, 18 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25 (ш, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (ш, 2H), 6,45-6,49 (м, 1H), 1,25 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 448 $[M+H]^+$.

Приклад 70: Синтез сполуки 83

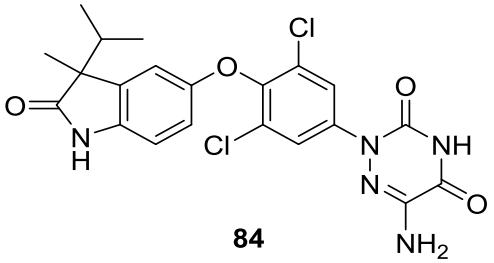


83

В круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували 5'-бром-1'H-спіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'-он (одержаний згідно методиці в J. Med. Chem. 2008, 51, 1861-1873, 1 г, 3,757 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-діоксаборинан-2-іл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксаборінан (2,55 г, 11,289 ммоль), ацетат калію (1,11 г, 11,272 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (263,8 мг, 0,375 ммоль), диметилсульфоксид (25 мл) в атмосфері N_2. Одержаний розчин перемішували протягом 3 год. при 60 °C. Розчин очищали зворотно-фазовою колонковою хроматографією (C18, H_2O:CH_3CN=13:87) з одержанням 2'-оксо-1'H-спіро[циклопентан-1,3'-індол]-5'-ілборонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (1,07 г, 74 %). РХМС (ECI, m/z): 232 $[M+H]^+$.

Наступні реакції сполучення, зняття захисту і очистку проводили так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[1'H-спіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'-онокси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді білої твердої речовини (11,3 мг, 13 %). ^{1}H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 10,23 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,72-6,75 (м, 1H), 6,43-6,48 (м, 3H), 1,89-2,01 (м, 6H), 1,70-1,81 (м, 2H). РХМС (ECI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Приклад 71: Синтез сполуки 84



84

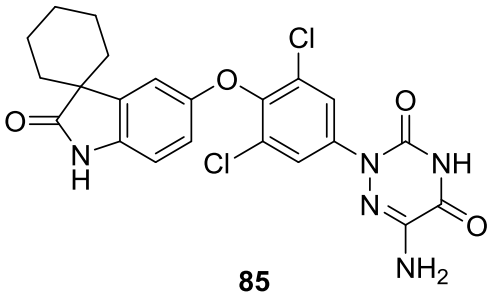
Одержували 3-ізопропіл-3-метил-1H-індол-2-он у вигляді жовтої твердої речовини згідно з одержанням, описаним в Molecules 2017, 22, 1-18. РХМС (ECI, m/z): 190 $[M+H]^+$.

У флакон ємністю 40 мл завантажували 3-ізопропіл-3-метил-1H-індол-2-он (2,80 г, 14,8 ммоль), NaOAc (1,23 г, 14,9 ммоль), оцтову кислоту (30 мл). Додавали Br_2 (0,77 мл, 4,84 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) по краплям. Реакційну суміш перемішували протягом 50 хв при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем (EA:PE=25:75) з одержанням 5-бром-3-ізопропіл-3-метил-1H-індол-2-ону у вигляді білої твердої речовини (4 г, 95 %). РХМС (ECI, m/z): 268 $[M+H]^+$.

Подальше утворення боронової кислоти, реакції сполучення, зняття захисту і очистку проводили так само, як описано для 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3-ізопропіл-3-метил-2-оксо-1H-індол-5-іл)окси]феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (52,8 мг, 29 %). ^{1}H ЯМР (400

МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,86 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,54-6,58 (м, 3H), 1,91-2,00 (м, 1H), 1,23 (с, 3H), 0,85 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,8 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

Приклад 72: Синтез сполуки 85



85

6-Аміно-2-(3,5-дихлор-4-[1'H-спіро[циклогексан-1,3'-індол]-2'-оноксі]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон у вигляді білої твердої речовини (^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,76 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,49-6,53 (м, 3H), 1,86 (ш, 2H), 1,53-1,62 (м, 8H); РХМС (ECI, m/z): 488 $[M+H]^+$) одержували так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[1'H-спіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'-оноксі]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону.

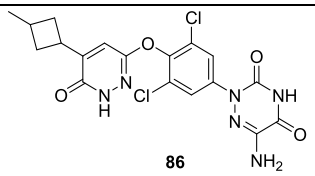
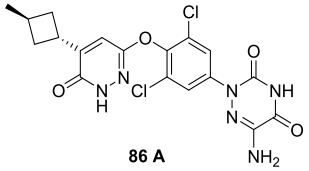
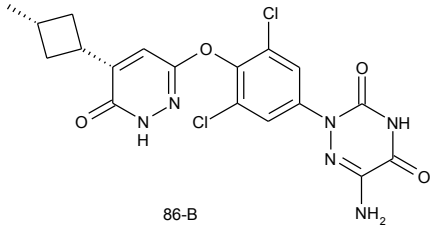
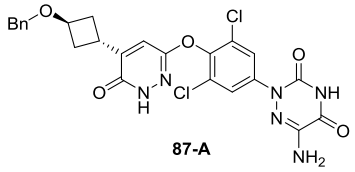
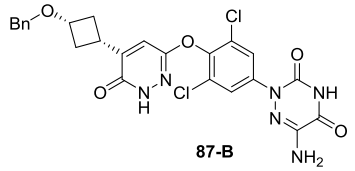
Приклад 73: Синтез сполук 86-89

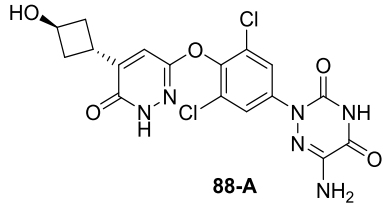
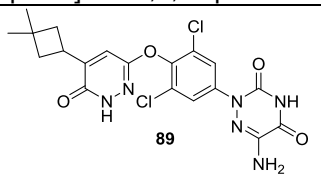
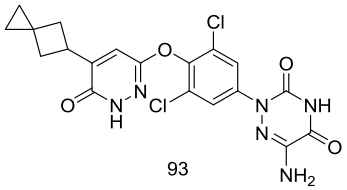
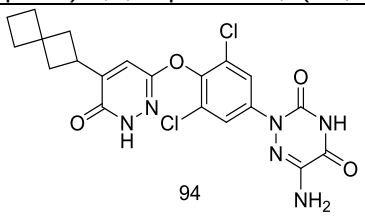
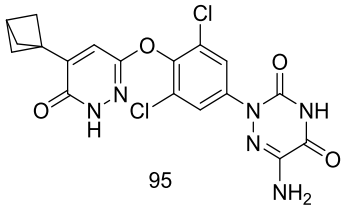
Сполуку 86 одержували так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону де 3-метилциклобутан-1-карбонову кислоту використовували замість циклобутан карбонової кислоти. Сполуку 86 очищали НФХ-ВЕРХ [Колонка: (R, R)-Whelk-01, 2,12 × 25 см, 5 мкм; Мобільна фаза А: Hex(0,1 %FA)-ВЕРХ, Мобільна фаза В: EtOH-ВЕРХ; Швидкість потоку: 20 мл/хв; Градієнт: Від 20 В до 20 В за 41 хв; 254/220 нм] з одержанням сполуки 86-А (ЧУ1=31,945, 10,8 мг, чистота 98 %, аналітична НФХ Колонка: (R, R)-Whelk, 0,46 × 5 см; 3,5 мкм, Hex (0,1 % FA):EtOH=75:25, 1,0 мл/хв, ЧУ: 3,788 хв), і Сполука 86-В (ЧУ2=37,638, 7,1 мг, чистота 98 %, НФХ Колонка: (R, R)-Whelk, 0,46 × 5 см; 3,5 мкм, Hex (0,1 % FA): EtOH=75:25, 1,0 мл/хв, ЧУ: 4,378 хв), обидві у вигляді білих твердих речовин.

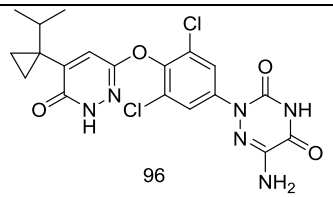
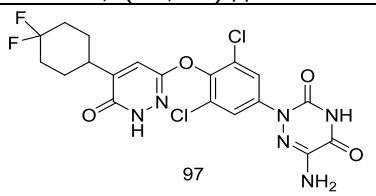
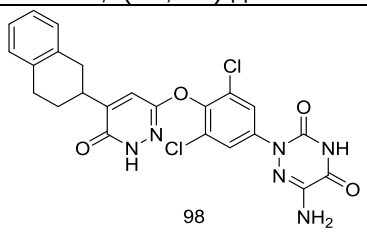
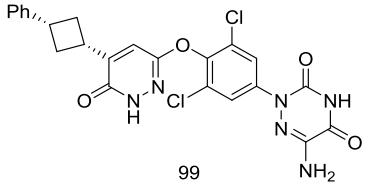
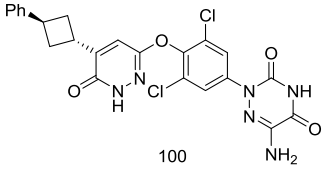
Сполуки 87-А і 87-В одержували так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону за винятком того, що 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбонову кислоту використовували замість циклобутан карбонової кислоти. Виділяли 6-аміно-2-(4-((5-(3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон препаративною ВЕРХ (Колонка: Xcelect CSH F-pheny OBD Column, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза А: Вода(10 ммоль/л NH_4HCO_3), Мобільна фаза В: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 26 В до 46 В за 9 хв; 220 нм; ЧУ: 8,85 хв). Потім проводили хіральну препаративну ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм; Мобільна фаза А: Hex(0,1 % FA)-HPLC, Мобільна фаза В: EtOH-ВЕРХ; Швидкість потоку: 20 мл/хв; Градієнт: Від 40 В до 40 В за 25 хв; 220/254 нм; ЧУ: 10,881 хв; Об'єм проби: 0,6 мл; Кількість прогонів: 25) з одержанням сполуки 87-А у вигляді білої твердої речовини (150 мг, 23 %). Проводили додаткове розділення рацемічної суміші НФХ-препаративною-ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза А: CO_2, Мобільна фаза В: IPA (2 мМ NH_3-MEOH); Швидкість потоку: 40 мл/хв; Градієнт: 50 % В; 220 нм; ЧУ1: 7,1 хв; Об'єм проби: 2 мл; Кількість прогонів: 4) з одержанням 87-В у вигляді майже білої твердої речовини (13,3 мг).

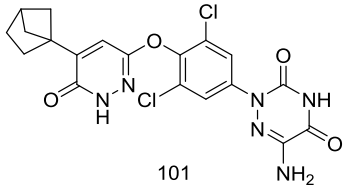
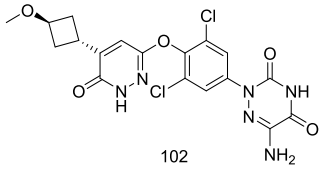
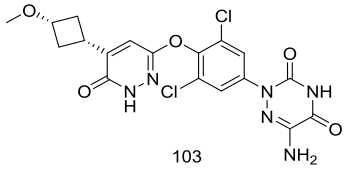
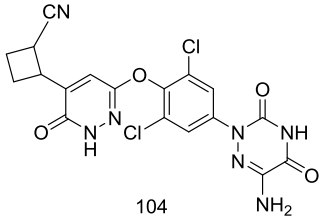
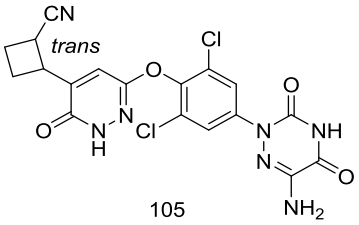
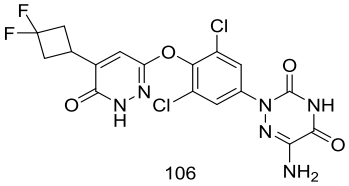
До сполуки 87-А (130 мг, 0,239 ммоль) в ЕА (10 мл) додавали Pd/C (100 мг). Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. в атмосфері H_2. Суміш фільтрували через целітову прокладку і промивали ЕА (20 мл) і CH_3OH (20 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (XBridge Prep OBD C18 Column, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза А: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза В: ACN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 10 В до 30 В за 7 хв; 220 нм; ЧУ: 6,13 хв) з одержанням 88-А у вигляді білої твердої речовини (52,5 мг, 48 %).

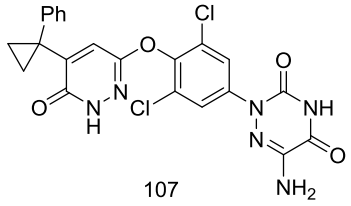
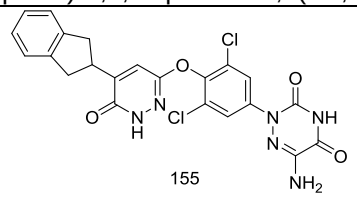
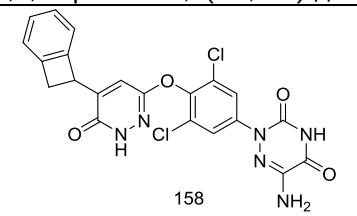
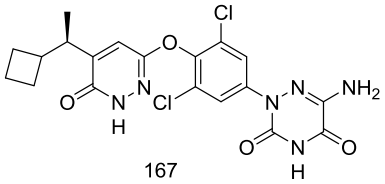
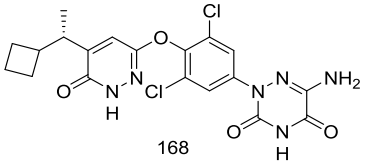
Одержували 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону, починаючи з 3,3-диметилциклобутан-1-карбонової кислоти.

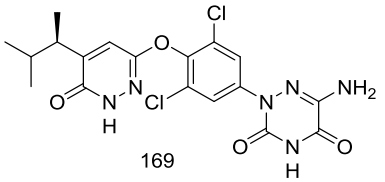
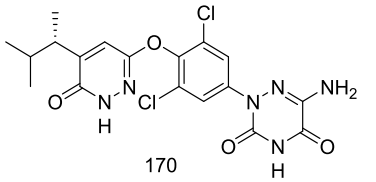
Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 6-Аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3-метилциклобутил)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон	451 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36-12,03 (м, 2H), 7,84-7,85 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,60-3,65 (м, 1H), 2,24-2,46 (м, 3H), 1,84-2,00 (м, 1H), 1,61-1,75 (м, 1H), 1,19-1,20 (м, 1H), 1,01-1,09 (м, 2H).
 6-Аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1r, 3r)-3-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	1ий елюйований ізомер позначали 86-A. 451 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,13-12,27(м, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,40-7,41 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,15-3,25 (м, 1H), 2,29-2,45 (м, 3H), 1,60-1,78 (м, 2H), 0,98 (д, J=6,0 Гц, 3H).
 6-Аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1s, 3s)-3-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	2ий елюйований ізомер позначали 86-B. 451 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14-12,27 (м, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,49-7,50 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,59-3,65 (м, 1H), 2,23-2,38 (м, 3H), 1,88-1,98 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,0 Гц, 3H).
 6-Аміно-2-(4-((5-((1r, 3r)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	543 $[M+H]^+$	^{1}HЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,28 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,44-7,47 (м, 1H), 7,24-7,37 (м, 5H), 6,53 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,03-4,11 (м, 1H), 2,99-3,06 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 2H), 1,93-2,05 (м, 2H).
 6-Аміно-2-(4-((5-((1s, 3s)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	543 $[M+H]^+$	^{1}HЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10-12,40 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,24-7,38 (м, 5H), 6,50 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,13-4,22 (м, 1H), 3,47-3,57 (м, 1H), 2,28-2,45 (м, 4H).

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 88-A 6-Аміно-2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(1r, 3r)-3-гідроксициклобутил]-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон	453 $[M+H]^+$	^{1}НЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10-12,42 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38-7,41 (м, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,09-5,15 (м, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 2H).
 89 6-Аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	465 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (с, 1H), 12,15 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,34-3,32 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,10 (с, 3H)
Наступні сполуки одержували так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону.		
 93 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(спіро[2,3]гексан-5-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	463 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,16 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 3,72-3,67 (м, 1H), 2,34 (д, J=8,4 Гц, 4H), 0,54-0,41 (м, 4H).
 94 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(спіро[3,3]гептан-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	477 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,78-1,82 (м, 2H), 1,88-1,92 (м, 2H), 2,05-2,12 (м, 4H), 2,32 (тд, 2H, J=9,3 Гц, 2,8 Гц), 3,36-3,38 (м, 1H), 6,51 (ш с, 2H), 7,4 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,84 (с, 2H), 12,13 (с, 1H), 12,26 (ш с, 1H)
 95 6-аміно-2-(4-((5-(біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	449 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,14 (с, 6H)

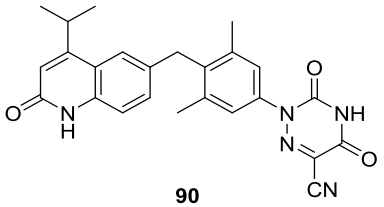
Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 96 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-ізопропілциклопропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	463 [M-H]-	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,64 (т, J=5,3 Гц, 2H), 0,77 (т, J=5,1 Гц, 2H), 0,80 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,94 (п, J=6,8 Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,14 (с, 1H), 12,27 (с, ш, 1H)
 97 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(4,4-дифлуорциклогексил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	501 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (с, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,90 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,89-2,11 (м, 6H), 1,62-1,68 (м, 2H)
 98 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	513 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,82-1,91 (м, 1H), 2,03-2,08 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 3H), 2,97-3,04 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 6,51 (с, 2H), 7,08-7,16 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 12,27 (ш с, 1H), 12,29 (с, 1H)
 99 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-((1s, 3s)-3-фенілциклобутил)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	513 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,11-12,31 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,32-7,37 (м, 4H), 7,20-7,24 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,58-3,66 (м, 2H), 3,38-3,49 (м, 2H), 2,53-2,63 (м, 2H)
 100 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-((1r, 3r)-3-фенілциклобутил)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	513 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14-12,34 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,29-7,33 (м, 4H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,46-3,58 (м, 2H), 2,63-2,70 (м, 2H), 2,20-2,29 (м, 2H).

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 101 6-аміно-2-(4-((5-(біцикло[2,1,1]гексан-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	463 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ м.д.: 12,27 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,71-1,95 (м, 6H), 1,47-1,55 (м, 2H)
 102 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1r, 3r)-3-метоксициклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	467 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,18-12,27 (µ, 2H), 7,85-7,86 (µ, 2H), 7,45-7,46 (µ, 1H), 6,53 (ρ, 2H), 3,85-3,93 (µ, 1H), 3,16-3,18 (µ, 3H), 2,98-3,10 (µ, 1H), 2,58-2,65 (µ, 2H), 1,90-1,99 (µ, 2H)
 103 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1s, 3s)-3-метоксициклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	467 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,19-12,27 (м, 2H), 7,85-7,86(м, 2H), 7,56-7,57 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,49-3,53 (м, 1H), 3,17-3,18 (м, 3H), 2,36-2,42 (м, 2H), 2,24-2,32 (м, 2H)
 104 rac-6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	462 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,29-12,31 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,78-3,97 (м, 2H), 2,56-2,66 (м, 1H), 2,10-2,32 (м, 3H)
 105 trans-2-(6-(4-(6-аміно-3,5-діоксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-2(3H)-іл)-2,6-дихлорфенокси)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-іл)циклобутан-1-карбонітрил	462 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,27 (с, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,59 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 3,82-3,89 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 4H)
 106	473 [M+H]$^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,31-12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 6,53 (с, 2H),3,39-3,31 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 4H)

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-дифлуорциклобутил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		
 107 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1-фенілциклопропіл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	499 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,21-1,25 (м, 2H), 1,37-1,43 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,17 (с, 1H), 12,26 (ш с, 1H) м.д.
 155 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	499 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,1 (дд, 2H, J=15,5 Гц, 8,2 Гц), 3,25 (дд, 2H, J=15,5 Гц, 7,8 Гц), 3,72 (квінтет, 1H, J=8,2 Гц), 6,49 (с, 2H), 7,17 (дд, 2H, J=5,7 Гц, 3,0 Гц), 7,26 (дд, 2H, J=5,0 Гц, 2,8 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,26 (ш с, 1H), 12,27 (с, 1H) м.д.
 158 6-аміно-2-(4-((5-(біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	485 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25-12,33 (м, 2H), 7,82 (с, 2H), 7,20-7,40 (м, 5H), 6,52 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H)
 167 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-циклобутилетил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	465 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18-12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,55 - 2,67 (м, 1H), 2,02 - 2,13 (м, 1H), 1,68 - 1,93 (м, 4H), 1,53 - 1,66 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,9 Гц, 3H)
 168 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-циклобутилетил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	465 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18-12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,55 - 2,67 (м, 1H), 2,02 - 2,13 (м, 1H), 1,68 - 1,93 (м, 4H), 1,53 - 1,66 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,9 Гц, 3H)

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 169 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-метилбутан-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	465 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,19 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,78 - 2,87 (м, 1H), 1,92 - 2,03 (м, 1H), 1,23 (д, J=7,5 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6 Гц, 6H)
 170 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-метилбутан-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	465 $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,19 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,78 - 2,87 (м, 1H), 1,92 - 2,03 (м, 1H), 1,23 (д, J=7,5 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6 Гц, 6H)

Приклад 74: Синтез сполуки 90



90

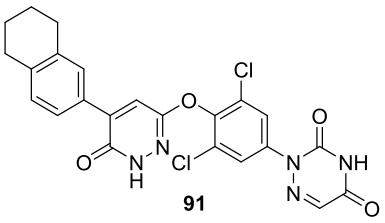
Безводний THF (5 мл) додавали до суміші 6-бром-4-ізопропілхінолін-2(1H)-ону (одержували як описано в Synthesis (6), 934-942; 2011 і International Journal of Chemical Sciences, 7(3), 1784-1792; 2009) (400 мг, 1,50 ммоль) і NaH 60 % (90 мг) при 0 °C, в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали трет-BuLi (1,94 мл) по краплям і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Потім додавали розчин 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (368 мг) в безводн. THF (5 мл) по краплям до реакційної суміші при -78 °C. Реакційну суміш додатково перемішували при цій температурі протягом 1,5 год. і нарешті гідролізували насич. водн. NH_4Cl (8 мл) і виливали в DCM (50 мл). Органічну фазу промивали водою (3x), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі (від 20 до 85 % EA в циклогексані) з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(4-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)метил)-3,5-диметил-феніл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини (162 мг, 25 %). РХМС (ECI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

Додавали Et_3SiH (1,71 мл) і TMSOTf (0,039 мл) по краплям до розчину 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(4-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (255 мг, 0,59 ммоль) в безводн. DCM (29 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., прибирали крижану баню і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 6 г. Додатково додавали Et_3SiH (0,57 мл) і TMSOTf (0,013 мл) і реакційну суміш перемішували при к.т. Після 16 год., 36 год., і 42 год., додатково додавали Et_3SiH (0,57 мл) і TMSOTf (0,013 мл) і суміш перемішували протягом 64 г. Реакційну суміш випарювали насухо. Додавали $NaHCO_3$ (насич., водн., 50 мл) і EA (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (150 мл), сушили $MgSO_4$, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали насухо з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-((4-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (306 мг) який використовували без очищення на наступній стадії. ^{1}H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,22 (с, 6H), 3,20 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 11,09 (ш с, 1H), 11,52 (ш с, 1H) м.д. РХМС: $C_{23}H_{23}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 417.

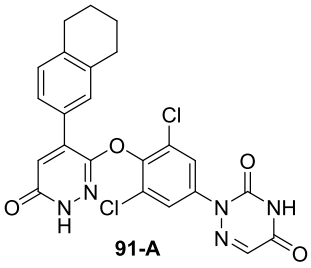
Додавали NaOH (94 мг) до розчину 2,2,2-трифлуор-N-(4-((4-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (245 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (25 мл) і води (2,5 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 37 год. Додатково додавали NaOH (23 мг) і продовжували нагрівання протягом 24 год. Потім реакційну суміш гасили водою (150 мл). Розчин екстрагували EA (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили $MgSO_4$, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали насухо. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (MeOH:DCM=0-10 %) з одержанням 6-(4-аміно-2,6-диметил-бензил)-4-ізопропілхінолін-2(1H)-ону у вигляді білої твердої речовини (133 мг, 71 %). ^{1}H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,06 (с, 6H), 3,17 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,29 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 11,50 (ш с, 1H) м.д. РХМС: $C_{21}H_{24}N_2O$ $[M+H]^+$: 321.

Одержували 2-(4-((4-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрил, сполука 90, так само, як описано для 2-(4-[[3-ізопропіл-1-(4-метилбензен-сульфоніл)індол-5-іл]окси]-3,5-диметилфеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу, починаючи з 6-(4-аміно-2,6-диметилбензил)-4-ізопропілхінолін-2(1H)-ону.

Приклад 75: Синтез сполуки 91 і 91-A



91

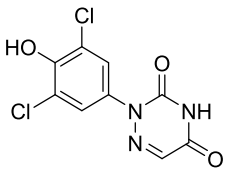


91-A

Додавали воду (17 мл) до розчину (5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)боронової кислоти (1 екв., 0,95 г, 5,4 ммоль), 4-бром-6-хлорпіридазин-3-аміну (1,12 г, 5,4 ммоль), Na_2CO_3 (1,14 г, 10,8 ммоль) і Pd(dppf)Cl_2·DCM (0,37 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (51 мл). З реакційної суміші відкачували повітря і заповнювали N_2 (3x) і перемішували при 110 °C протягом 1 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в EA і промивали розсолом. Водну фазу екстрагували EA (2x). Об'єднані органічні фази сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 10 % CH_3OH в DCM) з одержанням 6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазин-3-аміну (1,12 г, 80 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (300 МГц DMSO-d_6,) δ 1,75-1,76 (м, 4H), 2,76-2,77 (м, 4H), 6,32 (ш с, 2H), 7,20-7,23 (м, 3H), 7,30 (с, 1H) м.д.

Додавали трет-бутил нітрит (1,05 мл, 8,78 ммоль) до розчину 6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазин-3-аміну (1,14 г, 4,39 ммоль) і CuCl (0,87 г, 8,78 ммоль) в безводному CH_3CN (40 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 24 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в EA, промивали насич. водн. $NaHCO_3$ (2x), промивали розсолом, сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 3 % CH_3OH в DCM) з одержанням 3,6-дихлор-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазину (0,81 г, 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (300 МГц DMSO-d_6,) δ 1,77 (м, 4H), 2,78 (м, 4H), 7,21-7,35 (м, 3H), 8,06 (с, 1H) м.д.

Одержання 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону.



Охолоджений розчин $NaNO_2$ (3,88 г, 56,2 ммоль) в воді (6,5 мл) додавали до розчину 4-аміно-2,6-дихлорфенолу (10 г, 56,2 ммоль) в HCl 37 % (23 мл, 281 ммоль) і води (63 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Цю реакційну суміш повільно додавали до суміші етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (10,5 г, 67,4 ммоль), льоду

(20 г), води (25 мл) і піридину (225 мл) при 0 °С. Одержану реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Осад фільтрували і промивали водою. Осад розчиняли в DCM і CH_3OH і випарювали насухо з одержанням етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (11,94 г, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Додавали NaOAc (4 екв., 11,35 г, 0,14 моль) до розчину етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (11,94 г, 35 ммоль) в оцтовій кислоті (330 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 3 год. і потім охолоджували до 0 °С, додавали воду (400 мл) і суміш перемішували протягом 2 год. Потім осад фільтрували, промивали водою, розчиняли в CH_3OH і випарювали насухо з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (6,48 г, 63 %) у вигляді бежевої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Суміш 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (1 екв., 6,48 г, 21,7 ммоль), HCl 37 % (16 мл, 195 ммоль) і AcOH (33 мл, 580 ммоль) в атмосфері N_2 перемішували при 120 °С протягом 2,5 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді і осад фільтрували і промивали водою. Осад розчиняли в CH_3OH і випарювали насухо з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (9,2 г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц DMSO-d_6,) δ 7,57 (с, 2H), 10,66 (с, 1H), 12,57 (ш с, 1H) м.д.

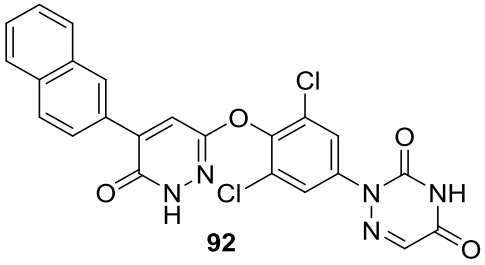
Розчин 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (8,88 г, 27,9 ммоль) в меркаптооцтовій кислоті (14 мл) в атмосфері N_2 перемішували при 170 °С протягом 3 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді і осад фільтрували і промивали водою. Осад розчиняли в CH_3OH і випарювали насухо з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (9,4 г) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. ^{1}H-ЯМР (DMSO, 300 МГц): 4,37 (с, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,61 (с, 1H) м.д.

Суміш 3,6-дихлор-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазину (780 мг, 2,79 ммоль), 2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (766 мг, 2,79 ммоль), K_2CO_3 (1,16 мг, 8,38 ммоль) і CuI (266 мг, 1,4 ммоль) в безводному DMSO (13 мл) в атмосфері N_2 перемішували при 120 °С протягом 16 г. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в EtOAc і промивали насич. водн. NH_4Cl (2x). Водну фазу екстрагували EtOAc (2x) і об'єднані органічні шари сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 3 % MeOH в DCM) з одержанням суміші 2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону і 2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)піридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (65:35, 593 мг, 41 %) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС: $C_{23}H_{16}Cl_3N_5O_3$ [M+H]+: 516/518.

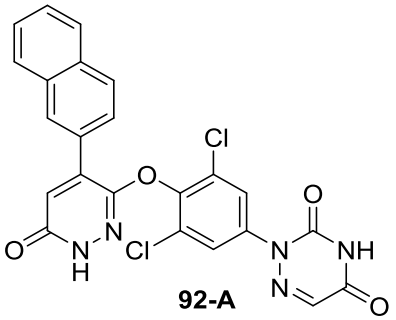
Суміш регіоізомерних сполук (560 мг, 1,08 ммоль) і NaOAc (533 мг, 6,50 ммоль) в AcOH (11 мл) в атмосфері N_2 перемішували при 118 °С протягом 4 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді, фільтрували, промивали водою (3x) і н-пентаном. Осад розчиняли в EtOAc, сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 5 % MeOH в DCM) з одержанням двох фракцій. Першу фракцію очищали розтиранням з діетиловим етером (3x) з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (286 мг, 53 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц DMSO-d_6,) δ 1,76 (ш с, 4H), 2,77 (ш с, 4H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,68-7,71 (м, 3H), 7,82 (с, 3H), 12,41 (с, 1H), 12,49 (ш с, 1H) м.д. РХМС: $C_{23}H_{16}Cl_3N_5O_3$ $[M+H]^+$: 516/518.

Другу фракцію очищали розтиранням з Et_2O (3x) з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (64 мг, 12 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц DMSO-d_6,) δ 1,77 (ш с, 4H), 2,78 (ш с, 4H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 12,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 12,49 (ш с, 1H) м.д. РХМС: $C_{23}H_{16}Cl_3N_5O_3$ $[M+H]^+$: 516/518.

Приклад 76: Синтез сполук 92 і 92-A



92



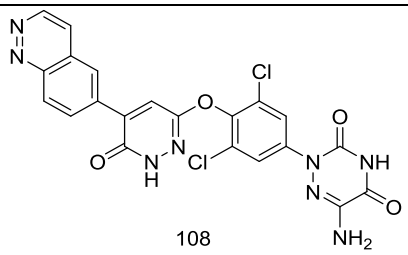
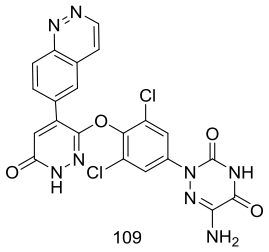
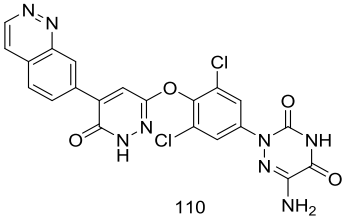
92-A

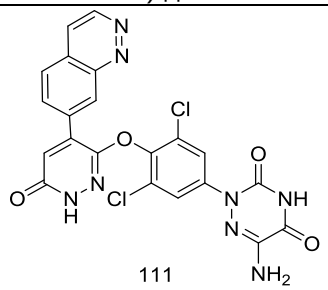
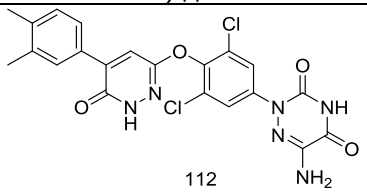
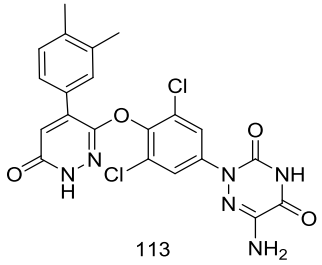
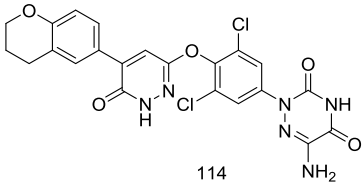
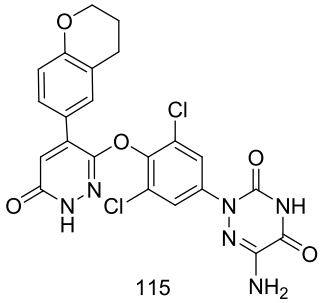
Вказані в заголовку сполуки одержували використовуючи спосіб аналогічний описаному для 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону і 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону за винятком того, що використовували 2-нафтилборонову кислоту в реакції сполучення арилу замість (5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)боронової кислоти.

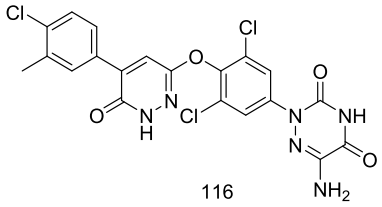
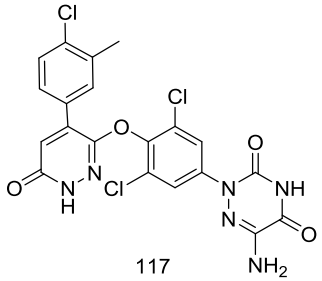
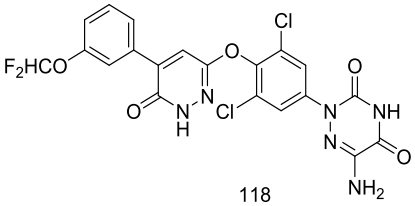
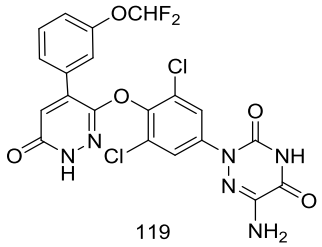
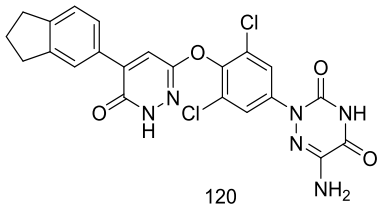
92: ^{1}H-ЯМР (400 МГц DMSO-d_6,) δ 7,56-7,64 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,96-8,07 (м, 5H), 8,68 (с, 1H), 12,51 (с, 1H), 12,55 (с, 1H) м.д. РХМС: $C_{23}H_{13}Cl_2N_5O_4$ $[M+H]^+$: 494/496.

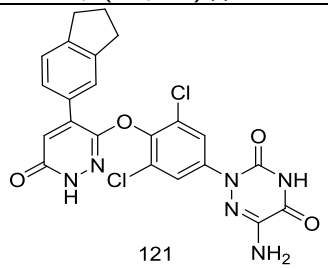
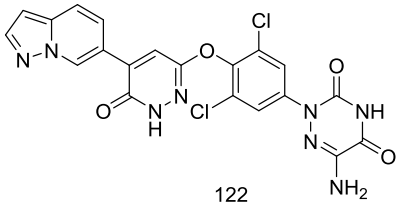
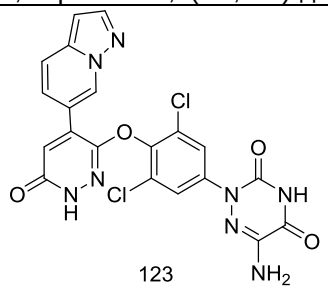
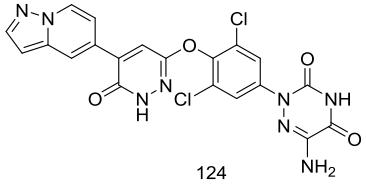
92-A: ^{1}H-ЯМР (400 МГц DMSO-d_6,) δ 7,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,92 (дд, J=8,5 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 12,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 12,49 (с, 1H) м.д. РХМС: $C_{23}H_{13}Cl_2N_5O_4$ $[M+H]^+$: 494/496.

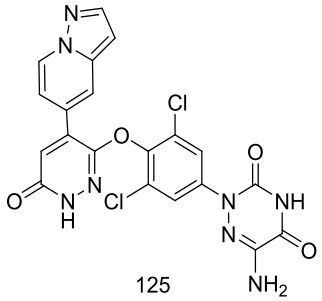
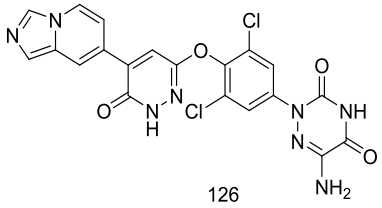
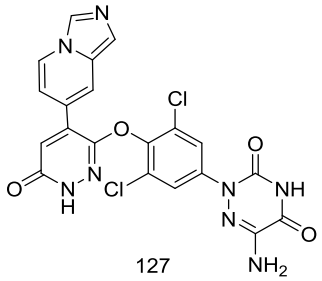
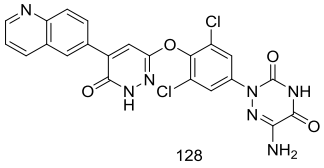
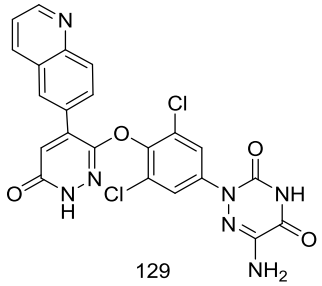
Наступні сполуки одержували так само, як описано для 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталін-2-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (сполука 67).

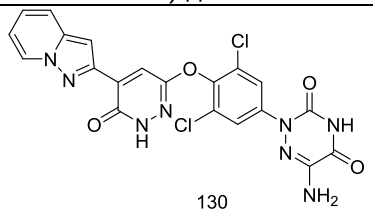
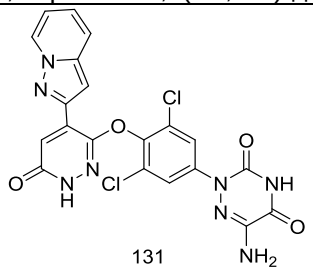
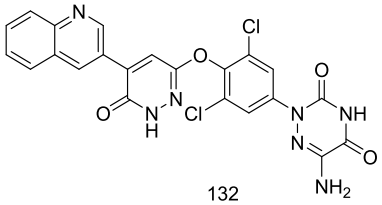
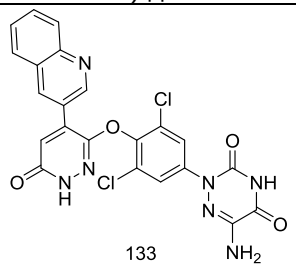
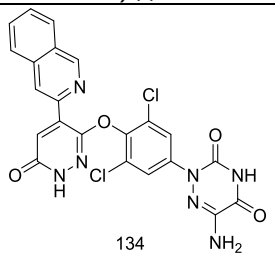
Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
 108 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(цинолін-6-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	$[M+H]^+$=511	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,56 (ш, 2H), 9,39 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,42-8,38 (м, 1H), 8,32-8,21 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 5,79 (ш, 2H)
 109 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(цинолін-6-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	$[M+H]^+$=511	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,54 (ш, 1H), 12,30 (с, 1H), 9,49 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,64 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 7,91 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,33 (ш, 2H)
 110 	$[M+H]^+$=511	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41 (ш, 1H), 9,45 (д, J=3,0 Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 8,37-8,36 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 6,10 (ш, 2H)

Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(цинолін-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		
 111 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(цинолін-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=511	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,48 (ш, 2H), 9,48 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 7,94 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 6,18 (ш, 2H)
 112 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,4-диметилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=487	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,40 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,72-7,87 (м, 5H), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,29 (с, 6H)
 113 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3,4-диметилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=487	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,38 (с, 1H), 12,27 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,29 (с, 6H)
 114 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(хроман-6-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=515	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,37 С 12,29 (м, 2H), 7,86 С 7,78 (м, 5H), 6,83 С 6,81 (м, 1H),6,55 (с, 2H), 4,21 С 4,19 (м, 2H), 2,82 С 2,78 (м, 2H), 1,98 С 1,95 (м, 6H)
 115 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(хроман-6-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=515	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,92 (с, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,56 С 7,54 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,90 С 6,88 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 4,21 С 4,19 (м, 2H), 2,83 С 2,80 (м, 2H), 1,97 С 1,94 (м, 2H)

Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(хроман-6-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		
 116 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(4-хлор-3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=507	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,51 (ш, 1H), 12,27 (ш, 1H), 7,87-8,06 (м, 5H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).
 117 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(4-хлор-3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=507	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,28-12,41 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,41 (с, 3H)
 118 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-дифлуорметоксифеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=525	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,29-12,57 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,82-7,90 (м, 4H), 7,53-7,60 (м, 1H), 7,23-7,40 (м, 2H), 6,55 (с, 2H)
 119 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-(дифлуорметокси)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=525	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,28-12,46 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,59 С 7,72 (м, 3H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 6,55 (с, 2H)
 120	[M+H]$^+$=525	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,27-12,40 (м, 2H), 7,72-7,87 (м, 5H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,50 (т, J=1,8 Гц, 4H), 2,01-2,11 (м, 2H)

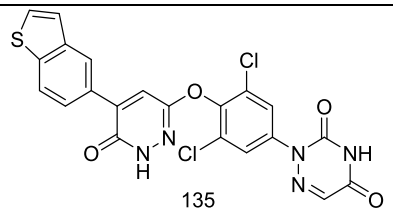
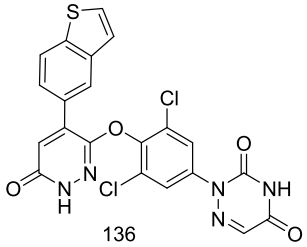
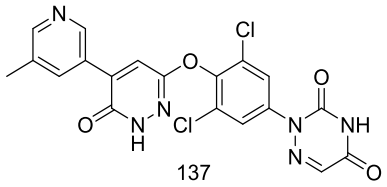
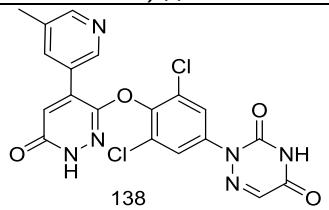
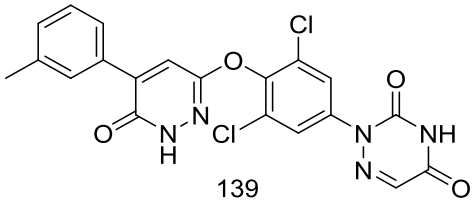
Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон		
 121 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=525	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,26-12,33 (м, 2Н), 7,86 (с, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 6,53 (с, 2Н), 2,91-2,96 (м, 4Н), 2,01-2,11 (м, 2Н)
 122 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,64 (с, 1Н), 12,29 (с, 1Н), 9,84 (с, 1Н), 8,09-8,18 (м, 2Н), 7,76-7,89 (м, 4Н), 6,66-6,71 (м, 1Н), 6,53 (с, 2Н)
 123 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(піразоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,44 (с, 1Н), 12,28 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,11-8,15 (м, 1Н), 7,82-7,89 (м, 3Н), 7,57-7,62 (м, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 6,70-6,74 (м, 1Н), 6,54 (с, 2Н)
 124 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(піразоло[1,5-а]піридин-5-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,60 (с, 1Н), 12,28 (с, 1Н), 8,70-8,77 (м, 2Н), 8,08-8,11 (м, 2Н), 7,88 (с, 2Н), 7,46-7,49 (м, 1Н), 6,82 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,54 (ш, 2Н)

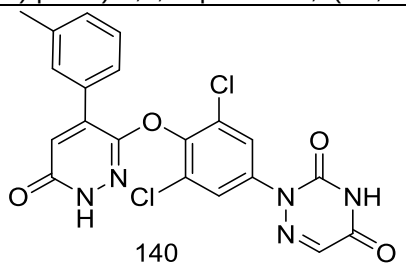
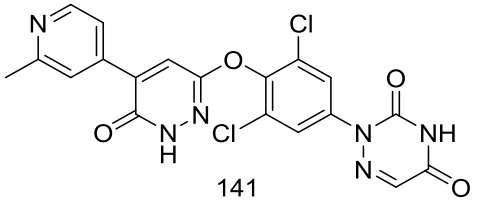
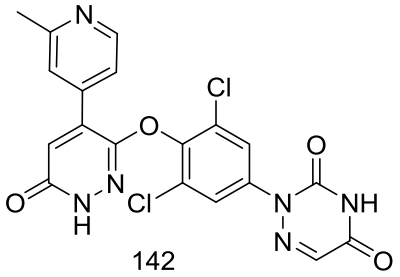
Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
 125 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(піразоло[1,5-а]піридин-5-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d$_6$) δ 0,85 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 8,11-8,18 (м, 2Н), 7,98 (с, 2Н), 8,27-7,28 (м, 2Н), 6,82 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 5,87 (ш, 2Н)
 126 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(імідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,52 (с, 1Н), 8,80 С 8,81 (м, 1Н), 8,39 С 8,47 (м, 2Н), 8,01 (с, 1Н), 7,87 (с, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,25 С 7,29 (м, 1Н), 6,47 (с, 2Н).
 127 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(імідазо[1,5-а]піридин-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,25 С 12,38 (м, 2Н), 8,42 С 8,53 (м, 2Н), 8,11 (с, 1Н), 7,88 (с, 2Н), 7,59 (с, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,03 С 7,07 (м, 1Н), 6,49 (с, 2Н)
 128 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(хінолін-6-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діон	[M+H]$^+$=510	^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d$_6$) δ 12,52 (ш, 1Н), 8,97-8,94 (м, 1Н), 8,72-8,71 (м, 1Н), 8,51-8,47 (м, 1Н), 8,28 (д, J=1 Гц, 1Н), 8,05-8,02 (м, 4Н), 7,62-7,60 (м, 1Н), 5,65 (с, 2Н)
 129	[M+H]$^+$=510	^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 9,01 С 8,99 (м, 1Н), 8,49 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,17 (с, 2Н), 8,01 (с, 2Н), 7,65-7,62 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 5,56 (с, 2Н).

Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(хінолін-6-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		
 130 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,78-11,75 (м, 2H), 8,79 С 8,72 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 С 7,74 (м, 3H), 7,62 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,49 (с, 2H)
 131 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=499	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84-8,82 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,49 (с, 2H).
 132 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(хінолін-3-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=510	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,08-8,11 (м, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,84-7,88 (м, 1H), 7,68-7,71 (м, 1H), 6,32 (с, 2H).
 133 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(хінолін-3-іл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=510	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25 (ш, 2H), 9,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,89-7,92 (м, 3H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,51 (с, 2H).
 134	[M+H]$^+$=510	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,53 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80-7,93 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 6,33 (ш, 2H).

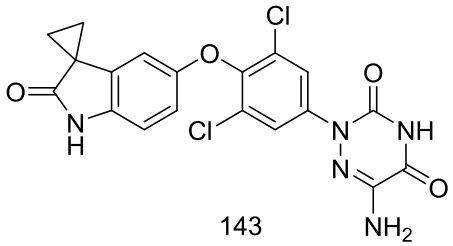
Структура	РХМС (ECI, m/z)	ЯМР
6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((4-(ізохінолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		

Наступні сполуки одержували так само, як описано для сполук 91 і 91-А.

Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
 135 2-(4-((5-(бенз[b]тіофен-5-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=500	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 7,57 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,83-7,86 (м, 3H), 7,93 (дд, 1H, J=8,6 Гц, 1,8 Гц), 7,98 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,59 (д, 1H, J=1,8 Гц), 12,50-12,52 (м, 2H)
 136 2-(4-((4-(бенз[b]тіофен-5-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=500	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 7,21 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,58 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,70 (ш с, 1 H), 7,77 (дд, 1H, J=8,6 Гц, 1,9 Гц), 7,82 (с, 2H), 7,9 (д, 1H, J=5,5 Гц), 8,2 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,31 (д, 1H, J=1,6 Гц), 12,41 (ш с, 1H), 12,49 (ш с, 1H)
 137 2-(3,5-дихлор-4-((5-(5-метилпіридин-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=459	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,37 (с, 3H), 7,59 (ш с, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,17-8,19 (м, 1H), 8,51 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 12,50 (ш с, 1H), 12,57 (с, 1H)
 138 2-(3,5-дихлор-4-((4-(5-метилпіридин-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=459	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,40 (с, 3H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,00-8,04 (м, 1H), 8,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 12,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 12,49 (с, 1H)
 139	[M+H]$^+$=458	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,38 (с, 3H), 7,31 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,38 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,71 (с, 1 H), 7,75-7,78 (м, 2H), 7,82 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 12,47 (с,

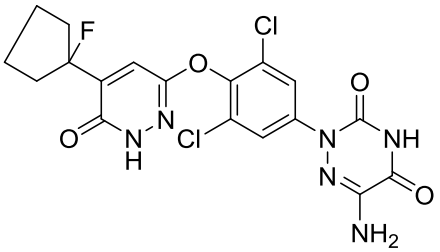
Структура	РХМС (ECI, m/z)	^{1}H ЯМР
2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(м-толіл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон		1H), 12,50 (ш с, 1H)
 140 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(м-толіл)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=458	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,38 (с, 3H), 7,1 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,36 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,44 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,59-7,61 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 12,38 (ш с, 1H), 12,49 (ш с, 1H)
 141 2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-метилпіридин-4-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=459	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,55 (с, 3H), 7,72 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,75 (дд, 1H, J=5,0 Гц, J=1,8 Гц), 7,82 (ш с, 1H), 7,83 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,57 (д, 1H, J=5,3 Гц), 12,50 (ш с, 1H), 12,63 (с, 1H).
 142 2-(3,5-дихлор-4-((4-(2-метилпіридин-4-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон	[M+H]$^+$=459	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 2,62 (с, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,73 (дд, 1 год., J=5,2 Гц, J=1,8 Гц), 7,79 (ш с, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,72 (д, 1H, J=5,4 Гц), 12,49 (с, 1H), 12,56 (ш с, 1H).

Приклад 77: Синтез сполуки 143


143

Вказану в заголовку сполуку одержували так само, як описано для сполуки 82 за винятком того, що 5'-бромспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-он використовували замість 5-бром-3,3-диметиліндолін-2-ону. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d$_6$) δ 1,44-1,48 (м, 2H), 1,55-1,60 (м, 2H), 6,43 (дд, J=8,4 Гц, 2,6 Гц, 1H), 6,49 (ш с, 2H), 6,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 10,47 (с, 1H), 12,26 (ш с, 1H).

Приклад 78: Синтез сполуки 144



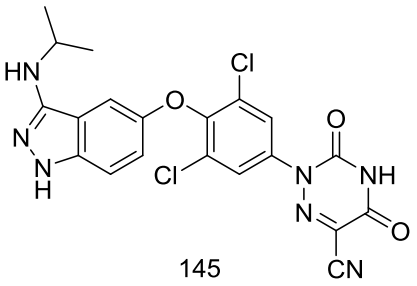
В круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (26 мл) в THF (100 мл) в атмосфері N_2. Додавали н-бутиллітій (60,00 мл, 636,953 ммоль) по краплям при -78 °C. Суміш нагрівали до -45 °C і перемішували протягом 30 хв. Потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали 3,6-дихлорпіридазин (10,00 г, 67,128 ммоль) в THF (100 мл) по краплям. Суміш перемішували протягом 30 хв при -78 °C. Додавали циклопентанон (60 мл) в THF (50 мл) по краплям. Реакційну суміш перемішували протягом 60 хв при -75 °C. Реакційну суміш гасили насиченим хлоридом амонію (100 мл) і екстрагували EA (3 × 100 мл), об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі EA/PE (2/5) з одержанням 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)циклопентан-1-олу (5 г, 28,76 %) у вигляді жовтої олії. РХМС (ECI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)циклопентан-1-ол (4,50 г, 19,306 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) в атмосфері N_2. Додавали біс(2-метоксиетил)амінсульфуру трифлуорид (BAST) (12,81 г, 57,918 ммоль, 3,00 екв.) по краплям при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і фільтрували через целіт, целітову прокладку промивали дихлорметаном (2 × 50 мл), фільтрат промивали розсолом (2 × 50 мл). Органічний шар сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем PE /EA=5/2 з одержанням 3,6-дихлор-4-(1-флуорциклопентил)піридазину (2,5 г, 44 %) у вигляді жовтої олії. РХМС (ECI, m/z): 235 $[M+H]^+$.

До розчину 3,6-дихлор-4-(1-флуорциклопентил)піридазину (500,00 мг, 2,127 ммоль), трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (827,78 мг, 2,127 ммоль) і K_2CO_3 (881,86 мг, 6,381 ммоль, 3,00 екв.) в DMSO (10 мл) додавали CuI (81,01 мг, 0,425 ммоль) в атмосфері нітрогену. Суміш перемішували протягом 16 год. при 110 °C і потім гасили водою (20 мл). Суміш підкислювали до pH ~5 HCl (1M, водн.). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили безводним сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали EA/ PE (1:1) з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(1-флуорциклопентил)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (250 мг, 24 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 487 $[M+H]^+$.

До розчину 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(1-флуорциклопентил)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (200,00 мг, 0,410 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) додавали ацетат натрію (168,21 мг, 2,050 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і потім гасили водою (10 мл) і потім перемішували протягом 10 хв, одержану тверду речовину фільтрували і промивали водою (2 × 10 мл) і петролейним ефіром (2 × 5 мл), потім сушили високим вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт (100 мг) очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: CH_3CN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 29 B до 49 B за 7 хв; 220 нм; ЧУ1: 6,98; Очищення привело до одержання 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(1-флуорциклопентил)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (4 мг, 2,06 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,47 (с, 1H), 12,27 (с, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,50 (с, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 1,87-1,85 (м, 6H).

Приклад 79: Синтез сполуки 145



145

Суміш 2-бром-5-гідроксибензнітрилу (5 г, 25,25 ммоль), 1,2,3-трихлор-5-нітробензену (5,72 г, 25,25 ммоль) і K_2CO_3 (5,23 г, 37,88 ммоль) в DMF (185 мл) в атмосфері N_2 перемішували при 60 °C протягом 1 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді і фільтрували. Осад промивали водою і розчиняли в DCM. Розчин сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо з одержанням 2-бром-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)бензнітрилу (9,65 г, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,36 (дд, J=8,9 Гц, 3,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 2H) м.д.

З розчину гідразону бензфенону (1,89 г, 9,64 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (98 мг, 0,44 ммоль) і BINAP (300,1 мг, 0,48 ммоль) в толуені (17 мл) відкачували повітря і заповнювали N_2 (3x) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 хв. Після охолодження до к.т., додавали 2-бром-5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)бензнітрил (3,4 г, 8,76 ммоль), Cs_2CO_3 (4 г, 12,27 ммоль) і толуен (5,1 мл). З реакційної ємності знову відкачували повітря і заповнювали N_2 (3x) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 5 год. Після охолодження до к.т., суміш фільтрували через целітову прокладку, целіт промивали DCM, і розчин випарювали насухо з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-2-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)бензнітрилу у вигляді темно-червоної твердої речовини (4,41 г, кількісн.), який використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,76 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=9,3 Гц, 2,9 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 6H), 7,59-7,63 (м, 4H), 7,73 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,31 (с, 2H) м.д.

Моногідрат п-толуенсульфонової кислоти (3,33 г, 17,5 ммоль) додавали до розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-2-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)бензнітрилу (4,4 г, 8,74 ммоль) в MeOH (61 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 21 г. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли насич. водн. Na_2CO_3 і екстрагували EA (3x). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (3x) і водою, сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (від 20 % до 70 % EA в DCM) з одержанням 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індазол-3-аміну (1,45 г, 49 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,20 (с, 2H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 11,40 (с, 1H) м.д.

Додавали трифлуороцтовий ангідрид (0,36 мл, 2,57 ммоль) до розчину 5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індазол-3-аміну (435 мг, 1,28 ммоль) в безводному DCM (10 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Після цього реакційну суміш розбавляли в воді і екстрагували DCM (3x). Об'єднані органічні шари сушили $MgSO_4$, тверді речовини видаляли фільтруванням і розчинник фільтрату випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 20 % до 60 % EA в циклогексані) з одержанням N-(5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (558 мг, кількісн.) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=9,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 11,82 (с, 1H), 13,18 (с, 1H) м.д.

Розчин NH_4Cl (685,9 мг, 12,82 ммоль) в воді (6,4 мл) додавали до розчину N-(5-(2,6-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (558 мг, 1,28 ммоль) в етанолі (13 мл) в атмосфері N_2. Додавали Fe (358,1 мг, 6,41 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 3 год. Після охолодження до к.т. додавали HCl 37 % (1 мл) і реакційну суміш розбавляли в воді. Повільно додавали K_2CO_3 до основного pH і одержаний розчин екстрагували EA (3x). Об'єднані органічні шари сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо з одержанням N-(5-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (365 мг, 70 %) у вигляді зеленої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,60 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,08 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 1H), 11,74 (с, 1H), 13,01 (с, 1H) м.д.

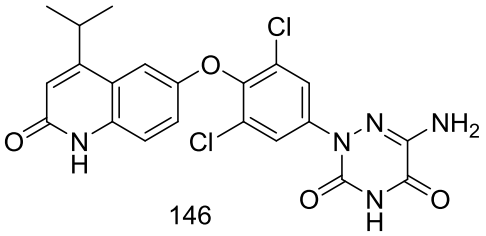
Розчин $NaNO_2$ (94,8 мг, 1,37 ммоль) в воді (13,7 мл) додавали до розчину N-(5-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (265 мг, 0,65 ммоль) в HCl 37 % (5,7 мл, 69,1 ммоль), оцтової кислоти (17,5 мл) і води (13,7 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Паралельно, розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (153,2 мг, 0,98 ммоль) в воді (16,5 мл) і піридину (5,7 мл) перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Першу реакційну суміш швидко додавали до другої. Одержану реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. Після цього реакційну суміш розбавляли в воді і фільтрували. Осад промивали водою з одержанням етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(2,2,2-трифлуорацетамід)-1H-індазол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (170 мг, 45 %) у вигляді бежевої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення.

Додавали ацетат натрію (97,5 мг, 1,19 ммоль) до розчину етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(2,2,2-трифлуорацетамід)-1H-індазол-5-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (170 мг, 0,3 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 3 год. Після охолодження до 0 °C, реакційну суміш розбавляли в воді, перемішували протягом 30 хв при 0 °C і фільтрували. Осад промивали водою і пентаном. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 10 % MeOH в DCM) з одержанням N-(5-(2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-2(3H)-іл)фенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (45 мг, 29 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. РХМС: $C_{19}H_8Cl_2F_3N_7O_4$ $[M+H]^+$: 525.

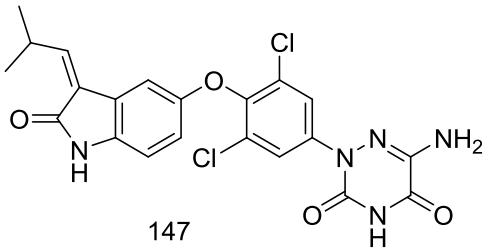
Розчин N-(5-(2,6-дихлор-4-(6-ціано-3,5-діоксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-2(3H)-іл)фенокси)-1H-індазол-3-іл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (158 мг, 0,3 ммоль) в аміаку (15 мл, 7 н. в MeOH) в атмосфері N_2 перемішували при 60 °C протягом 3 год. Реакційну суміш випарювали насухо з одержанням 2-(4-((3-аміно-1H-індазол-5-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (127 мг, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,25 (ш с, 2H), 6,96 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=9,2 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,09 (ш с, 1H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 11,34 (ш с, 1H) м.д.

Додавали ацетон (0,109 мл, 1,48 ммоль) до розчину 2-(4-((3-аміно-1H-індазол-5-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (127 мг, 0,3 ммоль) в етанолі (1,5 мл), THF (1,5 мл) і оцтової кислоти (0,3 мл) в атмосфері N_2. Після охолодження до 0 °C, додавали $NaCNBH_3$ (2 екв., 37,1 мг, 0,59 ммоль) і суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш розбавляли в воді і фільтрували. Осад промивали водою. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 10 % MeOH в DCM) і одержаний продукт розчиняли в MTBE і фільтрували. Розчин випарювали насухо з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-((3-(ізопропіламін)-1H-індазол-5-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (12 мг, 9 %) у вигляді червоної твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,17 (д, J=6,4 Гц, 6H), 3,76 (ш с, 1H), 5,67 (с, 1H), 6,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,5 Гц, 8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 11,34 (с, 1H), 13,28 (ш с, 1 H).

Приклад 80: Синтез сполуки 146 і 147



146



147

Суміш 4-аміно-2,6-дихлор-фенолу (30 г, 168,52 ммоль) і Boc_2O (91,95 г, 421,31 ммоль, 96,79 мл) в THF (400 мл) нагрівали до 80 °C протягом 2 год. Суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0-15 % EA/PE) з одержанням трет-бутил N-(3,5-дихлор-4-гідрокси-феніл)карбамату (35 г, 125,84 ммоль, вихід 75 %) одержаним у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,19 (с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 5,55 (с, 1H), 1,44 (с, 10H).

Суміш трет-бутил N-(3,5-дихлор-4-гідрокси-феніл)карбамату (33,14 г, 119,15 ммоль) і 2-бром-4-флуор-1-нітро-бензену (31,46 г, 142,98 ммоль) і Cs_2CO_3 (54,35 г, 166,81 ммоль) в CH_3CN (500 мл) нагрівали до 65 °C протягом 18 год. Суміш концентрували з видаленням CH_3CN і

розбавляли EA (500 мл) і органічний шар промивали H_2O (200 мл x 2). Органічний шар сушили $MgSO_4$ і концентрували з одержанням неочищеного продукту, очищували хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~15 % EA/PE) з одержанням трет-бутил N-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]карбамату (20 г, 41,83 ммоль, вихід 35 %) одержаним у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

Суміш трет-бутил N-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]карбамату (21,5 г, 44,97 ммоль) і TFA (51,27 г, 449,68 ммоль, 33,29 мл) в DCM (200 мл) перемішували при 20 °C протягом 4 год. Суміш концентрували. Додавали $NaHCO_3$ (насич., водн., 500 мл) до суміші. Суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. Осаджену тверду речовину фільтрували і сушили. Одержували 4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-анілін (16,1 г, 39,18 ммоль, вихід 87 %, чистота 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-аніліну (5 г, 13,23 ммоль) в AcOH (60 мл) додавали HCl (12 M, 11,02 мл). Суміш охолоджували до 5 °C в крижаній бані. Розчин $NaNO_2$ (2,74 г, 39,68 ммоль) в H_2O (30 мл) додавали до вищевказаного суспендованого розчину, підтримуючи температуру між 5-10 °C. Суміш перемішували при 5 °C протягом 30 хв. Розчин етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (2,48 г, 15,87 ммоль) в піридині (25 мл) додавали повільно до вищевказаного світло-жовтого прозорого розчину. Суміш перемішували при 5 °C протягом 1 год. і потім при 20 °C протягом 1 год. Суміш фільтрували і фільтровану тверду речовину розбавляли етилацетатом (500 мл) і промивали H_2O (200 мл x 2). Органічний шар сушили $MgSO_4$ і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Одержували етил N-[2-[[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]гідразон]-2-ціано-ацетил]карбамат (6,7 г, 12,29 ммоль, вихід 93 %) у вигляді червоної твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,13-8,06 (м, 3H), 7,51 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 4,21 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Суміш етил N-[2-[[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]гідразон]-2- ціано-ацетил]карбамату (2 г, 3,67 ммоль) і Et3N (1,86 г, 18,34 ммоль, 2,55 мл) в DMF (30 мл) нагрівали до 100 °C і перемішували протягом 18 год. в атмосфері N_2. Суміш розбавляли EA (200 мл) і промивали H_2O (100 мл x 3) і розсолом (100 мл x 3). Органічний шар сушили $MgSO_4$, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~100 % EA/PE потім 0~10 % MeOH/EA). Одержували 2-[4-(3-бром- 4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрил (1,3 г, 2,60 ммоль, вихід 61,74 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H).

До розчину 2-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (12,1 г, 24,25 ммоль) в AcOH (20 мл) додавали HCl (70 мл) і суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Суміш концентрували з видаленням HCl і AcOH. Додавали H_2O (80 мл) і суміш охолоджували до 0 °C. Осаджену тверду речовину виділяли фільтруванням і сушили з одержанням 2-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (10,06 г, 19,42 ммоль, вихід 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,19-12,22 (м, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H).

Суміш 2-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (9,06 г, 17,49 ммоль) і DPPA (7,22 г, 26,23 ммоль) і Et_3N (7,08 г, 69,95 ммоль) в трет-BuOH (15 мл) нагрівали до 85 °C протягом 16 год. в атмосфері нітрогену. Суміш розбавляли EA (30 мл) і промивали H_2O (10 мл x 2). Органічний шар сушили $MgSO_4$ і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~50 % EA/PE). Одержували трет-бутил N-[2-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (5,2 г, 8,83 ммоль, вихід 45,47 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,66 (ш с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,08 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

До розчину трет-бутил N-[2-[4-(3-бром-4-нітро-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (1 г, 1,70 ммоль) в THF (20 мл), MeOH (10 мл) і H_2O (5 мл) додавали Fe (473,92 мг, 8,49 ммоль) і NH_4Cl (453,95 мг, 8,49 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EA (50 мл), фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням трет-бутил N-[2-[4-(4-аміно-3-бром-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (700 мг, 1,25 ммоль, вихід 74 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (ш с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,88(с, 2H), 6,87 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,79(д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71-6,64 (м, 1H), 5,10 (ш с, 2H), 1,45 (с, 9H).

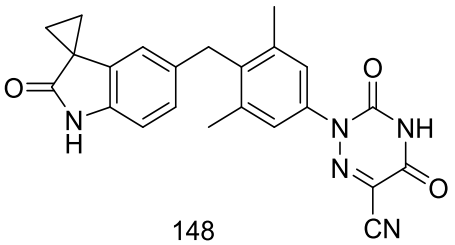
До розчину трет-бутил N-[2-[4-(4-аміно-3-бром-фенокси)-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (700 мг, 1,25 ммоль) в THF (20 мл) додавали DIEA (485,35 мг, 3,76 ммоль), і 4-метилпент-2-еноїл хлорид (199,17 мг, 1,50 ммоль, 11,69 мкл) при 25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (60 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент 0~35 % THF/PE) з одержанням трет-бутил N-[2-[4-[3-бром-4-[[4-метилпент-2-еноїл]амін]фенокси]-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (370 мг, 564,61 мкмоль, вихід 45,10 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,65 (ш с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,09 (ш с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,53(д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,80 (дд, J=6,3, 15,4 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H),6,58 (с, 1H), 6,18 (ш д, J=15,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 6H).

До розчину трет-бутил N-[2-[4-[3-бром-4-[[4-метилпент-2-еноїл]амін]фенокси]-3,5-дихлор-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (320 мг, 488,31 мкмоль) в діоксані (2 мл) додавали TEA (148,24 мг, 1,46 ммоль, 203,90 мкл), і три-трет-бутилфосфан паладію (24,96 мг, 48,83 мкмоль) при 25 °C. Потім суміш перемішували при 130 °C протягом 1,5 год. РХМС показала, що вихідний матеріал витрачений повністю і необхідна маса була виявлена. Реакційну суміш розбавляли H_2O (10 мл) і екстрагували EA (10 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 50 % CH_3CN в воді (0,225 % FA) до 80 % CH_3CN в воді (0,225 % FA)] з одержанням трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-[(4-ізопропіл-2-оксо-1H-хінолін-6-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин- 6-іл]карбамату (20 мг, 34,82 мкмоль, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ш с, 1H), 11,66 (с, 1H), 9,15 (ш с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H),6,39 (с, 1H), 3,20 (ш д, J=6,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H)) у вигляді жовтої твердої речовини і трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропіліден)-2-оксо-індолін-5-іл]окси-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (26 мг, 45,26 мкмоль, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,63 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 3,14 (кд, J=6,7, 16,5 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 6H) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-[(4-ізопропіл-2-оксо-1H-хінолін-6-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (20 мг, 34,40 мкмоль) в MeOH (1 мл) додавали HCl/діоксан (4 M, 43,00 мкл) при 15 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 30 % CH_3CN в воді (0,04 %NH_3H_2O+10мМ NH_4HCO_3) до 60 % CH_3CN в воді (0,04 %NH_3H_2O+10мМ NH_4HCO_3)] з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(4-ізопропіл-2-оксо-1H-хінолін-6-іл)окси]феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (1,95 мг, 4,07 мкмоль, вихід 11,82 %, чистота 99 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (ш с, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,95(с, 2H), 7,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,7, 8,9 Гц, 1H), 6,56 (ш с, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

До розчину трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропіліден)-2-оксо-індолін-5-іл]окси-феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (26 мг, 45,26 мкмоль) в MeOH (1 мл) додавали HCl/діоксан (4 M, 0,057 мл) при 15 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 10 % CH_3CN в воді (0,2 % FA) до 50 % CH_3CN в воді (0,2 % FA) з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропіліден)-2-оксо-індолін-5-іл]окси-феніл] -1,2,4-триазин-3,5-діону (4,64 мг, 9,73 мкмоль, чистота 99,44 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 (ш с, 1H), 10,44 (с, 1H), 7,91(с, 2H), 7,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=9,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 3,14 (тд, J=6,5, 9,8 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Приклад 81: Синтез сполуки 148



148

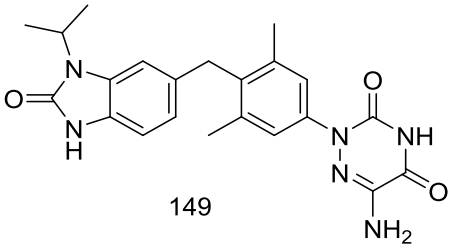
Безводний THF (20 мл) додавали до суміші 5'-бромспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-ону (400 мг, 1,68 ммоль) і NaH 60 % (1,5 екв., 101 мг) при 0 °C, в атмосфері N_2. Одержану реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали трет-BuLi (2,2 екв., 2,17 мл) по краплям і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Потім додавали розчин 2,2,2-трифлуор-N-(4-форміл-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (1 екв., 412 мг) в безводному THF (5 мл) по краплям до реакційної суміші при -78 °C. Реакційній суміші потім давали нагрітися до к.т. протягом 2 год. і нарешті гасили NH_4Cl (насич., водн., 4 мл) і виливали в CH_2Cl_2 (100 мл). Органічну фазу промивали водою (3х), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 50 % EA в циклогексані) з одержанням 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (269 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,38-1,52 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 5,75 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 10,46 (с, 1H), 11,06 (ш с, 1H) м.д.

Додавали Et_3SiH (0,64 мл) і TMSOTf (0,027 мл) по краплям до розчину 2,2,2-трифлуор-N-(4-(гідрокси(2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)ацетаміду (268 мг, 0,66 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (30 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., після чого прибирали крижану баню і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. $NaHCO_3$ (20 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо з одержанням N-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (229 мг, 89 %) у вигляді білої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,48 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 3,91 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 2H), 10,43 (с, 1H), 11,06 (ш с, 1H) м.д.

Додавали NaOH (6 екв., 141 мг) до розчину N-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-2,2,2-трифлуорацетаміду (229 мг, 0,59 ммоль) в CH_3OH (25 мл) і води (2,5 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 60 °C протягом 23 год. Потім суміш гасили водою (100 мл). Одержаний розчин екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (300 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо з одержанням 5'-(4-аміно-2,6-диметилбензил)спіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-ону (147 мг, 85 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,40-1,46 (м, 4H), 2,02 (с, 6H), 3,76 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,26 (с, 2H), 6,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 10,39 (с, 1H) м.д.

Додавали трет-бутил нітрит (0,090 мл) і піридин (0,12 мл) до розчину 5'-(4-аміно-2,6-диметилбензил)спіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-ону (1 екв., 147 мг, 0,503 ммоль) і етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (118 мг) в безводному CH_3CN (15,5 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. Після охолодження до к.т., додавали NaOAc (6 екв., 248 мг) і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Додатково додавали NaOAc (82 мг) і проводили нагрівання протягом 64 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали воду (50 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °C і одержаний розчин екстрагували EA (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили $MgSO_4$, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 7,5 % CH_3OH в CH_2Cl_2) з одержанням 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (143 мг, 69 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,50 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 3,98 (с, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 10,45 (с, 1H), 12,98 (ш с, 1H).

Приклад 82: Синтез сполуки 149



149

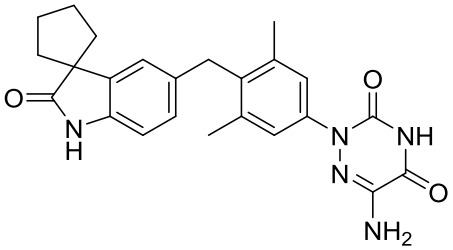
Додавали безводний THF (6 мл) до суміші 6-бром-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону (одержаний згідно з Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(15), сторінки 3600-3603, 300 мг, 1,18 ммоль) і NaH 60 % (70,6 мг, 1,76 ммоль) при 0 °C, в атмосфері N_2. Одержану реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали трет-BuLi (1,5 мл, 2,59 ммоль, 1,7 M в пентані) по краплям і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год. Потім додавали розчин 4-бром-2,6-диметилбензальдегіду (250,6 мг, 1,18 ммоль) в безводному THF (3,8 мл) по краплям до реакційної суміші при-78 °C. Реакційну суміш нагрівали до к.т. протягом 1 год. і потім гасили насич. водн. NH_4Cl і екстрагували CH_2Cl_2 (3x). Об'єднані органічні фази промивали водою (3x), сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 60 % AcOEt в циклогексані) з одержанням 6-((4-бром-2,6-диметилфеніл)(гідрокси)метил)-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону (277 мг, 61 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,36-1,43 (м, 6H), 2,22 (с, 6H), 4,53 (п, J=6,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,12 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 10,66 (с, 1H) м.д.

Додавали Et_3SiH (0,69 мл, 4,27 ммоль) і TMSOTf (28,8 мкл, 0,16 ммоль) по краплям до розчину 6-((4-бром-2,6-диметилфеніл)(гідрокси)метил)-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону (277 мг, 0,71 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (32,2 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, після цього прибирали крижану баню і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. $NaHCO_3$ і екстрагували CH_2Cl_2 (3x). Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо з одержанням 6-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону (242 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Перемішували розчин 6-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону (195 мг, 0,52 ммоль), 6-аміно-4-[(бензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-3,5-діону (142,6 мг, 0,57 ммоль), K_2CO_3 (288,8 мг, 2,09 ммоль), CuBr (74,9 мг, 0,52 ммоль) і транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (74,3 мг, 0,52 ммоль) в безводному DMSO (3,9 мл) в атмосфері N_2 при 120 °C протягом 4 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді і фільтрували. Осад промивали водою і розчиняли в CH_2Cl_2. Розчин сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 5 % CH_3OH в CH_2Cl_2) з одержанням 6-аміно-4-((бензилокси)метил)-2-(4-((3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бенз[d]імідазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (81 мг, 29 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,25 (с, 6H), 4,06 (с, 2H), 4,51 (п, J=6,9 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,38 (с, 2H), 6,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,26-7,35 (м, 5H), 10,63 (с, 1H) м.д.

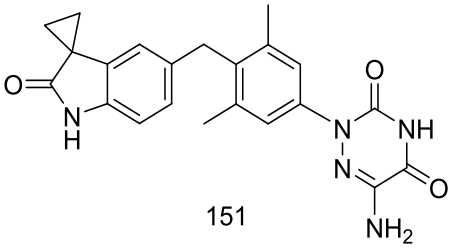
Додавали BBr_3 (1,2 мл, 1,2 ммоль, 1 M в CH_2Cl_2) по краплям до одержаного розчину 6-аміно-4-((бензилокси)метил)-2-(4-((3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бенз[d]імідазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (81 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Після цього додавали холодний CH_3OH по краплям при 0 °C і реакційну суміш повільно нагрівали до к.т., потім випарювали насухо і неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі (від 0 % до 10 % CH_3OH в CH_2Cl_2). Одержаний продукт очищали обернено-фазовою флеш-хроматографією (від 5 до 100 % CH_3CN в воді (0,1 % TFA)) з одержанням 6-аміно-2-(4-((3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бенз[d]імідазол-5-іл)метил)-3,5-диметилфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (26 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,23 (с, 6H), 4,04 (с, 2H), 4,51 (гепт, J=7,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,20 (с, 2H), 10,67 (с, 1H), 12,07 (с, 1H) м.д.

Приклад 83: Синтез сполуки 150



Одержували 6-аміно-2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон використовуючи спосіб аналогічний описаному для сполуки 149, де 5'-бромспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-2'-он використовували на першій стадії замість 6-бром-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,65-1,73 (м, 2H), 1,84-1,98 (м, 6H), 2,21 (с, 6H), 3,96 (с, 2H), 6,29 (с, 2H), 6,59 (дд J=7,9 Гц, 1H); 6,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 10,17 (с, 1H), 12,07 (с, 1H).

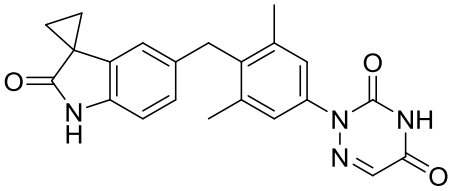
Приклад 84: Синтез сполуки 151



151

Одержували 6-аміно-2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діон використовуючи спосіб аналогічний описаному для сполуки 149, де 5'-бромспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-он використовували на першій стадії замість 6-бром-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бенз[d]імідазол-2-ону. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,49 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 3,94 (с, 2H), 6,30 (с, 2H), 6,58 (дд, J=8,0 Гц, 1,9 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=5,2 Гц, 3,3 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 10,44 (с, 1H), 12,08 (ш с, 1H) м.д.

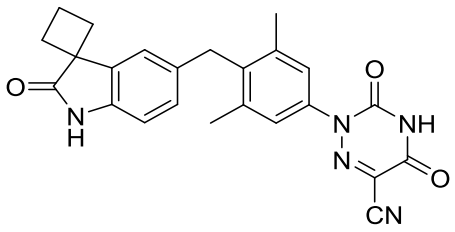
Приклад 85: Синтез сполуки 152



Додавали KOH (10 екв., 140 мг, 2,49 ммоль) до розчину 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (103 мг, 0,25 ммоль) в воді (1,3 мл) і EtOH (1,3 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш випарювали насухо, додавали вода і додавали водний 1 н. розчин HCl до кислого pH. Потім водний шар екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари сушили Na_2SO_4, фільтрували і випарювали насухо з одержанням 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (102 мг, 95 %) у вигляді коричневої олії, яку використовували без додаткового очищення.

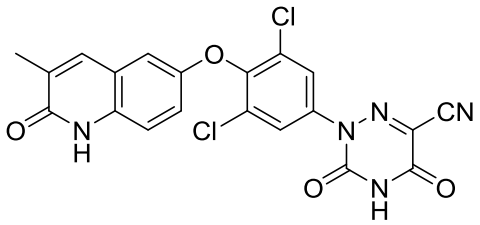
Швидко перемішували розчин 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (1 екв., 69 мг, 0,16 ммоль) в меркаптооцтовій кислоті (25 екв., 276 мкл, 4 ммоль) і нагрівали до 100 °C протягом 3 год. Після охолодження до к.т., реакційну суміш розбавляли в воді, фільтрували і промивали водою. Осад розчиняли в MeOH і випарювали насухо. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 5 % MeOH в DCM), розтирали з MeCN (2x) і випарювали спільно з EtOH (2x) з одержанням 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону (11 мг, 18 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1,43-1,48 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 3,96 (с, 2H), 6,59 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,17 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 12,30 (ш с, 1H) м.д.

Приклад 86: Синтез сполуки 153



Одержували 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклобутан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрил використовуючи спосіб аналогічний описаному для одержання 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-іл)метил)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу, де використовували 5'-бромспіро[циклобутан-1,3'-індолін]-2'-он замість 5'-бромспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-ону. ^{1}Н-ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 2,11-2,27 (м, 10Н), 2,37-2,43 (м, 2Н), 4,04 (с, 2Н), 6,60 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,18 (с, 2Н), 7,37 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 12,99 (ш с, 1Н) м.д.

Приклад 87: Одержання сполуки 154



До розчину 6-бром-3-метил-1Н-хінолін-2-ону (3 г, 12,60 ммоль) в THF (50 мл) додавали NaH (2,02 г, 50,40 ммоль, чистота 60 %) при 20 °С. Суміш перемішували при 40 °С протягом 0,5 год. Потім додавали SEM-Cl (4,20 г, 25,20 ммоль, 4,46 мл). Суміш перемішували при 40 °С протягом 16 год. Реакційну суміш гасили додаванням NH_4Cl (насич., водн., 20 мл) при 10 °С, і потім розбавляли H_2O (60 мл) і екстрагували ЕА (60 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EA/PE=0~10 %) з одержанням 6-бром-3-метил-1-(2-триметилсилілетоксиметил)хінолін-2-ону (3,25 г, 8,82 ммоль, вихід 70 %) у вигляді жовтої олії. ^{1}Н ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,61-7,55 (м, 1Н),7,52-7,44 (м, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 3,77-3,65 (м, 2Н), 2,29 (д, J=0,9Гц, 3Н), 1,03-0,89 (м, 2Н), 0,04-0,05 (м, 9Н).

Дегазували суміш 6-бром-3-метил-1-(2-триметилсилілетоксиметил)хінолін-2-ону (3,25 г, 8,82 ммоль, 1 екв.), Pin_2B_2 (3,36 г, 13,24 ммоль, 1,5 екв.), KOAc (2,60 г, 26,47 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (720,55 мг, 882,34 мкмоль) в діоксані (60 мл) і продували N_2 3 рази, і потім суміш перемішували при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували ЕА (100 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл х 2), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA/PE=0~10 %) з одержанням 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-(2-триметилсилілетоксиметил)хінолін-2-ону (4,1 г, неочищений) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (с, 1Н),7,93 (дд, J=1,1, 8,4 Гц, 1Н), 7,64-7,54 (м, 2Н), 5,83 (с, 2Н), 3,79-3,66 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 1,41 (с, 12Н), 1,02-0,89 (м, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

До розчину 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-(2-триметилсилілетоксиметил)хінолін-2-ону (4,1 г, 9,87 ммоль) в ацетоні (60 мл) і H_2O (30 мл) додавали $NaIO_4$ (21,11 г, 98,70 ммоль, 5,47 мл) і NH_4OAc (7,61 г, 98,70 ммоль) при 20 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (60 мл) і екстрагували ЕА (60 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, тверді речовини видаляли при зниженому тиску і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням [3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]боронової кислоти (2,7 г, 7,38 ммоль, вихід 75 %, чистота 91 %) у вигляді рожевої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (с, 2Н), 8,09 (с, 1Н), 8,03-7,95 (м, 1Н), 7,90-7,81 (м, 1Н), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 5,79 (с, 2Н), 3,68 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 2,26-2,16(м, 3Н), 0,94 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 0,05-0,05 (м, 9Н).

До розчину [3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]боронової кислоти (500 мг, 1,50 ммоль) в DMF (20 мл) додавали 4Å MC (5 г, 1,50 ммоль), N'-(3,5-дихлор-4-гідрокси-феніл)-N, N-диметил-формамідин (384,69 мг, 1,65 ммоль), біс(трифлуорметилсульфонілокси)купрум (542,64 мг, 1,50 ммоль) і триетиламін (759,08 мг, 7,50 ммоль) при 15 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 16 год. в атмосфері O_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл x 2), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~35 % EA/PE=0~35 %) з одержанням N'-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]-N, N-диметилформамідину (250 мг, 480,29 мкмоль, вихід 32 %) у вигляді зеленої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (с, 1H), 7,53 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,11 (дд, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,81 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,07 (ш д, J=11,0 Гц, 6H), 2,23 (д, J=0,9 Гц, 3H), 0,98-0,92 (м, 2H), -0,01-0,04 (м, 8H), -0,01-0,04 (м, 1H).

До розчину N'-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]-N, N-диметилформамідину (658 мг, 1,26 ммоль) в ізопропанолі (20 мл) додавали $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (630,76 мг, 12,60 ммоль) при 20 °C. Суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл) і екстрагували EA (30 мл x 2). Водну фазу доводили до pH=7 1M водн. HCl. Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA/PE=0~30 %) з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлор-фенокси)-3-метил-1-(2-триметилсилілетоксиметил)хінолін-2-ону (387 мг, 831,46 мкмоль, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,9, 9,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,67 (с, 4H), 3,60-3,54 (м, 2H), 2,08 (д, J=0,6 Гц, 3H), 0,89-0,81 (м, 2H),-0,04 - -0,15 (м, 9H).

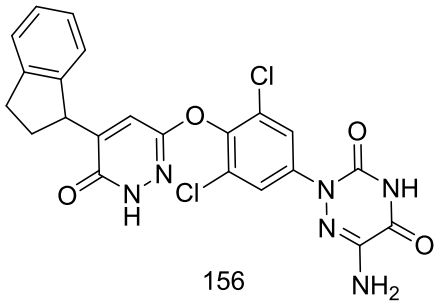
До суміші 6-(4-аміно-2,6-дихлор-фенокси)-3-метил-1-(2-триметилсилілетоксиметил) хінолін-2-ону (387 мг, 665,17 мкмоль, чистота 80 %) в AcOH (5 мл) додавали HCl (12 M, 0,554 мл). Потім по краплям розчин $NaNO_2$ (137,69 мг, 2,00 ммоль) в H_2O (5 мл) підтримуючи температуру нижче 0 °C. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. Суміш етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (207,72 мг, 1,33 ммоль) в піридині (2,5 мл) додавали по краплям до одержаного розчину діазонієвої солі нижче 0 °C і додатково перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл), потім екстрагували EA (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (60 мл), сушили безводним Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA в PE=0~40 %) з одержанням етил N-[2-ціано-2-[[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]гідразон]ацетил]карбамату (315 мг, 497,97 мкмоль, вихід 74,8 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,93 (ш с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,51 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=3,0, 9,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,58 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,08 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 3H), 0,86 (т, J=7,9 Гц, 2H), -0,05 - -0,12 (м, 9H).

До N-[2-ціано-2-[[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]гідразон]ацетил]карбамату (315 мг, 497,97 мкмоль) в AcOH (10 мл) додавали NaOAc (204,25 мг, 2,49 ммоль). Реакційну суміш концентрували в вакуумі, потім гасили додаванням насич. водн. $NaHCO_3$ (15 мл), потім розбавляли H_2O (25 мл) і екстрагували EA (25 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (50 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (300 мг, 406,48 мкмоль, вихід 81,6 %, чистота 79 %) у вигляді оранжевої твердої речовини.

Дегазували суміш 2-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-6-хіноліл]окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (265 мг, 359,06 мкмоль, чистота 79,5 %), TBAF (1 M, 10,77 мл) в THF (10 мл) і продували N_2 три рази, потім суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш гасили NH_4Cl (насич., водн., 20 мл) при 15 °C, і потім розбавляли H_2O (10 мл) і екстрагували EA (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насич. NH_4Cl (30 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 48 % CH_3CN в воді (0,225 % FA) до 78 % CH_3CN в воді (0,225 % FA)] з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-[(3-метил-2-оксо-1H-хінолін-6-іл)окси]феніл]-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (60,05 мг, 128,59 мкмоль, вихід 35,8 %, чистота 98 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,28 (ш с, 1H), 11,75 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,31 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,8, 8,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 88: Синтез сполуки 156



156

У флакон ємністю 40 мл завантажували 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (10,3 г, 73,2 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфері нітрогену. Додавали н-бутиллітій (26,8 мл, 67,1 ммоль) по краплям при - 75 °C. Реакційну суміш нагрівали до 0 °C і перемішували протягом 30 хв. Додавали 3,6-дихлорпіридазин (5 г, 33,6 ммоль) в THF (100 мл) по краплям при -75 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали 2,3-дигідро-1H-інден-1-он (5,32 г, 40,3 ммоль) в THF (50 мл) по краплям при -75 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 90 хв при - 75 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 90 хв при -75 °C. Одержаний розчин гасили NH_4Cl (насич., водн., 100 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/4) з одержанням 2,28 г (вихід 12 %) 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)-2,3-дигідроінден-1-олу у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 3,21-3,32 (м, 1H), 3,02-3,11 (м, 1H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,19-2,27 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 281 $[M+H]^+$.

У флакон ємністю 40 мл завантажували 1-(3,6-дихлорпіридазин-4-іл)-2,3-дигідроінден-1-ол (800 мг, 2,85 ммоль), 4-метилбензенсульфонову кислоту (245 мг, 1,42 ммоль), толуен (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °C. Одержаний розчин гасили водою (20 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 20 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/9) з одержанням 520 мг (вихід 50 %) 3,6-дихлор-4-(3H-інден-1-іл)піридазину у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59-7,62 (м, 2H), 733-7,40 (м, 2H), 723-7,26 (м, 1H), 6,92 (т, J=2,1 Гц, 1H), 3,68 (ш, 2H). РХМС (ECI, m/z):263 $[M+H]^+$.

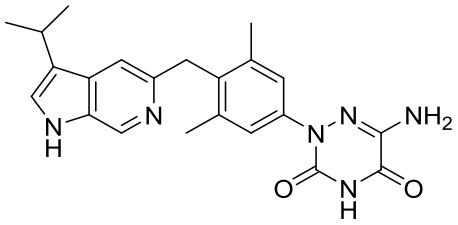
В круглодонну колбу ємністю 100 мл завантажували 3,6-дихлор-4-(3H-інден-1-іл)піридазин (800 мг, 0,380 ммоль), гідрат оксиду платини (400 мг), EA (5 мл), етанол (5 мл). Вміст колби поміщали в атмосферу гідрогену. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. Тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (12/88) з одержанням 165 мг (вихід 19 %) 3,6-дихлор-4-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)піридазину у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,40 (м, 3H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,74 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,05 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,74-2,86 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 265 $[M+H]^+$.

У флакон ємністю 40 мл завантажували 3,6-дихлор-4-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)піридазин (200 мг, 0,754 ммоль), трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамат (382 мг, 0,981 ммоль), карбонат калію (313 мг, 2,26 ммоль), CuI (57,5 мг, 0,302 ммоль), DMSO (10 мл) в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 110 °C. Реакційну суміш гасили водою (10 мл). Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 10 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем етилацетат/петролейний ефір (1/1) з одержанням 120 мг (вихід 21 %) 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

У флакон ємністю 40 мл завантажували 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діон (120 мг, 0,232 ммоль, 1,00 екв.), ацетат натрію (114 мг, 1,39 ммоль), оцтову кислоту (5 мл) в атмосфері нітрогену. Реакційну

суміш перемішували протягом ночі при 100 °C. Реакційну суміш виливали в воду (5 мл). Тверді речовини збирали фільтруванням з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ використовуючи наступні умови градієнта: Колонка: XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода (0,05 % TFA), Мобільна фаза B: CH_3CN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 48 B до 68 B за 7 хв; 220 нм; ЧУ1: 5,38; Очищення привело до одержання 26,6 мг (вихід 31 %) 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,27-12,36 (м, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,33 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,16-7,26 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 4,55 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,88-3,09 (м, 2H), 2,42-2,45 (м, 1H), 2,08-2,18 (м, 1H). РХМС (ECI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

Приклад 89: Синтез сполуки 157



До розчину 5-бром-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридину (1,9 г, 4,83 ммоль) в MeOH (20 мл) і THF (5 мл) додавали Et_3N (1,47 г, 14,49 ммоль, 2,02 мл, 3 екв.) і $Pd(dppf)Cl_2$ (706,97 мг, 0,966 ммоль), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. в атмосфері CO (50 фт/кв.дюйм), потім розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (EA в PE 0~30 %) з одержанням метил 3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c] піридин-5-карбоксилату (1,61 г, 4,29 ммоль, вихід 88,77 %, чистота 99,2 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,14 (септ, J=6,8 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,9 Гц, 6H).

До розчину метил 3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-карбоксилату (1,0 г, 2,66 ммоль) в THF (30 мл) додавали DIBAL-H (1 M, 7,99 мл) по краплям при -65 °C. Після додавання, одержану суміш перемішували при -65 °C протягом 0,5 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш гасили метанолом (10 мл) і лимонною кислотою (насич., водн., 10 мл). Суміш розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~15 % EA/PE) з одержанням 3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-карбальдегіду (807 мг, 2,28 ммоль, вихід 85,61 %, чистота 96,694 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 10,18 (с, 1H), 9,42 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,16 (тд, J=6,8, 13,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 6H).

До розчину 5-бром-2-йод-1,3-диметил-бензену (544,88 мг, 1,75 ммоль) в THF (20 мл) додавали по краплям н-BuLi (2,5 M, 0,701 мл) при -70 °C більше 30 хв. Після додавання, суміш перемішували при -70 °C протягом 1 год., потім додавали 3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-карбальдегід (200 мг, 584,09 мкмоль) в THF (2 мл) по краплям при -70 °C. Одержану суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г. Потім суміш перемішували протягом 12 год. при 20 °C. Реакційну суміш гасили додаванням NH_4Cl (насич., водн., 80 мл) при 15 °C, екстрагували EA (40 мл x 3). Об'єднані органічні шари об'єднували з шарами з попередніх синтезів, промивали H_2O (60 мл), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~15 % EA/PE) з одержанням (4-бром-2,6-диметил-феніл)-[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метанолу (341 мг, 646,48 мкмоль) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,15 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,09 (с, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 2,85 (дд, J=6,0, 6,9 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,13 (дд, J=1,9, 6,9 Гц, 6H).

Поміщали (4-бром-2,6-диметил-феніл)-[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метанол (1,11 г, 2,10 ммоль), і HI (1,47 г, 6,31 ммоль, 0,864 мл, чистота 55 %) в пробірку для

мікроопромінювання в AcOH (24 мл). Запаяну пробірку нагрівали при 140 °C протягом 1 год. в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш гасили додаванням $NaHCO_3$ (насич., водн., 50 мл) при 25 °C, потім розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували EA (40 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (30 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~15 % EA/PE) з одержанням 5-[(4-бром-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридину (920 мг, 1,80 ммоль, вихід 85 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,84 (септ, J=6,8 Гц, 1H), 2,33-2,26 (м, 3H), 2,15 (с, 6H),1,13 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Дегазували суміш 5-[(4-бром-2,6-диметил-феніл)метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридину (340 мг, 398,25 мкмоль), Pin_2B_2 (202,26 мг, 796,50 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (32,52 мг, 39,82 мкмоль), KOAc (97,71 мг, 995,62 мкмоль) в DMSO (5 мл) і продували N_2 3 рази, і потім суміш перемішували при 130 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували EA (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (30 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Неочищений продукт об'єднували с попередньою партією, потім очищували хроматографією на силікагелі, елюювали PE: EA (від 1/0 до 6/1) з одержанням 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридину (350 мг, неочищений) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,24 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,79 (тд, J=6,5, 13,4 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, 6H), 1,29 (с, 12H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Перемішували суміш 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридину (680 мг, 1,22 ммоль), $NaIO_4$ (781,21 мг, 3,65 ммоль, 202,39 мкл), NH_4OAc (281,53 мг, 3,65 ммоль) в ацетоні (20 мл) і H_2O (10 мл) при 25 °C протягом 42 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (30 мл) і екстрагували EA (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл x 3), сушили Na_2SO_4, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ (SiO_2, PE: EA=1:2) з одержанням 4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]боронової кислоти (380 мг, 785,31 мкмоль, вихід 64,5 %, чистота 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

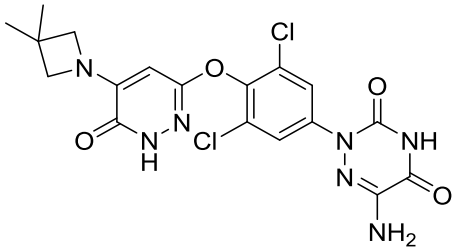
Дегазували суміш 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (186,22 мг, 750,18 мкмоль), [4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]боронової кислоти (330 мг, 681,98 мкмоль), піридину (107,89 мг, 1,36 ммоль), 4A MC (5 г, 681,98 мкмоль) і $Cu(OAc)_2$ (61,93 мг, 340,99 мкмоль) в DMF (10 мл) і продували O_2 3 рази, і потім суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. в атмосфері O_2. Додавали EA (60 мл) і перемішували при 25 °C протягом 10 хв потім фільтрували і фільтрат промивали H_2O (20 мл x 3), розсолом (20 мл), сушили Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ (SiO_2, PE: EA=1:2) з одержанням 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (120 мг, 138,10 мкмоль, вихід 20 %, чистота 78 %) у вигляді жовтої камеді. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,35-7,23 (м, 7H), 7,18-7,13 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,90-2,81 (м, 2H), 2,30 (с, 4H), 2,22 (с, 6H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 6H).

До розчину 6-аміно-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (120 мг, 138,10 мкмоль) в DCM (5 мл) додавали BBr_3 (276,79 мг, 1,10 ммоль, 0,106 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакційну суміш додавали по краплям до метанолу (5 мл) при 0 °C і концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-аміно-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (160 мг, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 6-аміно-2-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[2,3-c]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (160 мг, 286,40 мкмоль) в THF (6 мл) додавали TBAF (1 M, 5,73 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 65 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. NH_4Cl (10 мл) при 25 °C, потім розбавляли H_2O (10 мл) і екстрагували EA (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною BEPX [Колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм x 5 мкм; Мобільна фаза: від 15 % CH_3CN в воді (0,225 %FA) до 45 % CH_3CN в воді (0,225 % FA)] з одержанням 6-аміно-2-[4-

[(3-ізопропіл-1H-пірол[2,3-c]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-1,2,4-триазин-3,5-діону (12,34 мг, 30,30 мкмоль, вихід 10,6 %, чистота 99 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,15 (ш с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,31 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,01 (тд, J=7,0, 13,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 90: Синтез сполуки 159



До перемішуваної суміші 3,4,6-трихлорпіридазину (4,00 г, 21,808 ммоль) і 3,3-диметилазетидину (2,93 г, 23,989 ммоль) в DMF (50 мл) додавали K_2CO_3 (9,04 г, 65,424 ммоль) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. при 40 °C і гасили водою (150 мл) при к.т. Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали водою (2 × 50 мл) і сушили під ІЧ лампою з одержанням 3,6-дихлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)піридазину (4,6 г, 88,15 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,21 (с, 1H), 4,00 (с, 4H), 1,38 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 232 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші 3,6-дихлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)піридазину (4,60 г, 19,818 ммоль) в метанолі (30 мл) додавали $NaOCH_3$ (1,28 г, 23,693 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 60 °C і концентрували при зниженому тиску. Потім додавали воду (60 мл). Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали водою (2 × 40 мл) і сушили під ІЧ лампою з одержанням 6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-3-метоксипіридазину (4,22 г, 87 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,02 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,86-3,91 (м, 4H), 1,35 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 228 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші 6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-3-метоксипіридазину (4,00 г, 17,568 ммоль), N'-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N, N-диметилметанімідаміду (4,09 г, 17,568 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,73 г, 2,635 ммоль) і (R)-1-[(S)-2-(біциклогексилфосфін)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфіну (1,46 г, 2,631 ммоль) в діоксані (80 мл) додавали Cs_2CO_3 (11,45 г, 35,135 ммоль) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 110 °C в атмосфері нітрогену. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли водою (60 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 120 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 80 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі CH_2Cl_2/метанол (40/1) з одержанням N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-метоксипіридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (6 г, 74,05 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,81-3,91 (м, 7H), 2,90-3,05 (м, 6H), 1,26-1,30 (м, 6H). РХМС (ECI, m/z): 424 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-метоксипіридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (2,00 г, 4,713 ммоль) в CH_3CN (20 мл) додавали TMSI (1,89 г, 9,446 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 70 °C і гасили водою (50 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 60 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 50 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі CH_2Cl_2/метанол (16:1) з одержанням N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (950 мг, 44,70 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,80 (с, 1H), 3,59-4,13 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,24 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 410 $[M+H]^+$.

До перемішуваного розчину N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-N, N-диметилметанімідаміду (950,00 мг, 2,315 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали етилендіамін (626,19 мг, 10,419 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 70 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі CH_2Cl_2/метанол (49/1) з одержанням 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-2H-піридазин-3-ону (420 мг, 49,53 %) у вигляді

жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (с, 1H), 6,60 (с, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,86 (ш, 4H), 1,24 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 355 $[M+H]^+$.

До перемішуваного розчину 6-(4-аміно-2,6-дихлорфенокси)-4-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-2H-піридазин-3-ону (250,00 мг, 0,706 ммоль) в HCl (8,0 мл), оцтової кислоти (22 мл) і води (16 мл) додавали нітрит натрію (102,0 мг, 1,483 ммоль) у воді (2 мл), по краплям при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 45 хв при 0 °C. Перемішували етил N-(2-ціаноацетил)карбамат (165,0 мг, 1,059 ммоль) в воді (52 мл) і піридин (8 мл) протягом 10 хв при 0 °C. Виливали вищезазначений розчин до даної суміші і одержану суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Одержану суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали водою (2 × 10 мл) і сушили під ІЧ лампою з одержанням етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (300 мг, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,07-12,10 (м, 1H), 11,66 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 5,83 (с, 1H), 4,15-4,22 (м, 2H), 3,61-4,01 (м, 4H), 1,26 (с, 9H). РХМС (ECI, m/z): 522 $[M+H]^+$.

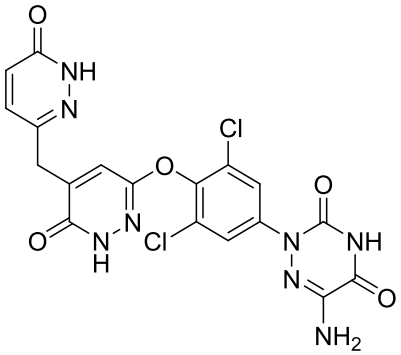
До перемішуваної суміші етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (300 мг, 0,574 ммоль) в DMA (8 мл) додавали KOAc (225,47 мг, 2,297 ммоль) порціями при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 6 год. при 110 °C і гасили водою (15 мл) при к.т. Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (300 мг, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,73 (с, 2H), 5,91 (с, 1H), 3,92 (ш, 4H), 1,27 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (180,00 мг, 0,378 ммоль) в метанолі (4 мл) додавали NaOH (8 мл, 2M) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв при 55 °C і розбавляли водою (30 мл) при к.т. Одержану суміш екстрагували EA (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 40 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (180 мг, неочищена) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (180,00 мг, 0,363 ммоль) і триетиламіну (147,11 мг, 1,454 ммоль) в трет-бутанолі (5 мл) додавали дифенілфосфорилазид (300,05 мг, 1,090 ммоль) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом ночі при 85 °C. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували EA (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 30 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан/метанол (24/1) з одержанням трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (48 мг, 18 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,79 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,02 (с, 4H), 1,51 (с, 9H), 1,25 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

До перемішуваного розчину трет-бутил N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (38,00 мг, 0,067 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали TFA (1 мл) по краплям при к.т. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з наступними умовами (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19×150 мм 5 мкм 13 нм; Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4CO_3+0,1 % NH_4OH), Мобільна фаза B: Ацетонітрил; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 20 B до 39 B за 8 хв; 254 нм; ЧУ1:6,52) з одержанням 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси]феніл)-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (8,1 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (ш, 2H), 7,79 (с, 2H), 6,44 (с, 2H), 5,87 (с, 1H), 3,77 (ш, 4H), 1,27 (с, 6H). РХМС (ECI, m/z): 466 $[M+H]^+$.

Приклад 91: Синтез сполуки 160



В автоклав ємністю 500 мл завантажували 3-хлор-6-метоксипіридазин (50,00 г, 345,877 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (15,18 г, 20,753 ммоль), триетиламін (12,25 г, 121,057 ммоль) і метанол (150 мл), і CO (30 атм). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 3 днів. Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем PE/EA (3/1) з одержанням метил 6-метоксипіридазин-3-карбоксилату (16,4 г, 27 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,06 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 169 $[M+H]^+$.

До розчину метил 6-метоксипіридазин-3-карбоксилату(16,40 г, 97,531 ммоль) в метанолі (55 мл) і THF (275 мл) додавали $NaBH_4$ (11,07 г, 292,592 ммоль) і $CaCl_2$ (10,82 г, 97,531 ммоль) порціями. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. і гасили водою і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем метанол/CH_2Cl_2 (1/17) з одержанням (6-метоксипіридазин-3-іл)метанолу (10,5 г, 73 %) у вигляді коричневої олії. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,24 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,10 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 141 $[M+H]^+$.

До розчину (6-метоксипіридазин-3-іл)метанолу (10,20 г, 72,783 ммоль) в дихлорметані (500 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (43,22 г, 101,897 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. і гасили водою (200 мл). Одержаний розчин екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/3) з одержанням 6-метоксипіридазин-3-карбальдегіду (7,5 г, 67 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 10,27 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,29 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 139 $[M+H]^+$.

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (6,83 г, 48,332 ммоль) в THF (100 мл) додавали н-бутиллітій (17,7 мл, 2,5M в гексані, 44,304 ммоль) при -85 °C в атмосфері нітрогену і потім розчину давали нагрітися до 0 °C і перемішували протягом 30 хв потім розчин охолоджували до -85 °C і розчин 3,6-дихлорпіридазину (6 г, 40,277 ммоль) в THF (25 мл) додавали. Реакційну суміш перемішували при -85 °C протягом 30 хв і додавали розчин 6-метоксипіридазин-3-карбальдегіду (6,12 г, 44,304 ммоль) в THF (25 мл). Одержаний розчин перемішували при -85 °C протягом 1 год. і гасили NH_4Cl (водн., 100 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/ PE (2/3) з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонкою C18 (CH_3CN/Вода=1/3) з одержанням (3,6-дихлорпіридазин-4-іл)(6-метоксипіридазин-3-іл)метанолу (2,38 г, 18,52 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (с, 1H), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,76 (ш, 1H), 4,29 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 287 $[M+H]^+$.

До розчину (3,6-дихлорпіридазин-4-іл)(6-метоксипіридазин-3-іл)метанолу (4 г, 13,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (160 мл) додавали 2,6-лутидин (5,9718 г, 55,73 ммоль) і дихлорид сульфуру (3,3151 г, 27,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. і гасили водою (100 мл). Одержаний розчин екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (2 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/3) з одержанням 3,6-дихлор-4-[хлор(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]піридазину (2,6 г, 61,2 %) у вигляді жовтої олії. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,16 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 305 $[M+H]^+$.

До розчину 3,6-дихлор-4-[хлор(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]піридазину (2,600 г, 8,510 ммоль) в толуені (104 мл) додавали гідрид трибутилолова (4954 мг, 17,019 ммоль) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (279,47 мг, 1,702 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 16 год. і гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/2) з одержанням 3,6-дихлор-4-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]піридазину (1,9 г, 76 %) у вигляді жовтої олії. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (с, 1Н), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 4,16 (с, 3Н). РХМС (ECI, m/z): 271 $[M+H]^+$.

До розчину 3,6-дихлор-4-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]піридазину (1,100 г, 4,058 ммоль) і 4-аміно-2,6-дихлорфенолу (866,74 мг, 4,869 ммоль) в DMSO (22 мл) додавали K_2CO_3 (1401,94 мг, 10,144 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 8 год. і гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували EA (3 × 100 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 50 мл), сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/ PE (1/2) з одержанням 3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]піридазин-3-іл]окси)аніліну (430 мг, 25 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68-7,71 (м, 2Н), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,72 (с, 2Н), 4,97 (ш, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 3,99 (с, 3Н). РХМС (ECI, m/z): 412 $[M+H]^+$.

До розчину 3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]-піридазин-3-іл]окси)аніліну (435,00 мг, 1,054 ммоль) в воді (32 мл), конц. HCl (12 мл) і оцтової кислоти (36 мл) додавали нітрит натрію (152,73 мг, 2,214 ммоль) в воді (5 мл) по краплям при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хв. Потім реакційну суміш швидко додавали до розчину етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (246,89 мг, 1,581 ммоль) в воді (32 мл) і піридину (14 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і фільтрували. Залишок на фільтрі сушили під ІЧ лампою з одержанням етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((6-метоксипіридазин-3-іл)метил)піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (410 мг, 62,01 %) у вигляді коричнево-жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 579 $[M+H]^+$.

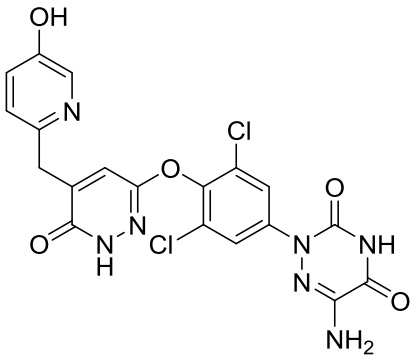
До розчину етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((6-метоксипіридазин-3-іл)метил)піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (410,00 мг, 0,707 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) додавали ацетат натрію (290,3 мг, 3,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 105 °С протягом 4 год. і охолоджували до к.т. Реакційну суміш виливали в воду (100 мл) і фільтрували. Залишок на фільтрі розчиняли в DMF і очищували колонкою C18 (CH_3CN/Вода=2/3) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (270 мг, 67 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,83-7,87 (м, 2Н), 7,78 (с, 2Н), 7,56 (с, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 2,05 (с, 2Н). РХМС (ECI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

Розчин 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(6-метоксипіридазин-3-іл)метил]-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (160,00 мг, 0,311 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) і конц. HCl (водн. 2,5 мл) перемішували при 105 °С протягом 3 год. Значення pH реакційної суміші доводили до 10 $NaHCO_3$ (насич., водн.) і екстрагували EA (2 × 20 мл) і органічні шари відкидали. Значення pH водних шарів доводили до 4 конц. HCl і екстрагували ізопропанол/$CHCl_3$ (1/3) (2 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(6-гідроксипіридазин-3-іл)метил]-6-оксо-1Н-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (120 мг, 66,8 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 520 $[M+H]^+$.

До розчину 2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)метил]-1Н-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (110 мг, 0,211 ммоль) в трет-бутанолі (4 мл) додавали DPPA (174,57 мг, 0,634 ммоль) і триетиламін (85,58 мг, 0,846 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EA (50 мл). Одержану суміш промивали розчином бікарбонату натрію (3 × 30 мл) і розсолом. Об'єднані органічні шари сушили безводним сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-піридазин-3-іл)метил]-1Н-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (60 мг, 38 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 591 $[M+H]^+$.

До розчину трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (60 мг, 0,101 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали TFA (2 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 19 × 250 мм, 10 мкм; Мобільна фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3+0,1 %$NH_3 \cdot H_2O$), Мобільна фаза B: CH_3CN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 10 B до 35 B за 7 хв; 220 нм; ЧУ1: 6,35) з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1H-піридазин-3-іл)метил]-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (5,7 мг, 11,32 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (с, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,83 (с, 2H). РХМС (ECI, m/z): 491 $[M+H]^+$.

Приклад 92: Синтез сполуки 161



Додавали трет-бутоксид калію (43,19 г, 384,869 ммоль) до 6-метилпіридин-3-олу (40,00 г, 366,542 ммоль) в THF (1,6 л) при 0 °C. Суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв CH_3I (54,63 г, 384,869 ммоль) додавали по краплям при 0 °C, і продовжували перемішування при к.т. протягом ночі. Додавали воду (500 мл) і суміш випарювали до половини її об'єму і екстрагували етилацетатом (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили безводним сульфатом натрію, і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/3) з одержанням 5-метокси-2-метилпіридину (17,5 г, 36,8 %). ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 8,09 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,46 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 124 $[M+H]^+$.

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (13,76 г, 97,438 ммоль) в THF (75 мл) додавали н-бутиллітій (39 мл, 2,5M в гексані, 97,438 ммоль) при -75 °C в атмосфері нітрогену і потім розчину давали нагрітися до 0 °C і перемішували протягом 30 хв потім розчин охолоджували до -75 °C і додавали розчин 5-метокси-2-метилпіридину (10,00 г, 81,198 ммоль) в THF (75 мл). Реакційну суміш перемішували при -75 °C протягом 30 хв і додавали розчин 3,4,6-трихлорпіридазину (17,87 г, 97,438 ммоль) в THF (50 мл). Одержаний розчин перемішували при -75 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили NH_4Cl (водн., 100 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 300 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом (1 × 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем EA/PE (1/3) з одержанням 3,6-дихлор-4-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]піридазину (3,2 г, 13,8 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 8,19-8,20 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,48 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,89 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

До розчину 3,6-дихлор-4-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]піридазину (3,20 г, 11,847 ммоль) в DMSO (90 мл) додавали 4-аміно-2,6-дихлорфенол (2,53 г, 14,216 ммоль) і карбонат калію (4,91 г, 35,541 ммоль). Суміш перемішували при 90 °C протягом 2 год. і гасили водою (100 мл). Одержаний розчин екстрагували EA (3 × 200 мл) і органічні шари об'єднували, промивали розсолом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці C18 ацетонітрил/вода (2/3) з одержанням 3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]піридазин-3-іл]окси)аніліну (1,51 г, 165,13 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 6,70 (с, 2H), 4,80 (ш, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,83 (с, 3H). РХМС (ECI, m/z): 411 $[M+H]^+$.

До розчину 3,5-дихлор-4-([6-хлор-5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]піридазин-3-іл]окси)аніліну (1,50 г, 3,635 ммоль) в оцтовій кислоті (130 мл), концентрованої HCl (45 мл) і води (100 мл) додавали розчин нітриту натрію (0,53 г, 7,633 ммоль) в воді (10 мл) по краплям при 0 °C. Потім

реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 45 хв. Потім реакційну суміш швидко додавали до суміші етил N-(2-ціаноацетил)карбамату (0,85 г, 5,452 ммоль) в піридині (50 мл) і води (100 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °C. Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою і РЕ (50 мл) з одержанням етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((5-метоксипіридин-2-іл)метил)піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (1,03 г, 45,5 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 578 $[M+H]^+$.

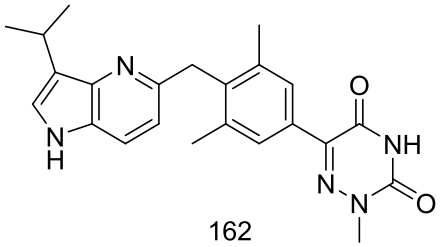
До розчину етил (2-ціано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((5-метоксипіридин-2-іл)метил)піридазин-3-іл)окси)феніл)гідразиніліден)ацетил)карбамату (1,00 г, 1,785 ммоль) в оцтовій кислоті (30 мл) додавали ацетат натрію (0,73 г, 8,923 ммоль). Суміш перемішували при 105 °C протягом 3 год. і гасили водою (100 мл). Твердий осад збирали фільтруванням і промивали водою і РЕ (20 мл). Залишок хроматографували на колонці C18 CH_3CN/вода (2/3) з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (200 мг, 20,27 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 514 [M+H]+.

До розчину 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонітрилу (200,00 мг, 0,390 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) додавали концентровану гідрохлоридну кислоту (2 мл). Суміш перемішували при 105 °C протягом 3 год. pH реакційної суміші доводили до 10 $NaHCO_3$ (насич., водн.) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл) і органічні шари відкидали. Значення pH водних шарів доводили до 4 концентрованою гідрохлоридною кислотою і екстрагували ізопропанол/хлороформ (1/3) (2 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили безводним сульфатом натрію, тверді речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (200 мг, 77,15 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 533 $[M+H]^+$.

До розчину 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти (200 мг, 0,375 ммоль) в трет-бутиловому спирті (8 мл) додавали DPPA (309,63 мг, 1,125 ммоль), триетиламін (151,80 мг, 1,500 ммоль). Суміш перемішували при 85 °C протягом ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ЕА (50 мл). Одержану суміш промивали розчином бікарбонату натрію (3 × 30 мл) і розсолом. Об'єднані органічні шари сушили безводним сульфатом натрію. Тверді речовини видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці C18 CH_3CN/Вода (1/2) з одержанням трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (112 мг, 47,38 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС (ECI, m/z): 604 $[M+H]^+$.

До розчину трет-бутил N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-3,5-діоксо-4H-1,2,4-триазин-6-іл]карбамату (50,00 мг, 0,083 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали BBr_3 (414,50 мг, 1,655 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при к.т. протягом 2 днів. Реакційну суміш гасили метанолом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; Мобільна фаза A: Вода(10 ммоль/л NH_4CO_3+0,1 % NH_4OH), Мобільна фаза B: CH_3CN; Швидкість потоку: 25 мл/хв; Градієнт: від 10 B до 30 B за 8 хв; 254 нм; ЧУ1: 6,65) з одержанням 6-аміно-2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-гідроксипіридин-2-іл)метил]-6-оксо-1H-піридазин-3-іл]окси)феніл]-4H-1,2,4-триазин-3,5-діону (8 мг, 19,41 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26 (ш, 2H), 9,82 (ш, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,13-7,28 (м, 3H), 6,49 (ш, 2H), 3,89 (с, 2H). РХМС (ECI, m/z): 490 [M+H]+.

Приклад 93: Синтез сполуки 162

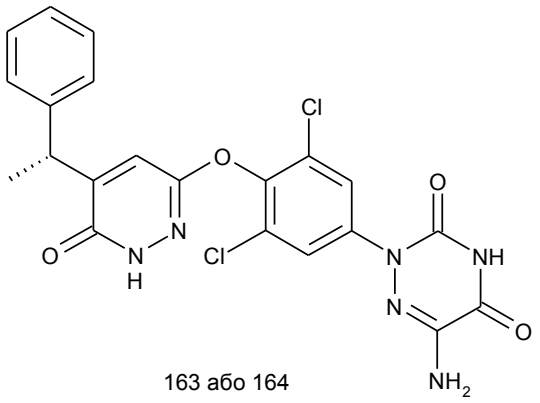


162

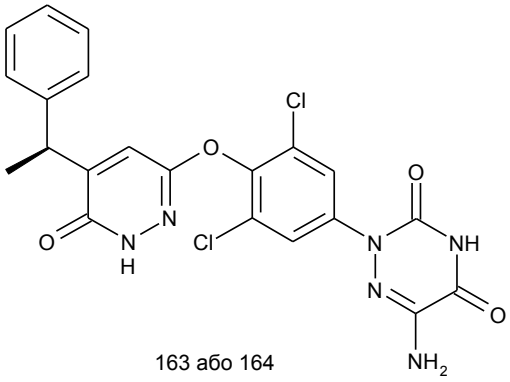
Перемішували суміш 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (200 мг, 322,27 мкмоль, чистота 90 %), 6-бром-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діону (69,71 мг, 338,38 мкмоль), K_2CO_3 (89,08 мг, 644,54 мкмоль) і трифенілфосфанпаладію (74,48 мг, 64,45 мкмоль) в діоксані (8 мл) і H_2O (1,6 мл) при 110 °C протягом 12 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли H_2O (30 мл) і екстрагували EA (30 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (30 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~50 % EA/PE) з одержанням 6-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діону (96 мг, 106,73 мкмоль, вихід 33,12 %, чистота 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 6-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил- феніл]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діону (96 мг, 172,15 мкмоль) в THF (8 мл) додавали TBAF (1 M, 1,38 мл) при 20 °C. Після додавання, суміш перемішували при 65 °C протягом 12 г. РХМС показала, що вихідний матеріал витрачений повністю і 29 % необхідна маса була виявлена. Реакційну суміш розбавляли насич. водн. NH_4Cl (120 мл) і екстрагували EA (30 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (30 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Phenomenex luna C18 80 × 40 мм x 3 мкм; Мобільна фаза: від 15 % CH_3CN в воді (0,05 % HCl) до 45 % CH_3CN в воді (0,05 % HCl)] з одержанням 6-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b] піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діон].6-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діону (14,07 мг, 33,87 мкмоль, вихід 19,68 %, чистота 97,13 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 94: Синтез сполук 163 і 164



163 або 164



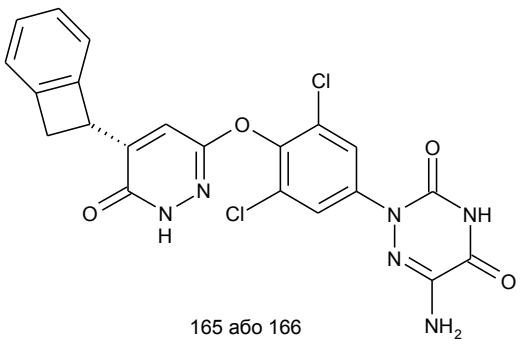
163 або 164

Синтез 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1-фенілетил)-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону

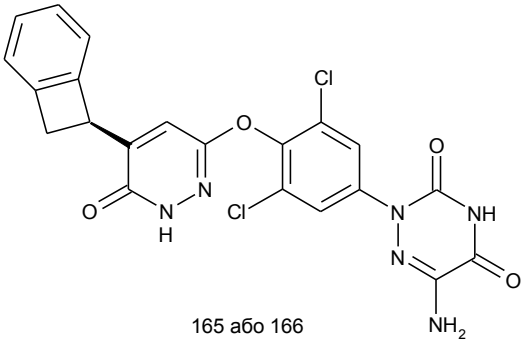
Синтезували 6-бром-4-ізопропіл-1,5-нафтирідин-2(1H)-он використовуючи спосіб аналогічний описаному для синтезу 6-аміно-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-флуор-3-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону, де (1-фенілвініл)боронову кислоту використовували замість (2-флуор-3-метилфеніл)боронової кислоти.

Неочищений продукт (200 мг) очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 мм, 3 мкм, гексан (0,1 % TFA): EtOH=55:45, Швидкість потоку: 1 мл/хв) з одержанням першого елюйованого енантіомеру (ЧУ: 2,340 хв), сполука 163 (37,9 мг, 19,69 %), у вигляді білої твердої речовини. І другого елюйованого ізомеру (ЧУ: 2,903 хв), сполука 164 (41,5 мг, 21,65 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24-12,27 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,31-7,35 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 4,27-4,33 (м, 1H), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3H). РХМС (ECI, m/z): 487 $[M+H]^+$.

Приклад 95: Синтез сполук 165 і 166



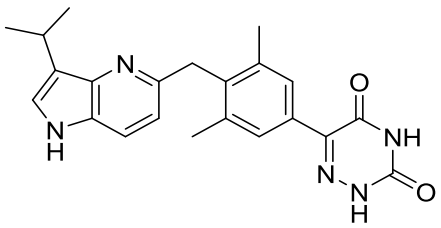
165 або 166



165 або 166

Проводили хіральне розділення 6-аміно-2-(4-((5-(біцикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-трієн-7-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)-3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)-діону з одержанням сполук 165 (ЧУ: 2,845 хв на хіральній ВЕРХ) і 166 (ЧУ: 3,697 хв на хіральній ВЕРХ) (Умови хіральної ВЕРХ: назва колонки: (R, R)-WHELK-O1 4,6 × 50 мм 3,5 мкм, Мобільна фаза: Гексан (0,1 % DEA):етанол=70:30, температура: 25 °C, потік 1,000 мл/хв, інструмент: Agilent 1260). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,33 (ш, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,19-7,39 (м, 5H), 6,50 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H).

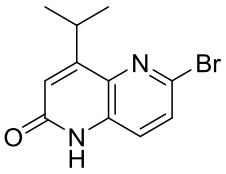
Приклад 96: Синтез сполуки 171



Перемішували суміш 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридину (320 мг, 0,516 ммоль, чистота 90 %), 6-бром-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (148,48 мг, 0,773 ммоль), K_2CO_3 (142,53 мг, 1,03 ммоль) і трифенілфосфанпаладію (119,17 мг, 0,103 ммоль) в діоксані (10 мл) і H_2O (1 мл) при 100 °C протягом 12 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли H_2O (20 мл) і екстрагували EA (20 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (20 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~50 % EA/PE) з одержанням 6-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (246 мг, 0,453 ммоль, вихід 88 %) у вигляді безбарвної олії. РХМС (ECI, m/z): 544 $[M+H]^+$.

До розчину 6-[4-[[3-ізопропіл-1-(п-толілсульфоніл)пірол[3,2-b]піридин-5-іл]метил]-3,5-диметил-феніл]-2H-1,2,4-триазин-3,5-діону (200 мг, 0,368 ммоль) в THF (8 мл) додавали TBAF (1 M, 1,84 мл) при 20 °C. Суміш перемішували при 65 °C протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл), екстрагували EA (100 мл). Органічний шар промивали розсолом (50 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: Phenomenex luna C18 80 × 40 мм x 3 мкм; Мобільна фаза: від 10 % CH_3CN в воді (0,05 % HCl) до 40 % CH_3CN в воді (0,05 % HCl)] потім розчиняли в EA (20 мл), промивали NH_4Cl (насич., водн., 20 мл), розсолом (20 мл) і концентрували з одержанням 6-[4-[(3-ізопропіл-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-іл)метил]-3,5-диметил-феніл]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-діону (5 мг, 12,84 мкмоль, вихід 3,5 %, чистота 100 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 12,04 (с, 1H), 10,80 (ш с, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 97: Синтез 6-бром-4-ізопропіл-1,5-нафтирідин-2(1H)-ону



До розчину 2,6-дибромпіридин-3-аміну (30 г, 119,09 ммоль) в DCM (500 мл) додавали Et_3N (36,15 г, 357,27 ммоль, 49,73 мл) і 2,2-диметилпропаноїлхлорид (28,72 г, 238,18 ммоль, 29,31 мл) при 0 °C, і суміш перемішували при 15 °C протягом 12 год. Суміш гасили насич. водн. NH_4Cl (насич., водн., 100 мл), екстрагували DCM (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл x2), сушили $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (елюєнт 0~20 % EA/PE) з одержанням N-(2,6-дибромпіридин-3-іл)піваламіду (41,4 г, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 1,24 (с, 9H).

До розчину N-(2,6-дибромпіридин-3-іл)піваламіду (21 г, 62,50 ммоль) в толуені (300 мл) додавали по краплям н-BuLi (2,5 M, 62,50 мл) при -70 °C в атмосфері N_2, суміш перемішували при -70 °C протягом 2 год. Потім до суміші додавали 2-метилпропаналь (9,0 г, 124,99 ммоль, 11,41 мл), одержану суміш перемішували при -70 °C протягом 2 год. Суміш гасили насич. водн. NH_4Cl (60 мл) при -70 °C, потім нагрівали до 10 °C, розбавляли H_2O (200 мл) і екстрагували EA (200 млх3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (300 мл), сушили безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~10 % EA в PE) з одержанням N-(6-бром-2-(1-гідрокси-2-метилпропіл)піридин-3-іл)піваламіду (13 г, 37,71 ммоль, вихід 30,17 %, чистота 95,5 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,27 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=4,6, 6,8 Гц, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,21 (с, 9H), 0,93 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).

До розчину N-(6-бром-2-(1-гідрокси-2-метилпропіл)піридин-3-іл)піваламіду (13 г, 39,49 ммоль) в DCM (350 мл) додавали реагент Десса-Мартіна (50,24 г, 118,46 ммоль, 36,67 мл) порціями при 20 °C. Після додавання, суміш перемішували при 20 °C протягом 3год. РХМС показала, що вихідний матеріал витрачений повністю і 47,3 % бажаного продукту утворилося при 220 нм. Суміш гасили додаванням насич. водн. Na_2SO_3 (100 мл) і насич. водн. $NaHCO_3$ (200 мл), екстрагували DCM (100 мл x3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (200 мл), сушили безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EA в PE=0~10 %) з одержанням N-(6-бром-2-ізобутирилпіридин-3-іл)піваламіду (11 г, 33,48 ммоль, вихід 84,80 %, чистота 99,6 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (с, 1H), 8,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,02 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 6H).

До розчину LDA (2 M, 35,30 мл) в THF (250 мл) додавали трет-бутил ацетат (8,20 г, 70,60 ммоль, 9,47 мл) при -70 °C, суміш перемішували при -70 °C протягом 30 хв. Потім до суміші додавали N-(6-бром-2-ізобутирилпіридин-3-іл)піваламід (11 г, 33,62 ммоль) в THF (50 мл) при -70 °C, одержану суміш перемішували при -70 °C протягом 1 год. Суміш гасили насич. водн. NH_4Cl (100 мл) при -70 °C. Потім нагрівали до 20 °C, розбавляли H_2O (100 мл) і екстрагували EA (100 млх3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (200 мл), сушили безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~10 % EA в PE) з одержанням трет-бутил 3-(6-бром-3-піваламідпіридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метилпентаноату (14,92 г, 26,55 ммоль, вихід 78,98 %, чистота 78,9 %) у вигляді жовтої олії.

Реакцію налаштовували на 4 партії. Поміщали трет-бутил 3-(6-бром-3-піваламідпіридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метилпентаноат (2 г, 3,56 ммоль, чистота 78,9 %) і HBr (18,42 ммоль, 5 мл, 20 %) в пробірку для мікрохвильової печі в діоксані (1 мл). Герметичну пробірку нагрівали при 160 °C протягом 25 хв при мікрохвильовому випромінюванні. Об'єднану реакційну суміш розбавляли H_2O (100 мл) і EA (100 мл). Суспензію фільтрували, і фільтрат екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (100 мл), сушили безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0~70 % EA в PE) з одержанням 6-бром-4-ізопропіл-1,5-нафтиридин-2(1H)-ону (4,36 г, 15,64 ммоль, вихід 60,60 %, чистота 95,8 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,89 (ш с, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,70-3,56 (м, 1H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Приклад 98: Методика для РХМС

1. Опис умов РХМС

Для оцінки чистоти, часу утримування і $[M+H]^+$ або $[M-H]^-$ сполук, описаних в даному документі, за допомогою способів РХМС використовували декілька різних умов. Умови наведені в таблиці 1 нижче. Усі дані одержували за допомогою приладу Shimadzu PXMC-2020, за винятком випадків, коли зазначено інше. Для всіх умов температура колонки становила 40 °C і час роботи становив 3 хв, за винятком випадків, коли зазначено інше. Витрата виражається в мл/хв. "C" являє собою числовий індикатор для переліченого стану РХМС, на який тоді посилаються в таблиці 2 нижче.

Таблиця 1

C	Колонка	Мобільна фаза	Градієнт	Потік
1	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % A до 5 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,15 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,5
2	ACE Excel 3 Super (3,0 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O + 5 мМ NH_4HCO_3 B: CH_3CN	Від 90 % A до 5 % A за 2,09 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 90 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,2
3	YMC-Triart C18 (3,0 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O+0,04 % NH_4OH B: CH_3CN	Від 90 % A до 5 % A за 1,89 хв, витримували протягом 0,8 хв, до 90 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,5
4	Poroshell HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °C	A: 6,5 мМ NH_4HCO_3+NH_3H_2O B: CH_3CN	Від 90 % A до 5 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 90 % A за 0,15 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,2
5	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % A до 50 % A за 1,79 хв, до 5 % A за 0,7 хв, витримували протягом 0,3 хв, до 95 % A за 0,01 хв, витримували протягом 0,19 хв. Час виконання 3 хв	1,5
5A	HALO C18 (2,7мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки.: 40 °C		Від 95 % A до 0 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,15 хв. Час виконання 2,9 хв	
5B	(2,7 мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки.: 45 °C		Від 70 % A до 5 % A за 3,99 хв, витримували протягом 0,8 хв, до 95 % A за 0,2 хв, витримували протягом 0,2 хв. Час виконання 5,2 хв	1,5
5C			Від 95 % A до 45 % A за 2,99 хв, до 0 % за 1 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,1 хв, витримували протягом 0,5 хв. Час виконання 5,2 хв	
6	Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки.: 40 °C		Від 95 % A до 0 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,2
7	Xselect CSH C18 (2,5 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O /0,1 % FA B: CH_3CN/0,1 % FA	Від 95 % A до 5 % A за 2,09 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,2
8	CORTECS C18 (2,7 мкм, 2,1 × 50 мм) температура	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % A до 0 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,8 хв, до 95 % A за 0,1 хв,	1,0

Таблиця 1

С	Колонка	Мобільна фаза	Градієнт	Потік
	колонки: 40 °С		витримували протягом 0,1 хв	
9	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °С	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % А до 0 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,8 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,1 хв	1,5
10			Від 95 % А до 5 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,2 хв	1,0
11	Ascentis Express C18 (2,7мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки: 45 °С	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % А до 60 % А за 3,19 хв, до 0 % А за 0,8 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,5 хв. Час виконання: 5,2 хв	1,5
12	Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A (2,6 мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки: 40 °С	A: H_2O + 5 мМ NH_4HCO_3 B: CH_3CN	Від 90 % А до 5 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 90 % А за 0,15 хв, витримували протягом 0,10 хв. Час виконання: 2,85 хв	1,2
12A			Від 90 % А до 5 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 90 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,10 хв. Час виконання: 2,85 хв	
13	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки: 40 °С	A: H_2O+0,05 % TFA B: CH_3CN+0,05 % TFA	Від 95 % А до 40 % А за 3,19 хв, до 5 % А за 0,9 хв, витримували протягом 0,9 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,2 хв. Час виконання: 5,3 хв	1,5
13B			Від 95 % А до 30 % А за 3,59 хв, до 5 % А за 0,6 хв, витримували протягом 0,8 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,2 хв	
14A/B/F	Xtimate C18 2,1 × 30 мм, 3 мкм температура колонки: 50 °С	A: H_2O (4 л) +TFA(1,5 мл) B: CH_3CN (4 л)+TFA(0,75 мл)	Від 90 % А до 20 % А за 3 хвилини і витримували при 20 % протягом 0,5 хвилин до 90 % А за 0,01 хв витримували протягом 0,49 хв. Час виконання: A/B/F: 4 хв	14A:0,8 14B:1,2 14F:1,0
14C			Від 95 % А до 5 % А за 0,9 хвилин і витримували при 5 % протягом 0,2 хвилин, до 95 % А за 0,01 хв витримували протягом 0,49 хв. Час виконання 2 хв	1,2
14D			Від 95 % А до 5 % А за 0,9 хвилин і витримували при 5 % протягом 0,2 хвилин, до 95 % А за 0,01 хв витримували протягом 0,49 хв. Час виконання 2 хв	
14E			Від 10 % В до 80 % В за 0,9 хвилин і витримували при 80 % протягом 0,6 хвилин, до	

Таблиця 1

С	Колонка	Мобільна фаза	Градієнт	Потік
			10 % B за 0,01 хв витримували протягом 0,49 хв. Час виконання 2 хв	
15	Agilent Poroshell 120, EC-C18, 4,6 × 100 мм - 4 мкм температура колонки: 30 °C Agilent 1260 Infinity II	A: 0,1 % FA в H_2O B: 0,05 % FA в CH_3CN	2,0 хв 98 % A, від 98 % A до 0 % A за 10 хв, витримували протягом 3,4 хв. Час виконання: 15,4 хв	1
16A	HALO 90A C18 (2,0 мкм, 2,1 × 30 мм) температура колонки: 40 °C	A: H_2O+0,05 %TFA B: CH_3CN+0,05 %TFA	Від 95 % A до 0 % A за 2,19 хв, витримували протягом 0,5 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв. Час виконання: 3 хв	1
16B			Від 95 % A до 50 % A за 2,79 хв, до 0 % A за 1 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,1 хв, витримували протягом 0,5 хв. Час виконання: 5 хв	1
16C			Від 95 % A до 40 % A за 2,79 хв, до 0 % A за 1 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,1 хв, витримували протягом 0,5 хв. Час виконання: 5 хв	1
17	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 45 °C	A: H_2O /0,05 %TFA B: CH_3CN /0,05 %TFA Час виконання: 5,2 хв	Від 95 % A до 50 % A за 2,99 хв, до 0 % A за 1,0 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,1 хв, витримували протягом 0,5 хв	1,5
18	Kinetex EVO C18 100A (2,6 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки.: 40 °C	A: H_2O/5 мМ NH_4HCO_3 B: CH_3CN	Від 90 % A до 5 % A за 2,99 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 90 % A за 0,10 хв, витримували протягом 0,30 хв. Час виконання: 4 хв	1,2
18B			Від 90 % A до 60 % A за 3,19 хв, до 5 % за 0,8 хв, витримували протягом 0,9 хв, до 90 % A за 0,2 хв, витримували протягом 0,20 хв. Час виконання: 5,3 хв	
19	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки: 40 °C	A: H_2O/0,05 %TFA B: CH_3CN/0,05 %TFA	Від 95 % A до 5 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,5
19A			Від 95 % A до 0 % A за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв. Час виконання 3 хв	
19B			Від 95 % A до 0 % A за 1,09 хв, витримували протягом 0,6 хв, до 95 % A за 0,05 хв, витримували протягом 0,1 хв. Час виконання 1,85 хв	
20	HALO 90A C18	A: H_2O/0,05 %TFA	Від 95 % A до 50 % A за 3,09	1,5

Таблиця 1

С	Колонка	Мобільна фаза	Градієнт	Потік
	(2,0 мкм, 3,0 × 30 мм), температура колонки: 40 °С	B: CH_3CN/0,05 %TFA	хв, до 5 % А за 1,0 хв, витримували протягом 0,9 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,2 хв. Час виконання: 5,3 хв	
20A			Від 95 % А до 0 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв. Час виконання: 3 хв	
20B			Від 95 % А до 0 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,45 хв. Час виконання 3,2 хв	
20C			Від 95 % А до 60 % А за 3,09 хв, до 10 % А за 1,0 хв, витримували протягом 0,9 хв, до 95 % А за 0,1 хв, витримували протягом 0,2 хв. Час виконання: 5,3 хв	
21	Poroshell HPH-C18(2,7 мкм, 3,0 × 50 мм), температура колонки: 40 °С	A:6,5 мМ NH_4HCO_3+NH_3H_2O B: CH_3CN	Від 90 % А до 5 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 90 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв	1,2
21A			Від 90 % А до 55 % А за 2,99 хв, до 5 % за 1 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 90 % А за 0,2 хв, витримували протягом 0,1 хв (Час виконання 5 хв)	
21B			Від 90 % А до 60 % А за 2,99 хв, до 5 % за 1 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 90 % А за 0,2 хв, витримували протягом 0,1 хв. Час виконання 5 хв	
22	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 4,6 × 100 мм) температура колонки: 40 °С	A: Вода/0,05 %TFA B: CH_3CN/0,05 %TFA	Від 90 % А до 5 % А за 7,99 хв, витримували протягом 2,0 хв, до 90 % А за 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хв. Час виконання: 12 хв	1,5
23	HALO C18 (2,7 мкм, 3,0 × 50 мм) температура колонки: 40 °С		Від 95 % А до 0 % А за 1,99 хв, витримували протягом 0,7 хв, до 95 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,25 хв. Час виконання: 3 хв	1,5
24	HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0*50 мм) температура колонки: 35 °С	A:6,5 мМ NH_4HCO_3+NH_3H_2O B: CH_3CN	Від 90 % А до 50 % А за 2,99 хв, до 5 % А за 0,3 хв витримували протягом 0,45 хв, до 90 % А за 0,05 хв, витримували протягом 0,2 хв. Час виконання 4 хв	1,2

2. Результати РХМС

Результати характеристик РХМС та конкретний набір умов, що використовуються для опису сполук даного документу, представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука №	ЧУ (хв)	$[M+H]^+$ або $[M-H]^-$	Спосіб РХМС
1	1,660	$[M-H]^-$=454	2
2	1,035	$[M-H]^-$=414	3
3	1,394	$[M+H]^+$=414	4
4	1,217	$[M-H]^-$=470	4
5	1,461	$[M-H]^-$=480	4
6	1,428	$[M-H]^-$=516	4
7	1,429	$[M-H]^-$= 488	4
8	1,375	$[M+H]^+$=454	5
9	0,734	$[M+H]^+$=453	3
10	1,392	$[M+H]^+$=425	6
11	1,379	$[M+H]^+$=434	1
12	1,304	$[M+H]^+$=449	8
13	0,808	$[M+H]^+$=468	4
14	1,310	$[M+H]^+$=439	1
15	1,489	$[M+H]^+$=453	1
16	1,363	$[M+H]^+$=424	8
17	1,131	$[M-H]^-$= 437	4
18	1,592	$[M+H]^+$=457	1
19	1,572	$[M+H]^+$=457	1
20	2,692	$[M+H]^+$=499	13
21	1,331	$[M+H]^+$=485	1
22	1,536	$[M+H]^+$=573	1
23	1,504	$[M+H]^+$=438	1
24	2,246	$[M+H]^+$=453	11
25	1,141	$[M+H]^+$=440	9
26	1,234	$[M+H]^+$=467	10
27	1,004	$[M+H]^+$=490	9
28	1,133	$[M+H]^+$=460	12
29	1,293	$[M+H]^+$=454	9
30	0,950	$[M+H]^+$=439	9
31	1,862	[M+H]+=415	14A
32	10,91	[M+H]+=443	15
33	1,427	$[M+H]^+$=470	9
34	1,036	$[M+H]^+$=502	4
35	1,237	$[M+H]^+$=439	1
36	1,107	$[M+H]^+$=423	16A
37	1,099	$[M+H]^+$=405	16A
38	1,075	$[M+H]^+$=385	9
39-A	2,295	$[M+H]^+$=439	16B
39-B	2,298	[M+H]+=439	16B
40-A	2,614	[M+H]+=447	16B
40	1,229	$[M+Na]^+$=459	9
41	1,441	$[M+H]^+$=446	16A
42	1,323	$[M+H]^+$=451	9
43	0,865	$[M+H]^+$=416	4
44	1,193	$[M+H]^+$=471	16A
45	1,348	$[M-H]^-$= 508	12
46	1,348	$[M-H]^-$= 502	4
47	1,199	$[M-H]^-$= 412	4
48	1,361	$[M-H]^-$= 454	4
49	1,394	$[M-H]^-$= 468	4
50	1,324	$[M-H]^-$= 466	4
51	1,182	$[M-H]^-$=456	4
52	2,541	$[M+H]^+$=458	16C

Таблиця 2

Сполука №	ЧУ (хв)	$[M+H]^+$ або $[M-H]^-$	Спосіб РХМС
53	1,338	$[M+H]^+$=448	9
54	0,992	$[M+H]^+$=390	14C
55	1,144	$[M+H]^+$=405	14C
56	2,557	$[M+H]^+$=391	14B
57	10,149	$[M+H]^+$=415	15
58	1,576	$[M+H]^+$=465	18
59	0,796	$[M+H]^+$=467	4
60	1,020	$[M+H]^+$=441	1
60-A	0,933	$[M+H]^+$=423	4
61	1,191	$[M+Na]^+$=523	9
62	1,042	$[M+H]^+$=453	1
63	1,013	$[M+H]^+$=459	4
63-A	2,290	$[M+H]^+$=459	11
64	1,410	$[M+H]^+$=491	1
65	2,657	$[M+Na]^+$=495	17
66	1,195	$[M+H]^+$=416	14C
67	1,525	$[M+H]^+$=509	19
67-A	1,105	$[M+H]^+$=509	21
68	1,452	$[M+H]^+$=493	19
68-A	1,340	$[M+H]^+$=493	19
69	1,084	$[M+H]^+$=477	21
69-A	0,988	$[M+H]^+$=477	21
70	1,428	$[M+H]^+$=473	19
70-A	1,313	$[M+H]^+$=473	19
71	1,518	$[M+H]^+$=487	19
71-A	1,392	$[M+H]^+$=487	19
72	1,286	$[M+H]^+$=513	21
72-A	2,349	$[M+H]^+$=513	21
73	1,393	$[M+H]^+$=439	1
74	0,849	$[M+H]^+$=460	14D
75	2,167	$[M+H]^+$=449	14B
75A	0,928	$[M+H]^+$=459	14D
76	1,209	$[M+H]^+$=495	19
77	2,348	$[M+H]^+$=481	17
78	1,238	$[M+H]^+$=427	9
79	0,977	$[M+H]^+$=417	21
80	1,019	$[M+H]^+$=469	21
81	1,017	$[M+H]^+$=513	21
82	1,223	$[M+H]^+$=448	19
83	1,079	$[M+H]^+$=474	21
84	2,612	$[M+H]^+$=476	17
85	2,864	$[M+H]^+$=488	20
86	1,270	$[M+H]^+$=451	19
86-A	1,268	$[M+H]^+$=451	19
86-B	1,219	$[M+H]^+$=451	19
87-A	1,462	$[M+H]^+$=543	20
87-B	1,453	$[M+H]^+$=543	20
88-A	0,910	$[M+H]^+$=453	20
89	2,872	$[M+H]^+$=465	13
90	9,502	$[M+H]^+$=442	15
91	11,305	$[M+H]^+$=498	15
92	10,622	$[M+H]^+$=494	15
93	2,276	[M+H]+=463	21A
94	10,309	$[M+H]^+$=477	15
95	1,231	$[M+H]^+$=449	12A

Таблиця 2

Сполука №	ЧУ (хв)	$[M+H]^+$ або $[M-H]^-$	Спосіб РХМС
96	9,653	$[M+H]^-$=463	15
97	1,352	$[M+H]^+$=501	19
98	10,265	$[M+H]^+$=513	15
99	1,195	$[M+H]^+$=513	21
100	1,188	$[M+H]^+$=513	21
101	1,448	$[M+H]^+$=463	19
102	0,973	$[M+H]^+$=467	20B
103	2,502	$[M+H]^+$=467	20C
104	1,647	$[M+H]^+$=462	24
105	1,712	$[M+H]^+$=462	24
106	1,416	$[M+H]^+$=473	19A
107	9,809	$[M+H]^+$=499	15
108	0,842	$[M+H]^+$=511	21
109	0,727	$[M+H]^+$=511	21
110	0,86	$[M+H]^+$=511	21
111	0,751	$[M+H]^+$=511	21
112	1,341	$[M+H]^+$=487	5A
113	1,34	$[M+H]^+$=487	19A
114	1,146	$[M+H]^+$=515	5B
115	1,023	$[M+H]^+$=515	21
116	2,964	$[M+H]^+$=507	13B
117	2,709	$[M+H]^+$=507	5C
118	2,733	$[M+H]^+$=525	13
119	1,257	$[M+H]^+$=525	19A
120	2,733	$[M+H]^+$=525	13
121	1,257	$[M+H]^+$=525	19A
122	1,208	$[M+H]^+$=499	19
123	1,098	$[M+H]^+$=499	19
124	0,94	$[M+H]^+$=499	21
125	1,941	$[M+H]^+$=499	18B
126	2,381	$[M+H]^+$=499	22
127	0,731	$[M+H]^+$=499	21
128	0,941	$[M+H]^+$=510	21
129	0,844	$[M+H]^+$=510	21
130	2,283	$[M+H]^+$=499	21B
131	1,842	$[M+H]^+$=499	21B
132	1,003	$[M+H]^+$=510	21
133	0,906	$[M+H]^+$=510	21
134	1,196	$[M+H]^+$=510	19A
135	10,362	$[M+H]^+$=500	15
136	9,674	$[M+H]^+$=500	15
137	7,539	$[M+H]^+$=459	15
138	7,52	$[M+H]^+$=459	15
139	10,135	$[M+H]^+$=458	15
140	9,48	$[M+H]^+$=458	15
141	6,874	$[M+H]^+$=459	15
142	6,669	$[M+H]^+$=459	15
143	8,458	$[M+H]^+$=446	15
144	1,124	$[M+H]^+$=469	21
145	9,305	$[M+H]^+$=472	15
146	0,831	$[M+H]^+$=474	14D
147	0,870	$[M+H]^+$=474	14A
148	9,338	$[M+H]^+$=414	15
149	8,28	$[M+H]^+$=421	15
150	8,915	$[M+H]^+$=432	15

Таблиця 2

Сполука №	ЧУ (хв)	$[M+H]^+$ або $[M-H]^-$	Спосіб РХМС
151	8,195	$[M+H]^+$=404	15
152	8,695	$[M+H]^+$=389	15
153	9,801	$[M+H]^+$=428	15
154	1,963	$[M+H]^+$=456	14A
155	9,865	$[M+H]^+$=499	15
156	1,418	$[M+H]^+$=499	19A
157	0,740	$[M+H]^+$=405	14D
158	1,239	$[M+H]^+$=485	23
159	1,533	$[M+H]^+$=466	19A
160	0,696	$[M+H]^+$=491	21
161	0,705	$[M+H]^+$=490	20A
162	0,681	$[M+H]^+$=404	14E
163	1,125	$[M+H]^+$=487	21
164	1,122	$[M+H]^+$=487	21
165	0,945	$[M+H]^+$=485	19B
166	1,373	$[M+H]^+$=485	19A
167	2,345	$[M+H]^+$=465	21A
168	1,092	$[M+H]^+$=465	21
169	1,041	$[M+H]^+$=453	21
170	1,046	$[M+H]^+$=453	21
171	1,036	$[M+H]^+$=390	14F

Приклад 99: Біологічні аналізи

Біохімічний аналіз THR

Аналіз бета-коактиватора рецепторів щитовидної залози TR-FRET проводили з незначними оптимізованими модифікаціями протоколу виробника (Invitrogen). У аналізі використовуються мічене тербієм антитіло анти-GST, мічений глутатіон-S-трансферазою (GST) рецептор щитовидної залози людини, бета або альфа, ліганд-зв'язуючий домен (LBD) і мічений флуоресцеїном коактиваторний пептид SRC2-2. Антитіло взаємодіє з LBD, де-агоніст також зв'язується, в результаті чого збільшується афінність до пептиду коактиватора SRC2-2, що спричиняє передачу енергії акцепторного флуорфору та зсув випромінювання FRET від 495 до 520 нм. Перенесення енергії детектується як збільшення випромінювання флуоресценції акцептора флуоресцеїну, так і зменшення випромінювання флуоресценції донора тербію. Аналіз проводять у 384-лунковому чорному планшеті в кінцевому об'ємі 20 мкл. Серійне розведення різних тестових агоністів проводили в DMSO (кінцева концентрація DMSO 1 %) та додавали на тестовий планшет. Бета-LBD рецептора щитовидної залози доставляли на планшет в кінцевій концентрації 1 нМ, потім додавали коактиваторний пептид SRC2-2, мічений флуоресцеїном, і мічене тербієм антитіло анти-GST в кінцевих концентраціях 200 нМ і 2 нМ відповідно. Аналіз інкубують протягом 1 год. при к.т. в захищеному від світла місці. Потім вимірюють TR-FRET на багатоканальному зчитувачі Victor (Perkin Elmer), використовуючи довжину хвилі збудження 340 нм з фільтрами випромінювання 495 нм і 520 нм. Аналіз кількісно виражають співвідношення (520:495) інтенсивностей і одержаними кривими активації; значення EC_{50} одержали за допомогою сигмоїдальної відповіді на дозу (змінний нахил) в GraphPadTM Prism 8,0.

Аналіз репортерного гена HEK293T THRalpha/beta/RXR (аналіз 2)

Метою цього аналізу є оцінка впливу сполук на шлях ядерного рецептора гормону щитовидної залози в клітинах HEK293T. З цією метою, клітини HEK293T тимчасово трансфікують репортером люциферази під контролем елемента відповіді щитовидної залози (TRE), плазмідів експресії RXR або плазмідів експресії THR альфа або THR бета. Трансфіковані клітини стимулюють досліджуваними сполуками протягом 18-24 годин, перш ніж вимірюють активацію шляху гормонів щитовидної залози за допомогою показань люциферази.

Методика. За 24 години до трансфекції приблизно 7×10^5 HEK293T (ATCC, каталоговий № CRL-3216) висівають в одну лунку 6-лункового планшета з використанням DMEM (Hyclone, каталоговий № SH30022), доповненого 10 % FBS (Gibco, каталоговий № 16000-044) і інкубували протягом ночі. Одержують трансфекційні комплекси шляхом змішування 12 мкл Ліпофектаміну 2000 (каталог Invitrogen № 11668019) з 4 мкг суміші плазмід у співвідношенні 1:1:4 (TRalpha або

TRbeta: RXR: TRE-Luc) у 200 мкл OptiMem (каталог Invitrogen № 11058-021) і додавали до клітин. Після ночі інкубування, трансфіковані клітини повторно висівають на (1×10^4 клітин/лунку, 30 мкл/лунку) у мікропланшет 384 і додатково інкубують протягом 5-6 годин. Готують десять п'ятикратних розведень досліджуваних сполук у DMSO і розподіляють 30 нл у клітини. Чистий DMSO служить негативним контролем, а T3 (каталог MCE № HY-A0070) і GC-1 (MCE каталог № HY-14823) використовуються як позитивний контроль. Приблизно через 18-24 год. після додавання сполуки, дають 384-лунковим планшетам довести температуру до к.т., додають 30 мкл One-Glo (каталог Promega № E6120) до кожної лунки і люмінесценцію вимірюють на планшетному зчитувачі Perkin Elmer Enspire. Відсоток агонізму обчислюється за допомогою наступного рівняння: 100x (зразковий негативний контроль)/(позитивний контроль-негативний контроль).

Диференціальна експресія гена Huh-7 (аналіз 3)

Видалення сироватки

Попередньо промивали AG® 1-X8 Anion Exchange RECIn (аналітична марка, 200-400 меш, хлоридна форма; 1401451, Bio-Rad) дистильованою водою тричі; воду відділяли від смоли центрифугуванням. Фетальну бичачу сироватку (FBS) інкубували з промитою смолою (50 мг смоли/мл FBS; маса смоли - це суха маса смоли перед промиванням) протягом 5 годин при кімнатній температурі на роторі. Відділяли FBS від смоли центрифугуванням і інкубували з новою, промивали смолу протягом 18 год. при кімнатній температурі на роторі. Оброблену FBS смолу (rFBS) відділяли центрифугуванням і потім стерилізували фільтрацією (0,22 мкМ PES мембрана).

Культура клітин і медикаментозне лікування

Клітини Huh-7 культивували в DMEM (10-013-CM, Corning), доповненому 10 % FBS і 1 % Pen-Strep при 37 °C в атмосфері 5 % CO_2. Коли було досягнуто 70-80 % злиття, клітини видаляли шляхом трипсинізації. Середовище аспірували з чашки для культури клітин, клітинний моношар промивали 1X PBS і до чашки додавали 0,05 % трипсин, 0,53 мМ розчин EDTA (25-052-CV, Corning). Після 3 хв інкубації клітини повністю відокремлювали шляхом багаторазового піпетування розчину на моношар. Додавали рівний об'єм DMEM, доповненого 10 % rFBS і 1 % Pen-Strep (TH-збіднений DMEM), до чашки для інактивації трипсину. Клітинну суспензію центрифугували при 350 x g при кімнатній температурі протягом 3 хв. Супернатант аспірували і клітинний осад ресуспендували в TH-збідненому DMEM. Щільність клітин визначали кількісно за допомогою аналізатора життєздатності клітин Vi-CELL XR (Beckman Coulter) і клітини висівали в 96-лункові планшети Collagen I (356407, Corning) при 50 000 клітин/лунку в 150 мкл TH-збіднене DMEM; зовнішні лунки по периметру не використовувалися, щоб уникнути ефекту країв. Після 24-годинної інкубації середовище замінювали на середовище для обробки. Усі сполуки послідовно розбавляли в DMSO і кінцеві концентрації досягалися розведенням у TH-збідненому DMEM (0,1 % DMSO). Клітини інкубували в середовищі для обробки протягом 24 годин. Обробку проводили в біологічних дублікатах.

Лізис клітин і RT-qPCR

Через 24 год. в середовищі для обробки клітини лізували безпосередньо на культуральних планшетах і одержували cDNA за допомогою набору TaqMan™ Fast Advanced Cells-to-CT™ (A35374, Invitrogen) відповідно до протоколу виробника. RT-qPCR для CPT1A (Hs00912671_m1) і двох господарських генів, ACTB (Hs01060665_g1) і TFG (Hs02832013_g1), проводили за допомогою TaqMan™ Fast Advanced Master Mix. Реакції RT-qPCR проводили на qTOWER³ 84 G (Analytik Jena) у технічних дублікатах.

Аналіз даних

Значення ΔRn одержували з програмного забезпечення qPCRsoft384 1.0 і експресію гена CPT1A кількісно визначали за допомогою методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Криві "доза-відповідь" були створені за допомогою GraphPad Prism 8 з використанням логістичного рівняння з чотирма параметрами без верхнього обмеження з одержанням EC_{50} та E_{max}.

Сполуки формули (I) активні як THE-бета-агоністи, як показано в таблиці 3, де: для аналізу 1: "A" вказує на EC_{50} < 50 нМ, "B" вказує на EC_{50} ≥50 нМ і < 250 нМ, "C" вказує на EC_{50} ≥ 250 нМ і < 1000 нМ, "D" вказує на EC_{50} ≥ 1000 нМ і < 25000 нМ, і "E" вказує на EC_{50} > 25000 нМ. Для аналізу 2 "A" вказує на EC_{50} < 50 нМ, "B" вказує на EC_{50} ≥ 50 нМ і < 250 нМ, "C" вказує на EC_{50} ≥ 250 нМ і < 1000 нМ, "D" вказує на EC_{50} ≥ 1000 нМ і < 10000 нМ, і "E" вказує на EC_{50} > 10000 нМ.

Таблиця 3

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	D
5	A	C
6	E	
7	E	
8	E	
9	D	
10	B	B
11	A	B
12	C	D
13	E	E
14	E	
15	E	E
16	B	B
17	A	D
18	A	D
19	A	D
20	E	E
21	B	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	B	C
29	C	C
30	E	
31	A	C
32	A	B
33	C	
34	D	
35	D	D
35-A	B	E
36	A	A
37	B	B
38	C	C
39-A	A	B
39-B	A	A
40-A	C	D
40	A	B
41	A	A
42	A	B
43	A	
44	B	E
45	A	B
46	A	D
47	A	D
48	A	B
49	A	C
50	A	B

Таблиця 3

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
51	D	E
52	B	E
53	A	C
54	A	A
55	A	A
56	A	B
57	A	B
58	A	B
59	D	D
60	C	D
60-A	A	C
61	A	B
61-A	A	A
61-B	B	C
62	D	E
63	B	B
63-A	E	E
64	A	B
65	A	B
66	B	D
67	B	B
67-A	A	
68	A	A
68-A	E	
69	B	B
69-A	E	
70	A	A
70-A	E	
71	A	A
71-A	E	
72	B	B
72-A	A	B
73	B	B
74	D	E
75	A	A
75A	A	
76	D	C
77	B	B
78	C	
79	D	E
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	
86-A	B	B
86-B	B	C
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	D	E
89	A	
90	A	E
91	A	B

Таблиця 3

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
91-A	A	B
92	B	B
92-A	A	C
93	B	C
94	B	B
95	B	B
96	A	A
97	C	D
98	B	B
99	B	E
100	B	B
101	B	B
102	D	D
103	D	D
104	C	D
105	D	
106	C	D
107	A	B
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	B	B
113	B	C
114	B	C
115	B	C
116	B	B
117	B	E
118	A	A
119	D	E
120	A	B
121	B	B
122	D	
123	E	
124	D	E
125	D	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	C	E
130	E	
131	D	
132	E	
133	C	
134	A	C
135	E	
136	D	
137	D	
138	E	
139	B	A
140	E	
141	D	
142	E	
143	A	A

Таблиця 3

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
144	B	C
145	A	D
146	A	A
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	
154	B	E
155	B	C
156	A	B
157	A	A
158	A	B
159	B	B
160	D	E
161	C	D
162	A	
163	E	
164	A	
165	A	
166	B	
167	B	
168	A	
169	A	
170	B	

Сполуки формули (I) можуть мати активність в якості агоністів THR-альфа, як показано в таблиці 4, де: для аналізу 1: "A" вказує на EC_{50} < 50 нМ, "B" вказує на EC_{50} ≥ 50 нМ і < 250 нМ, "C" вказує на EC_{50} ≥ 250 нМ і < 1000 нМ, "D" вказує на EC_{50} ≥ 1000 нМ і < 25000 нМ, і "E" вказує на EC_{50} ≥ 25000 нМ. Для аналізу 2 "A" вказує на EC_{50} < 50 нМ, "B" вказує на EC_{50} ≥ 50 нМ і < 250 нМ, "C" вказує на EC_{50} ≥ 250 нМ і < 1000 нМ, "D" вказує на EC_{50} ≥ 1000 нМ і < 10 000 нМ, і "E" вказує на EC_{50} > 10000 нМ.

Таблиця 4

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
1	A	C
2	A	C
3	E	C
4	E	E
5	E	D
6	E	
7	E	
8	D	
9	E	
10	C	B
11	B	C
12	D	D
13	C	D
14	E	
15	E	E

Таблиця 4

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
16	C	C
17	E	E
18	E	D
19	E	D
20	E	E
21	E	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	C	D
29	D	C
30	E	
31	A	D
32	A	B
33	C	
34	E	
35	D	D
35-A	C	B
36	B	A
37	C	B
38	D	E
39-A	C	B
39-B	B	A
40-A	C	D
40	B	C
41	A	A
42	C	C
43	A	A
44	E	E
45	A	C
46	E	E
47	A	D
48	A	C
49	A	C
50	A	C
51	E	E
52	D	E
53	C	D
54	A	A
55	A	B
56	C	B
57	A	C
58	C	C
59	D	E
60	D	D
60-A	B	C
61	C	C
61-A	B	B
61-B	D	C
62	D	E
63	C	C

Таблиця 4

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
63-A	E	E
64	C	C
65	C	D
66	C	D
67	D	E
67-A	E	D
68	B	B
68-A	E	
69	C	B
69-A	E	
70	B	B
70-A	E	
71	B	B
71-A	E	
72	E	E
72-A	B	E
73	C	C
74	D	E
75	B	C
75-A	B	E
76	E	E
77	C	C
78	D	
79	D	D
80	B	B
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	A
86-A	C	C
86-B	D	D
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	E	E
89	C	D
90	B	E
91	D	E
91-A	D	E
92	D	E
92-A	D	E
93	C	D
94	C	D
95	C	C
96	B	B
97	D	E
98	E	E
99	E	E
100	E	E
101	C	B
102	D	E
103	E	E
104	D	E
105	D	

Таблиця 4

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
106	D	D
107	D	C
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	C	D
113	C	E
114	E	E
115	E	E
116	E	E
117	E	E
118	B	B
119	E	E
120	E	E
121	C	E
122	D	
123	E	
124	D	E
125	E	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	E	E
130	D	
131	D	
132	E	
133	E	
134	C	E
135	E	
136	D	
137	E	
138	E	
139	B	B
140	E	
141	E	
142	E	
143	A	A
144	C	D
145	A	D
146	B	B
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	
154	E	
155	E	E
156	B	D
157	C	B
158	C	D
159	C	D

Таблиця 4

Номер сполуки	Категорія активності	
	Аналіз 1	Аналіз 2
160	D	E
161	C	E
162	B	
163	E	
164	B	C
165	C	
166	E	
167	D	
168	B	
169	C	
170	E	

Сполуки формули (I) мають активність в якості агоністів THR-альфа/бета, як показано в таблиці 5, де: для аналізів 1 і 2: "C" вказує на E_{max} < 50 %, "B" вказує на E_{max} ≥ 50 %, і < 75 %, "A" вказує на E_{max} ≥ 75 %.

Таблиця 5

Номер сполуки	Категорія активності			
	Аналіз 1		Аналіз 2	
	THRα	THRβ	THRα	THRβ
1	C	B	A	A
2	C	A	A	A
3	C	B	A	A
4	C	C	B	A
5	C	C	B	A
6	C	C		
7	C	C		
8	C	C		
9	C	C		
10	B	B	A	A
11	C	C	A	A
12	B	A	A	A
13	C	C	A	A
14	C	C		
15	C	C	C	C
16	C	B	A	A
17	C	C	C	A
18	C	C	B	A
19	C	C	C	A
20	C	C	C	C
21	C	C	C	C
22	C	C		
23	C	C		
24	C	C		
25	B	B		
26	C	C		
27	C	C		
28	B	C	B	A
29	B	B	A	A
30	A	B		
31	C	B	A	A
32	B	A	A	A
33	C	A		

Таблиця 5

Номер сполуки	Категорія активності			
	Аналіз 1		Аналіз 2	
	THRα	THRβ	THRα	THRβ
34	C	C		
35	B	B	C	B
35-A	B	C	C	A
36	B	B	C	B
37	B	B	B	A
38	A	B	C	A
39-A	B	C	A	A
39-B	B	B	A	A
40-A	C	C	C	A
40	B	B	A	A
41	B	B	B	A
42	C	B	A	A
43	A	A	A	A
44	C	C	C	C
45	C	C	A	A
46	C	C	C	B
47	C	C	A	A
48	B	B	A	A
49	C	C	C	A
50	B	B	A	A
51	A	C	C	C
52	C	C	B	A
53	C	B	A	A
54	C	B	B	A
55	B	B	A	A
56	C	C	B	A
57	C	C	A	A
58	C	C	B	A
59	C	C	B	A
60	C	C	A	A
60-A	C	C	C	B
61	B	C	A	A
61-A	B	B	B	A
61-B	C	C	C	A
62	C	C	B	A
63	C	C	B	A
63-A	C	C	C	C
64	C	C	C	B
65	C	C	C	A
66	C	B	B	A
67	C	C	C	B
67-A	C	C	C	C
68	C	B	B	A
68-A	C	C		
69	C	C	B	B
69-A	C	C		
70	C	C	B	A
70-A	C	C		
71	C	C	B	A
71-A	C	C		
72	C	C	C	B
72-A	C	C	C	B
73	B	C	A	A

Таблиця 5

Номер сполуки	Категорія активності			
	Аналіз 1		Аналіз 2	
	THRα	THRβ	THRα	THRβ
74	C	B	C	C
75	A	A	A	A
75-A	C	B	C	B
76	C	C	C	B
77	B	C	A	A
78	C	C		
79	C	B	B	A
80	B	B	A	A
81	B	B	A	A
82	A	A	A	A
83	B	B	A	B
84	B	C	A	A
85	C	C	B	A
86-A	C	C	B	A
86-B	C	C	C	A
87-A	C	C	C	C
87-B	C	C		
88-A	C	C	A	C
89	C	C	C	B
90	C	C	C	B
91	B	C	C	B
91-A	C	C	C	B
92	C	C	C	C
92-A	B	C	C	C
93	C	C	C	B
94	C	C	C	B
95	C	C	C	A
96	C	C	B	A
97	C	C	C	C
98	C	C	C	C
99	A	C	C	C
100	C	C	C	C
101	C	C	C	B
102	C	C	C	C
103	C	C	C	C
104	B	C	C	B
105	C	C		
106	C	C	C	B
107	C	C	C	B
108	C	C		
109	C	C		
110	C	C		
111	C	C		
112	C	C	C	C
113	C	C	C	C
114	C	C	C	C
115	C	C	C	C
116	C	C	C	C
117	C	C	C	C
118	C	B	B	B
119	C	C	C	C
120	C	C	C	B
121	C	C	C	B

Таблиця 5

Номер сполуки	Категорія активності			
	Аналіз 1		Аналіз 2	
	THRα	THRβ	THRα	THRβ
122	C	C		
123	C	C		
124	C	C	C	C
125	C	C		
126	C	C		
127	C	C		
128	C	C	C	C
129	C	C	C	C
130	C	C		
131	C	C		
132	C	C		
133	C	C		
134	C	C	C	B
135	C	C		
136	C	C		
137	C	C		
138	C	C		
139	C	C	C	B
140	C	C		
141	C	C		
142	C	C		
143	A	B	A	A
144	C	C	B	B
145	B	C	B	B
146	C	C	C	B
147	C	B	A	A
148	B	C	C	B
149	C	C	A	A
150	C	C	B	B
151	A	B	B	B
152	B	C	B	B
153	C	C		
154	C	C		C
155	C	C	C	C
156	C	C	C	B
157	B	A	B	A
158	C	C	C	B
159	C	C	C	B
160	C	C	C	C
161	C	C	C	C
162	C	B		
163	C	C		
164	C	C	B	A
165	C	C		
166	C	C		
167	C	C		
168	B	C		
169	C	C		
170	C	C		

Сполуки формули (I) мають активність в якості агоністів THE, як показано в Таблиці 6, де: для аналізу 3 в EC_{50} колонка: "A" вказує на EC_{50} < 100 нМ, "B" вказує на EC_{50} ≥100 нМ і < 1000

нМ, "C" вказує на EC_{50} ≥ 1000 нМ. У колонці E_{max} "C" вказує на E_{max}< 50 %, "B" вказує на E_{max} ≥ 50 %, і < 75 %, "A" вказує на E_{max} ≥ 75 %.

Таблиця 6

Сполука	Категорія активності	
	Аналіз 3	
	EC_{50}	E_{max}
Контроль (T3)	A	A
1	B	A
10	A	B
11	A	A
13	C	A
16	B	C
18	C	A
31	B	A
39-A	A	B
39-B	A	A
40	A	A
42	A	B
43	A	A
52	C	A
54	A	A
55	A	A
61-A	A	B
61-B	C	A
67	C	A
67-A	B	C
70	A	B
72	B	A
72-A	B	A
75-A	C	A
83	A	A
86-A	A	B
89	B	A
90	C	B
93	A	B
94	B	B
101	A	C
112	B	A
114	B	B
115	C	A
120	B	A
121	B	B
145	B	A
146	B	A
148	B	A
151	A	A
157	A	A
158	C	C
164	A	B

Приклад 100: Дані рентгенівської дифракції

Хімічні структури сполук 67 і 67-A підтверджено рентгенівською кристалографією, як описано нижче.

Експеримент. Одиночні безбарвні шматки кристалів сполуки 67 перекристалізовані із суміші THF і ацетонітрил шляхом повільного випаровування. Вибирали відповідний кристал розмірами 0,39 × 0,20 × 0,10 мм^3 і закріплювали на нейлоновій петлі з паратоновою олією на

дифрактометрі Bruker APEX-II CCD. Під час збору даних кристал підтримували при стабільній T = 173(2) K. Структура була розв'язана за допомогою програми XT (Sheldrick, 2015) із застосуванням подвійних методів і використанням OLEX2 як графічного інтерфейсу. Модель була уточнена за допомогою ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) використовую мінімізацію методом найменших квадратів повної матриці F2.

Характеристика кристалу. $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O_5$, M_r=622,46, триклінна, P-1 (№ 2), a=8,91530(10) Å, b=10,93240(10) Å, c=16,2174(2) Å, α= 75,7870(10)°, β = 83,5020(10)°, γ = 67,6090(10)°, V=1416,39(3) Å^3, T=173(2) K, Z=2, Z' = 1, μ(CuK$_\alpha$) = 2,518, виміряно відбитків - 22070, унікальних - 5231 (Rint=0,0434) які використовували у всіх розрахунках. Кінцеве wR2 становило 0,1228 (всі дані) і R1 становило 0,0445 (I > 2(I)).

Експеримент. Одиночні безбарвні блокові кристали сполуки 67-A перекристалізовані з THF шляхом повільного випаровування. Вибирали відповідний кристал розмірами 0,14 × 0,07 × 0,04 мм^3 і закріплювали на нейлоновій петлі з паратоновою олією на дифрактометрі Bruker APEX-II CCD. Під час збору даних кристал підтримували при стабільній T = 173(1) K. Структура була розв'язана за допомогою програми ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8) із застосуванням подвійних методів і використанням OLEX2 як графічного інтерфейсу. Модель була уточнена за допомогою ShelXL (Sheldrick, Acta Cryst. A64 2008, 112-122) використовую мінімізацію методом найменших квадратів повної матриці F2.

Характеристика кристалу. $C_{27}H_{22}Cl_2N_6O_5$, M_r=581,40, моноклінна, C2/c (№ 15), a=38,956(17) Å, b=8,001(3) Å, c=23,093(13) Å, β = 125,580(12)°, α = γ = 90°, V=5854(5) Å^3, T=173(1) K, Z=8, Z' = 1, μ(CuK$_\alpha$) = 2,389, виміряно відбитків - 44732, унікальних - 5360 (Rint=0,1596) які використовували у всіх розрахунках. Кінцеве wR2 становило 0,3362 (всі дані) і R1 становило 0,1018 (I > 2(I)).

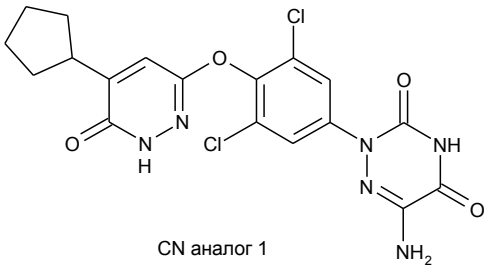
Приклад 101: Порівняння сполук 42, 40, і 10 з аналогами -CN.

Сполуки 42, 40, і 10 мають R_9=NH2. Ці сполуки порівнювали з прямими аналогами де R_9=CN в репортерному аналізі HEK293T THRальфа/бета/RXR.

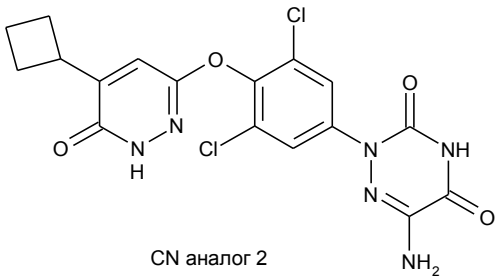
Таблиця 7

Дані репортерного аналізу HEK293T THRальфа/бета/RXR

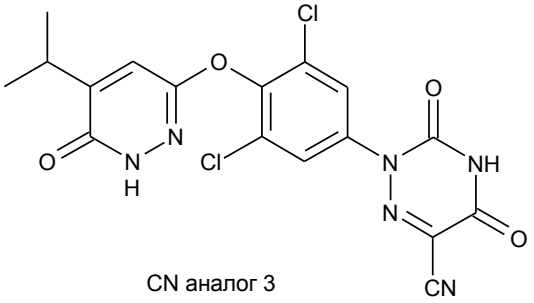
	Сполука 42	CN аналог 1	Сполука 40	CN аналог 2	Сполука 10	CN аналог 3
EC_{50} α (мкМ)	0,834 (87 %)	>10	0,564 (95 %)	9,65 (35 %)	0,191 (79 %)	16,9 (62 %)
EC_{50} β (мкМ)	0,077 (94 %)	>10	0,058 (92 %)	3,78 (81 %)	0,050 (91 %)	2,37 (93 %)
Співвідношення (α/β)	11 (n=5)	--	10 (n=3)	2,5 (n=1)	4 (n=7)	>4 (n=4)



CN аналог 1



CN аналог 2



CN аналог 3

Посилання:

Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M., 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 64(1): 73e84.

Gastroenterology. 2012 Jun;142(7): 1592-609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001. Epub 2012 May 15.

Serfaty, L., Lemoine, M., 2008. Definition i natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH i cirrhosis. Diabetes and Metabolism 34 (6 Pt 2): 634e637.

Hepatology. 2012 Oct; 56(4): 1580-1584. doi: 10.1002/hep.26031.

Dulai, P.S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L.J., Younossi, Z., et al., 2017. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Hepatology 65(5): 1557e1565.

Younossi, Z.M., Loomba, R., Rinella, M.E., Bugianesi, E., Marchesini, G., Neuschwander-Tetri, B.A., et al., 2018. Current and future therapeutic regimens for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Hepatology 68(1): 349e360.

Thyroid. 2002 Jun;12(6): 441-6. Mechanism of thyroid hormone action. Harvey CB, Williams GR.

A.L. Bookout, Y. Jeong, M. Downes, R.T. Yu, R.M. Evans, D.J. Mangelsdorf Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell, 126 (2006), pp. 789-799.

F. Flamant, J.D. Baxter, D. Forrest, S. Refetoff, H.H. Samuels, T.S. Scanlan, B. Vennstrom, J. Samarut International union of pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors. Pharmacol. Rev., 58 (2006), pp. 705-711.

Bioorg Med Chem Lett. 2005 Apr 1;15(7): 1835-40. Novel heterocyclic thyromimetics. Haning H1, Woltering M, Mueller U, Schmidt G, Schmeck C, Voehringer V, Kretschmer A, Pernerstorfer J.

Expert Opin Ther Pat. 2010 Feb;20(2): 213-28. doi: 10.1517/13543770903567069. Thyromimetics: a review of recent reports and patents (2004-2009). Hirano T1, Kagechika H.

Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jul 10;9: 382. doi: 10.3389/fendo.2018.00382. eCollection 2018. Thyroid Hormones, Thyromimetics and Their Metabolites in the Treatment of Liver Disease. Kowalik MA, Columbano A, Perra A.

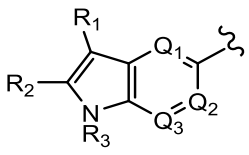
Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Sep 25;104(39): 15490-5. Epub 2007 Sep 18.Targeting thyroid hormone receptor-beta agonists to the liver reduces cholesterol and triglycerides and improves the therapeutic index. Erion MD1, Cable EE, Ito BR, Jiang H, Fujitaki JM, Finn PD, Zhang BH, Hou J, Boyer SH, van Poelje PD, Linemeyer DL.

Варіант реалізації 1. Сполука формули I:

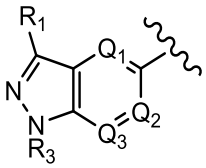
(I) TL-L_a-CE-HD

або її фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма, амід або естер, де:

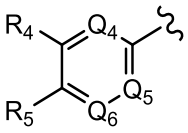
i) TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId:



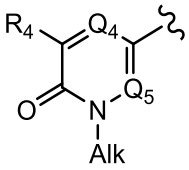
(IIa)



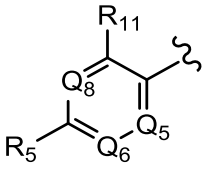
(IIb)



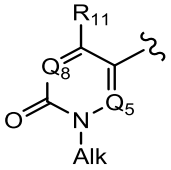
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, і Q_8, незалежно являє собою нітроген або -CR_b-, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -

CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою гідроген, галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген або нижчий алкіл;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

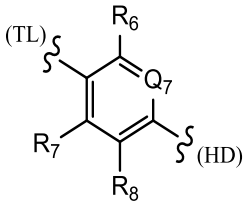
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

або коли Q_6 являє собою нітроген і R_5 являє собою гідрокси, тоді таутомер фрагменту формули III; і

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл;

ii) CE є фрагментом формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

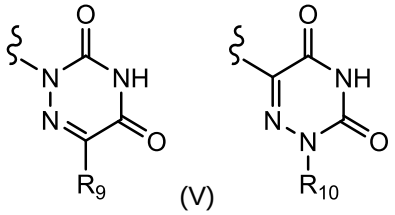
необов'язково R_7 і R_8, взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4, 5- або 6-членне карбоциклічне, гетероциклічне, арильне, або гетероарильне кільце

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

R_9 вибирають з гідрогену, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$, або $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

кожний q незалежно вибирають з 0, 1, або 2; і

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

R_{10} являє собою гідроген, $-C(R_e)_3$, де кожен R_e незалежно являє собою гідроген, галоген, або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

R_{11} являє собою арильну групу, переважно заміщену нижчим алкілом, галогеном, циклоалкілом; або біциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця; або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, що містить або ароматичні, або насичені кільця

iv) L_a незалежно являє собою зв'язок; $-(C(R_a)_2)_n-$; оксиген; сульфур; $-NR_a-$; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

Варіант реалізації 2. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_1 являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, і необов'язково заміщену С-карбокси групу.

Варіант реалізації 3. Сполука за варіантом реалізації 2, де алкіл вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 4. Сполука за варіантом реалізації 3, де принаймні один атом карбону з перерахованих алкільних фрагментів є перфлуорованим.

Варіант реалізації 5. Сполука за варіантом реалізації 3, де алкіл заміщений циклоалкілом або арилом.

Варіант реалізації 6. Сполука за варіантом реалізації 5, де циклоалкіл вибирають з групи, що складається з циклопропілу, циклопентилу, і циклогексилу.

Варіант реалізації 7. Сполука за варіантом реалізації 5, де арил являє собою необов'язково заміщений феніл.

Варіант реалізації 8. Сполука за варіантом реалізації 2, де карбоциклічна група являє собою циклогексан або циклопентан.

Варіант реалізації 9. Сполука за варіантом реалізації 2, де арильна група являє собою феніл.

Варіант реалізації 10. Сполука за варіантом реалізації 2, де С-карбокси група являє собою фрагмент формули -C(=O)-O-R, де R вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 11. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_2 вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 12. Сполука за варіантом реалізації 1, де Q_1, Q_2, Q_3, і Q_4 являють собою $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 13. Сполука за варіантом реалізації 1, де кожен з Q_5 і Q_6 незалежно являє собою нітроген або -NH.

Варіант реалізації 14. Сполука за варіантом реалізації 13, де Q_5 являє собою нітроген і Q_6 являє собою -NH.

Варіант реалізації 15. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_4 вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 16. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_5 являє собою гідрокси.

Варіант реалізації 17. Сполука за варіантом реалізації 1, де кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор, бром і йод.

Варіант реалізації 18. Сполука за варіантом реалізації 17, де кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою -CN, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений нижчий алкокси, де нижчий алкіл і алкільну групу нижчого алкокси кожен незалежно вибирають з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, втор-бутилу і трет-бутилу.

Варіант реалізації 19. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_6 і R_7 однакові.

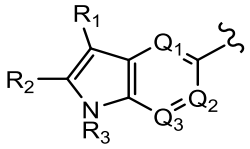
Варіант реалізації 20. Сполука за варіантом реалізації 1, де кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою хлор або метил.

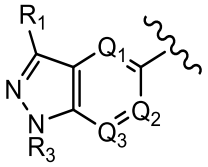
Варіант реалізації 21. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_8 являє собою гідроген.

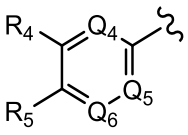
Варіант реалізації 22. Сполука за варіантом реалізації 1, де R_c являє собою гідроген або метил.

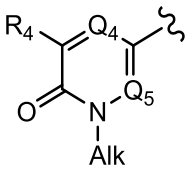
Варіант реалізації 23. Сполука за варіантом реалізації 1, де:

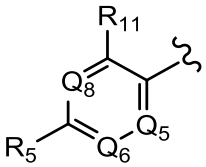
TL являє собою фрагмент формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, або IIId;

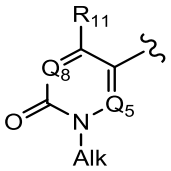

(IIa)


(IIb)


(IIIa)


(IIIb)


(IIIc)


(IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6 і Q_8, незалежно являє собою нітроген або -CR_b-, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген;

R_4 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, алкіламін, алканоїламін, або алкілсульфоніламін;

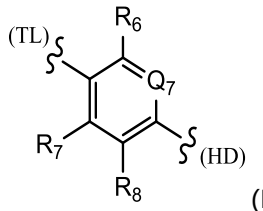
або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють п'яти- або шести-членну необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

або R_4 і R_5 взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіроциклічне кільце або від семи- до одинадцяти-членне необов'язково заміщене спіро-гетероциклічне кільце;

або коли Q_6 являє собою нітроген і R_5 являє собою гідрокси, тоді таутомер фрагменту формули III; і

Alk являє собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл;

CE являє собою фрагмент формули IV


(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

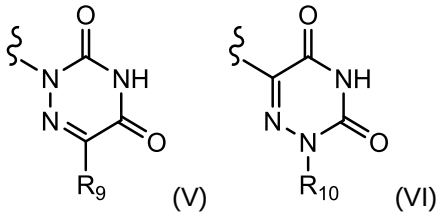
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

Q_7 являє собою нітроген або $-CR_c-$, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V або VI:



(V) (VI)

де:

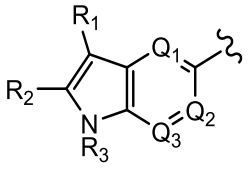
R_9 вибирають з $-NH_2$, -CN, $-CH_2-S-CH_3$, або $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$;

R_{10} являє собою $-CH_3$; і

L_a являє собою оксиген або $-CH_2-$.

Варіант реалізації 24. Сполука за варіантом реалізації 1, де:

TL являє собою фрагмент формули II:



(II)

де:

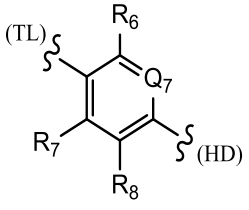
кожен з Q_1, Q_2, і Q_3 незалежно являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

R_1 являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену карбоциклічну алкільну групу, необов'язково заміщену аралкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену С-карбокси або О-карбокси групу, -CN, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або необов'язково заміщену карбамоїлалкільну групу, де нітроген карбамоїльної або карбамоїлалкільної групи необов'язково являє собою гетероатом у кільцевій структурі;

R_2 являє собою галоген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, або -CN;

R_3 являє собою гідроген;

CE являє собою фрагмент формули IV



(IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену, -CN, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або циклопропілу;

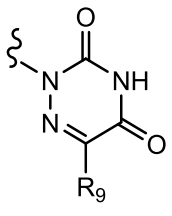
R_8 вибирають з гідрогену, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкокси, ціано, або галогену;

Q_7 являє собою нітроген або -CR_c-, де R_c являє собою гідроген, галоген, або нижчий алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули IV приєднаний до -HD;

HD являє собою фрагмент формули V:

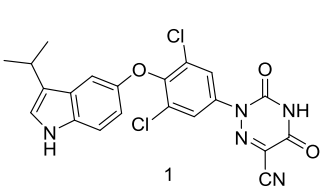


(V)

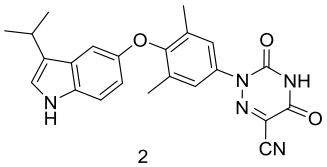
де R_9 являє собою гідроген, -CN, -$C(R_d)_2$-S-R_d, -$C(R_d)_2$-$S(=O)_2R_d$, або -C≡C-R_d, де кожен R_d незалежно являє собою гідроген або нижчий алкіл; і

L_a являє собою оксиген або -CH_2-.

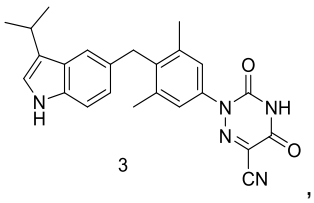
Варіант реалізації 25. Сполука вибрана з групи, що складається з:



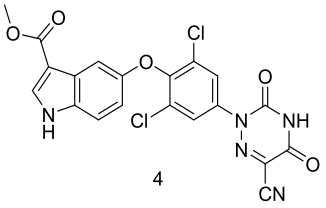
1,



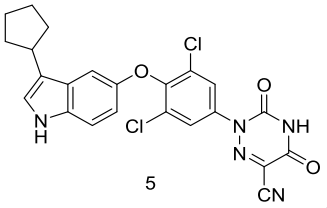
2,



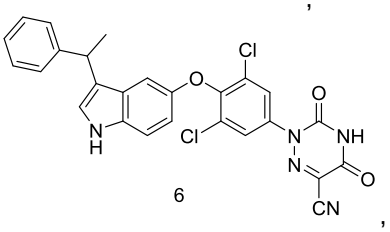
3,



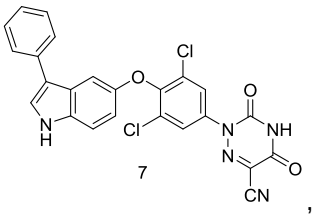
4,



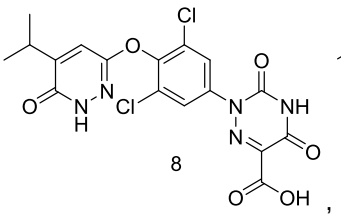
5,



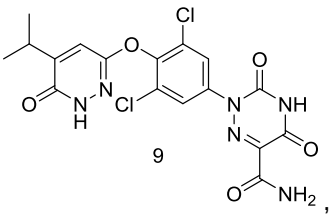
6,



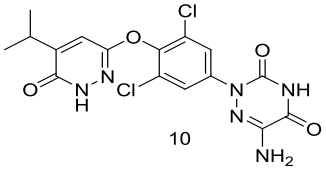
7,



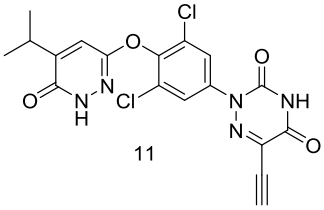
8,



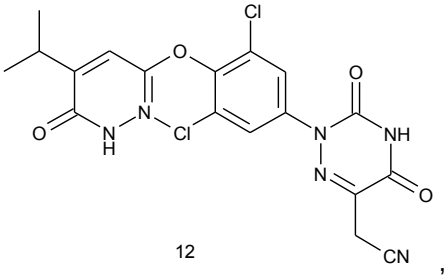
9,



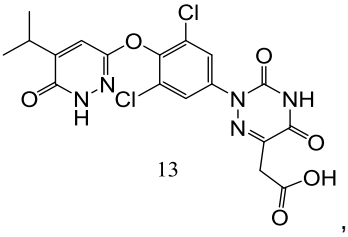
10,



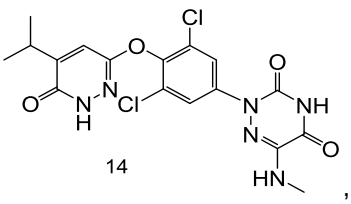
11,



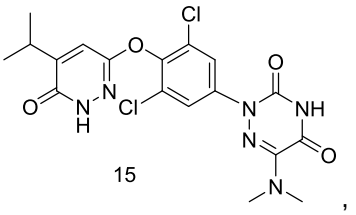
12,



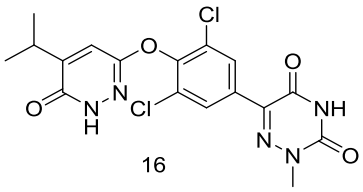
13,

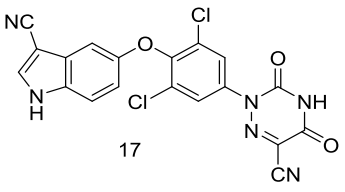


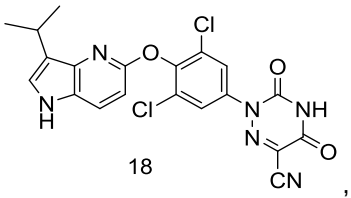
14,

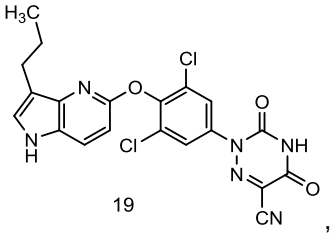


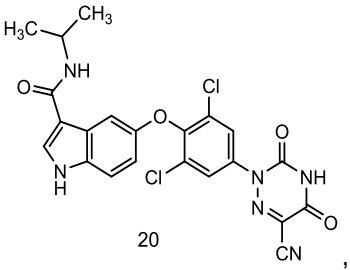
15,

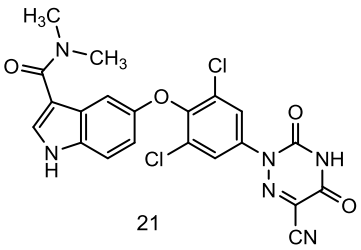

16 ,

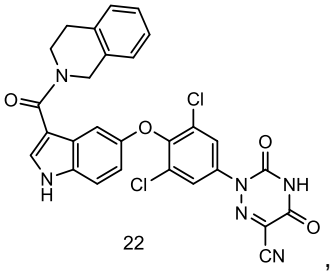

17 ,

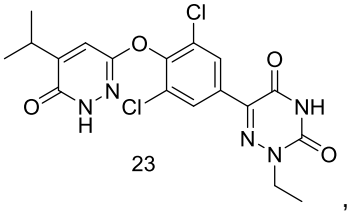

18 ,

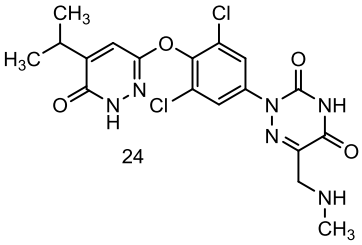

19 ,

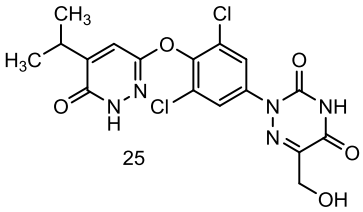

20 ,

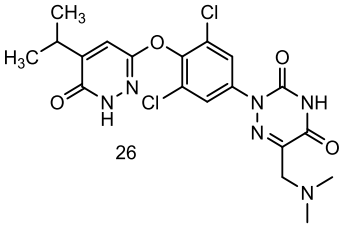

21 ,

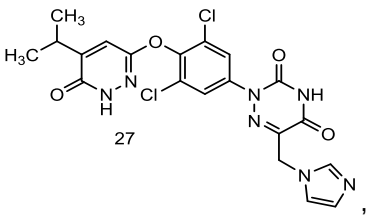

22 ,

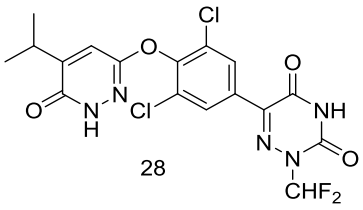

23 ,

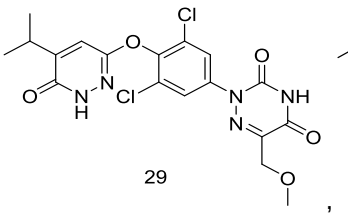

24 ,

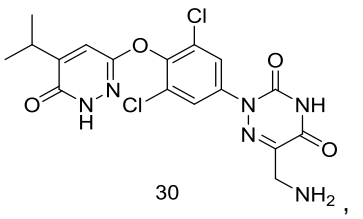

25 ,

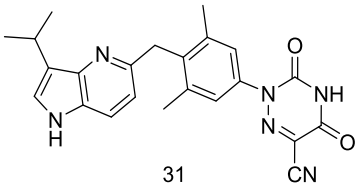

26 ,

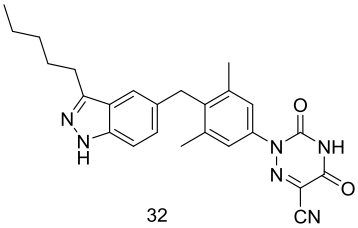

27 ,

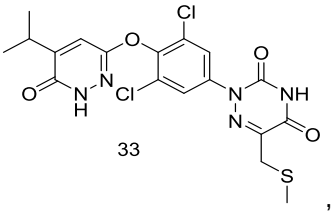

28 ,

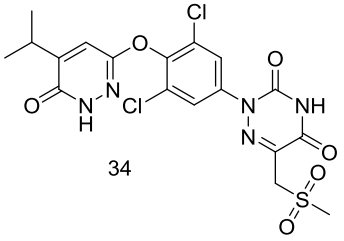

29 ,

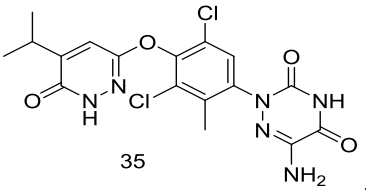

30 ,

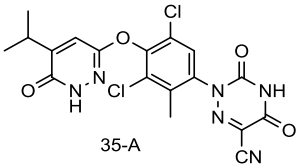

31 ,

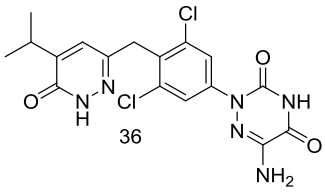

32 ,

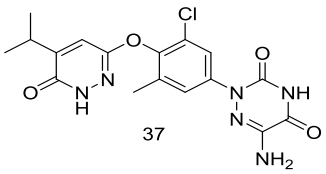

33 ,

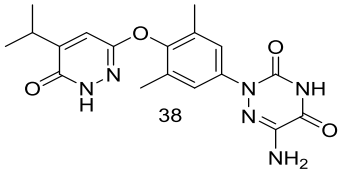

34 ,

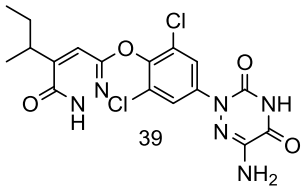

35 ,

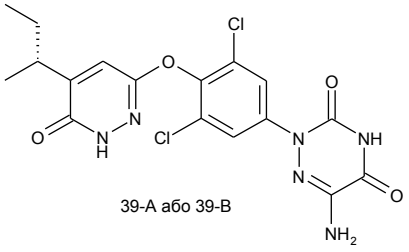

35-A ,

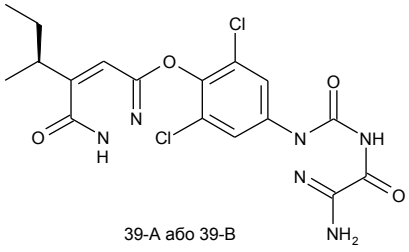

36,

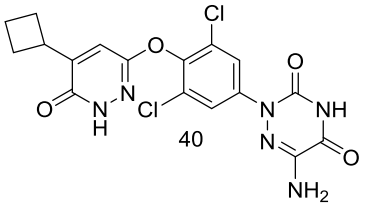

37,

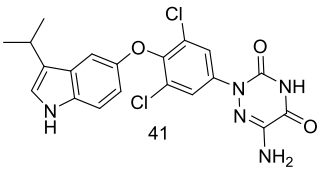

38,

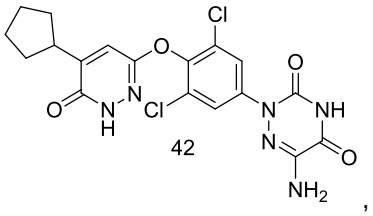

39,

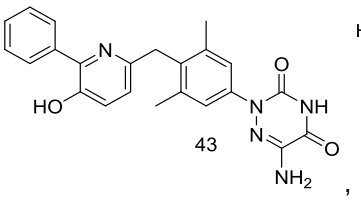

39-A або 39-B,

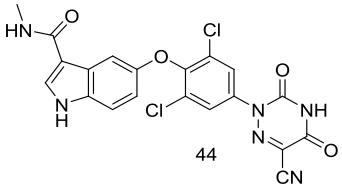

39-A або 39-B,

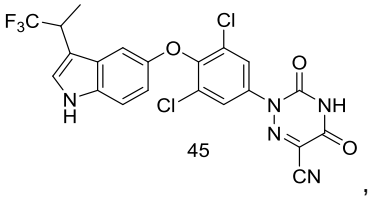

40,

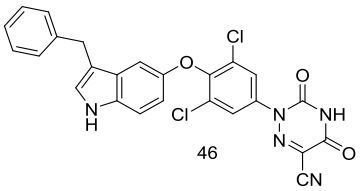

41,

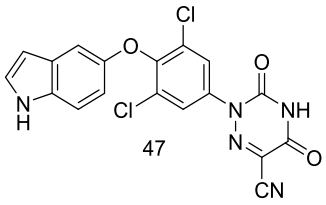

42,

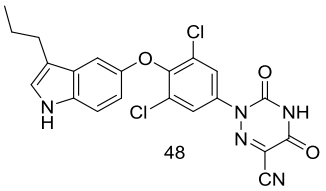

43,

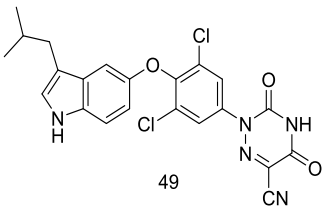

44,

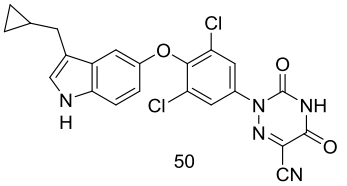

45,

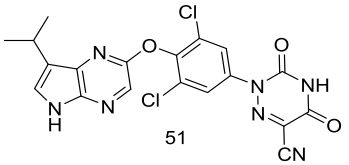

46,

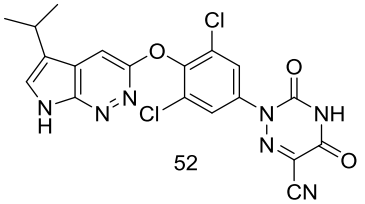

47,

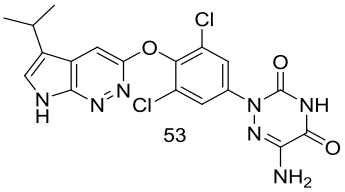

48,

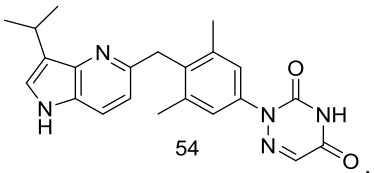

49,

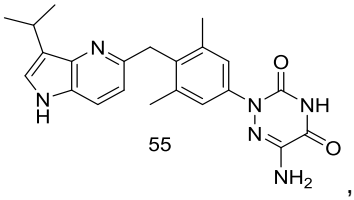

50,

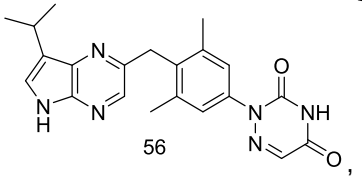

51,

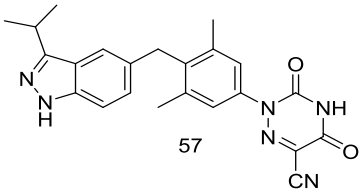

52,

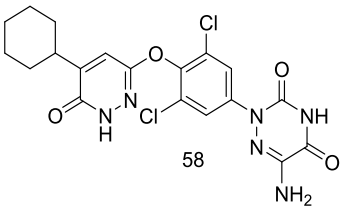

53,

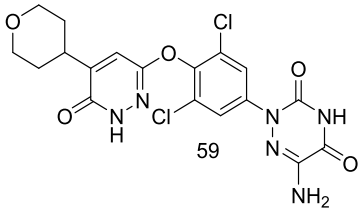

54,

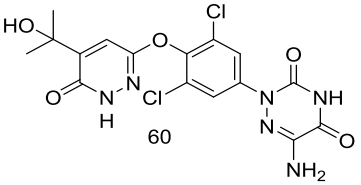

55,

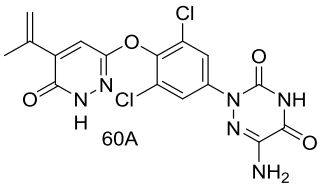

56,

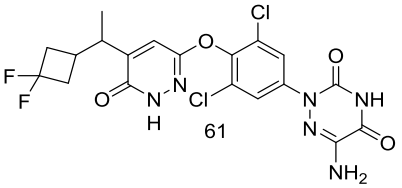

57,

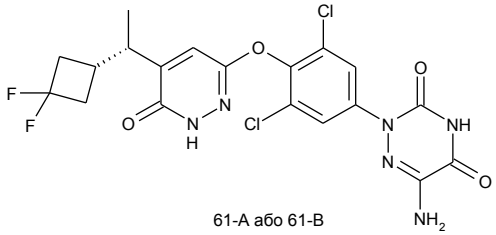

58

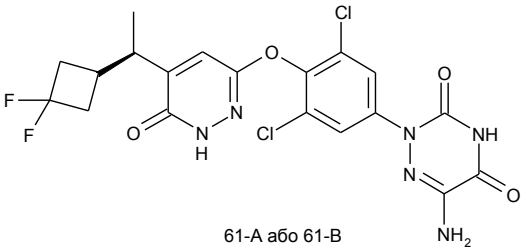

59

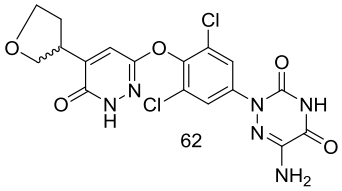

60

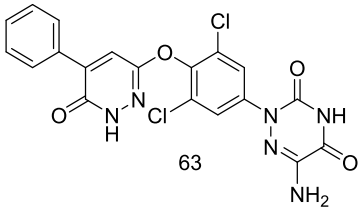

60A

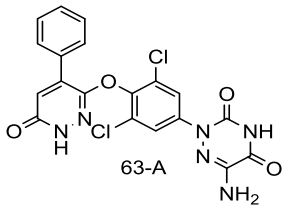

61

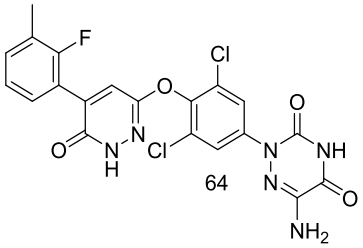

61-A або 61-B

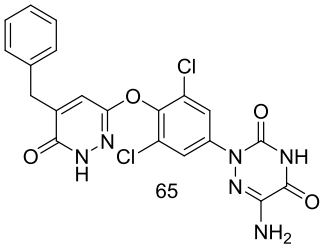

61-A або 61-B

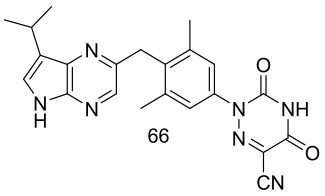

62

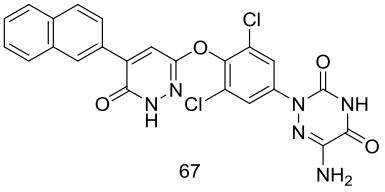

63

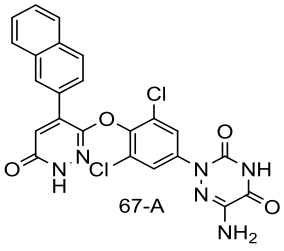

63-A

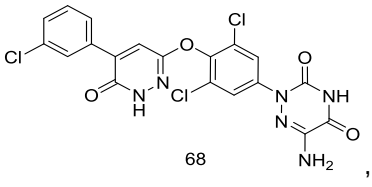

64

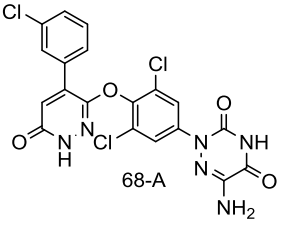

65

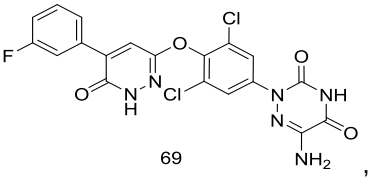

66

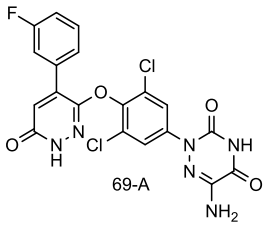

67

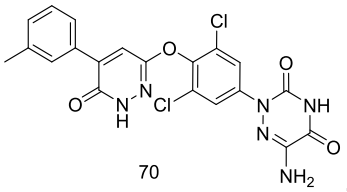

67-A

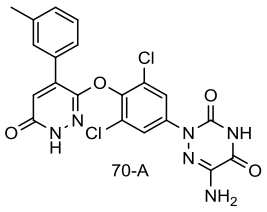

68

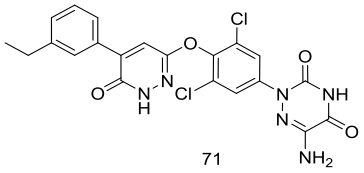

68-A

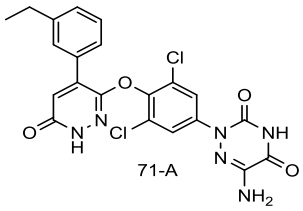

69

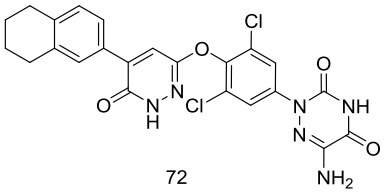

69-A ,

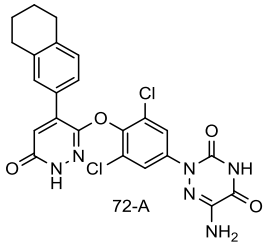

70 ,

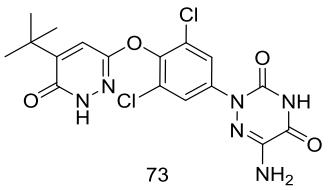

70-A ,

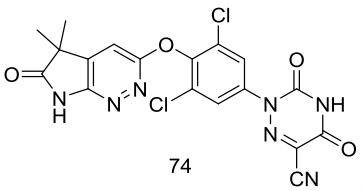

71 ,

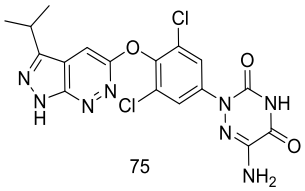

71-A ,

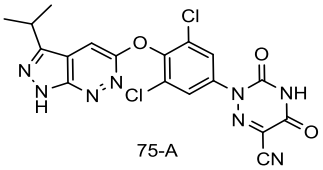

72 ,

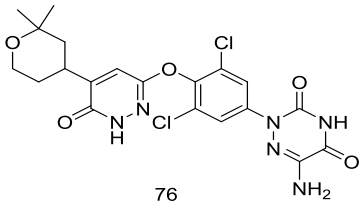

72-A ,

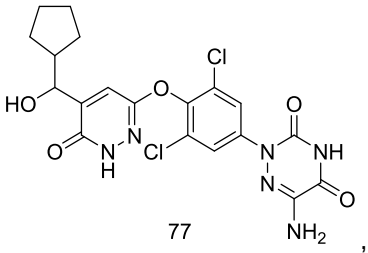

73 ,

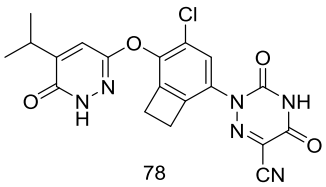

74 ,

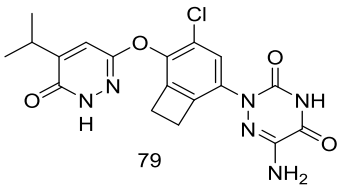

75 ,

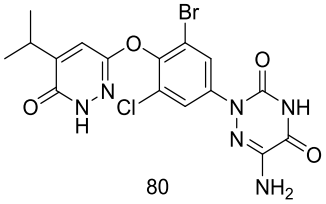

75-A ,

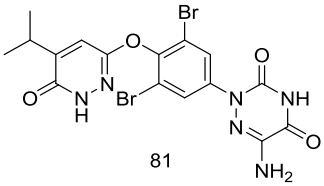

76 ,

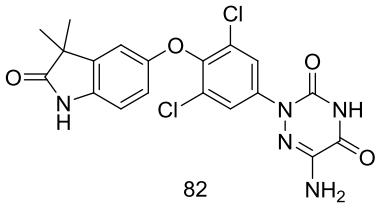

77 ,

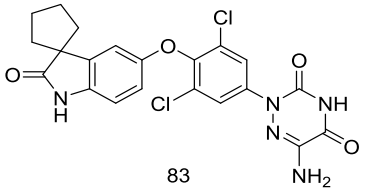

78 ,

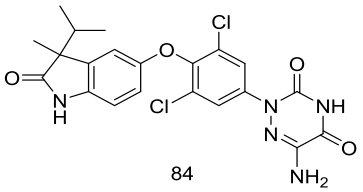

79 ,

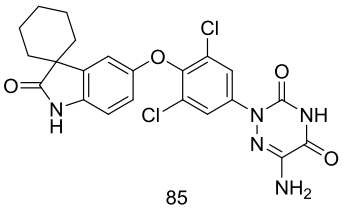

80 ,

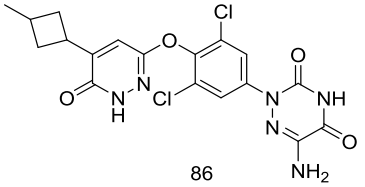

81 ,

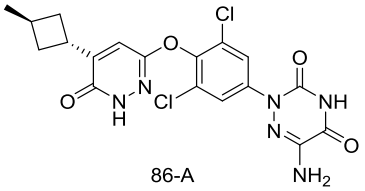

82 ,

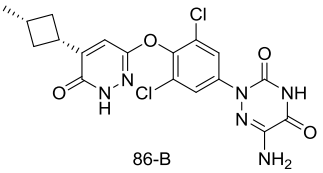

83 ,

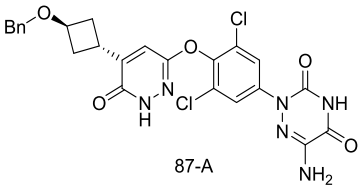

84 ,

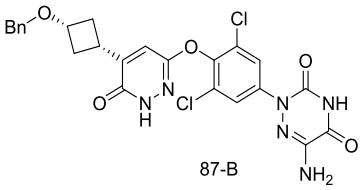

85 ,

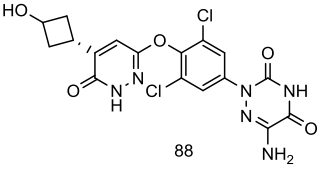

86 ,

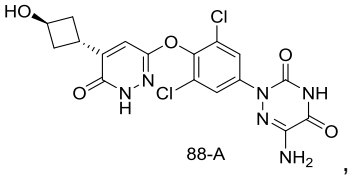

86-A ,

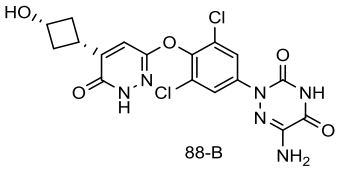

86-B ,

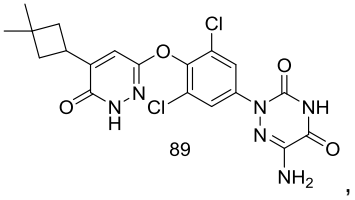

87-A

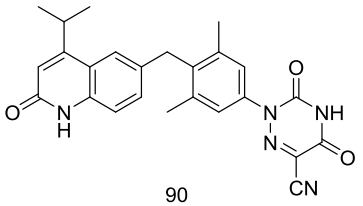

87-B

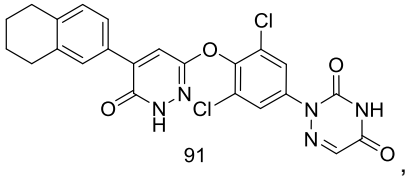

88


88-A

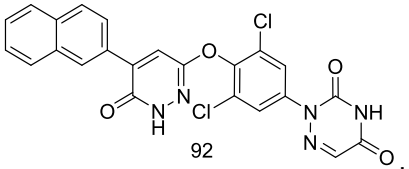

88-B


89


90


91

і


92

Варіант реалізації 26. Спосіб лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормону щитовидної залози у пацієнта, який включає стадії:

виявлення пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормону щитовидної залози, і введення пацієнту, або контакт пацієнта зі сполукою за варіантом реалізації 1.

Варіант реалізації 27. Спосіб за варіантом реалізації 26, де розлад рецептора гормону щитовидної залози вибирають з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

Варіант реалізації 28. Спосіб селективного модулювання активності бета-рецептора гормону щитовидної залози (THR-β), що включає контактування сполуки за варіантом реалізації 1 з рецептором гормону щитовидної залози.

Варіант реалізації 29. Спосіб за варіантом реалізації 28, де контактування відбувається in vitro або ex vivo.

Варіант реалізації 30. Спосіб за варіантом реалізації 28, де контактування відбувається in vivo.

Незважаючи на те, що були проілюстровані та описані деякі варіанти реалізації, слід розуміти, що в них можуть бути внесені зміни та модифікації відповідно до звичайних навичок у даній галузі техніки без відхилення від технології в її ширших аспектах, як визначено в наступній формулі винаходу.

Варіанти реалізації, ілюстративно описані в даному документі, можуть відповідним чином застосовуватися на практиці за відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, конкретно не описаних в даному документі. Таким чином, наприклад, терміни "містить", "включає", "складається" тощо слід читати розширено та без обмежень. Крім того, терміни і вирази, що використовуються в даному документі, використовувалися як терміни опису, а не обмеження, і при використанні таких термінів і виразів немає наміру виключати будь-які еквіваленти показаних і описаних ознак або їх частин, але визнано, що в рамках заявленої технології можливі різні модифікації. Крім того, фраза "складається по суті з" буде розумітися як така, що включає елементи, які конкретно перераховуються, і ті додаткові елементи, які істотно не впливають на основні і нові характеристики заявленої технології. Фраза "складається з" виключає будь-який не вказаний елемент.

Даний опис не обмежується конкретними варіантами реалізації, описаними в цій заявці. Багато модифікацій і варіацій можуть бути зроблені без відступу від суті та обсягу, як буде очевидно фахівцям в даній галузі техніки. Функціонально еквівалентні способи та композиції в

обсязі опису, на додаток до перерахованих тут, будуть очевидні фахівцям у даній галузі техніки з попередніх описів. Такі модифікації та варіації підпадають під обсяг доданої формули винаходу. Даний опис має бути обмежене лише умовами формули винаходу, що додається, разом з повним обсягом еквівалентів, на які має право така формули винаходу. Слід розуміти, що даний опис не обмежується конкретними способами, реагентами, сполуками або композиціями, які, звичайно, можуть змінюватися. Також слід розуміти, що термінологія, використана в даному документі, призначена лише для опису конкретних варіантів реалізації, і не призначена для обмеження.

Крім того, якщо ознаки або аспекти опису описуються в термінах груп Маркуша, спеціалісти в даній області техніки зрозуміють, що опис також описується в термінах будь-якого окремого члена або підгрупи членів групи Маркуша.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, для будь-яких цілей, зокрема з точки зору надання письмового опису, усі діапазони, описані в даному документі, також охоплюють будь-які та всі можливі піддіапазони та їх комбінації. Будь-який перерахований діапазон можна легко розпізнати як такий, що достатньо описує та дозволяє розбити той самий діапазон принаймні на рівні половини, третини, чверті, п'яті, десяті тощо. Як не обмежуючий приклад, кожен діапазон, обговорений в даному документі, можна легко розбити на нижню третину, середню третину та верхню третину тощо. Як буде також зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, усі терміни, такі як "до", "принаймні", "більше ніж", "менше ніж" і подібні, включають вказане число та посилаються на діапазони, які згодом можуть бути розбиті на піддіапазони, як обговорювалося вище. Нарешті, як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, діапазон включає кожного окремого члена.

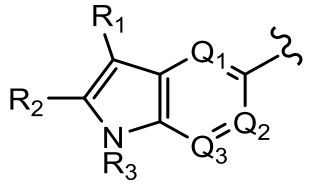
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

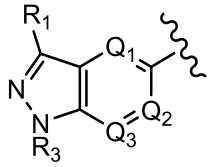
1. Сполука формули (I'):

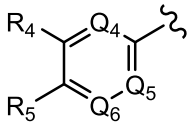
$TL\text{-}L_a\text{-}CE\text{-}HD$, (I')

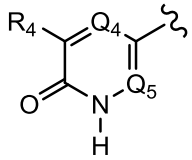
або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

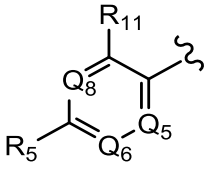
i) TL являє собою фрагмент формул (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) або (IIId):

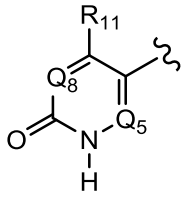

, (IIa)


, (IIb)


, (IIIa)


, (IIIb)


, (IIIc)


, (IIId)

де:

кожен з Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6 і Q_8, незалежно, являє собою нітроген або $-CR_b-$, де кожен R_b незалежно являє собою гідроген, галоген або C_1-C_5алкіл;

R_1 являє собою гідроген, -CN, C_1-C_6алкіл, циклопентил, феніл, (циклопропіл)C_1-C_6алкіл, бензил або $-C(O)-R_j$; де R_j являє собою $-NR_mR_n$ або $-OR_m$; R_m являє собою гідроген або C_1-C_6алкіл; R_n являє собою C_1-C_6алкіл; або R_m і R_n, разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін; і R_1 необов'язково заміщений 1-3 R_k, незалежно вибраними з фенілу і C_1-C_6галогеналкілу;

R_2 являє собою гідроген;

R_3 являє собою гідроген або C_1-C_5алкіл;

R_4 являє собою C_1-C_6алкіл, C_2-C_{10}алкеніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, азетидиніл, піридазин-3(2H)-он, феніл, нафтил, піридиніл, цинолініл, ізохінолініл, хінолініл, піразоло[1,5-a]піридиніл, імідазо[1,5-a]піридиніл, бензо[b]тіофеніл, (циклопропіл)C_1-C_6алкільну групу, (циклобутил)C_1-C_6алкільну групу, (циклопентил)C_1-C_6алкільну групу, бензильну групу, (тетрагідрофураніл)C_1-C_6алкільну групу або (тетрагідропіраніл)C_1-C_6алкільну групу; і R_4 необов'язково заміщений 1-5 R_g, незалежно вибраними з групи, що складається з гідрокси, галогену, CN, C_1-C_6алкілу, C_6-C_{10}арилу, C_1-

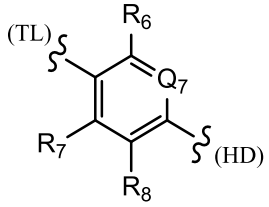
C_6алкокси, C_1-C_6галоалкокси і C_6-C_{10}аралкокси, або два R_g разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне або неароматичне від 3- до 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з оксигену, сульфуру або нітрогену; і

R_5 являє собою гідрокси, NH_2, C_1-C_6алкіламіно, C_1-C_6алканоїламіно або C_1-C_6алкілсульфоніламіно;

або R_4 і R_5, взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить від одного до чотирьох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з оксигену, сульфуру або нітрогену; і де від 3- до 6-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1-5 R_g, незалежно вибраними з групи, що складається з -CN, C_1-C_6алкілу, необов'язково заміщеного фенілом або C_3-C_9циклоалкілом; C_1-C_6галогеналкілу; C_2-C_6алкенілу; C-карбокси; C-амідо; C_3-C_9циклоалкілу; фенілу; аміно; та оксо, і/або необов'язково два R_g разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу; і

R_{11} являє собою феніл, необов'язково заміщений C_1-C_5алкілом, C_1-C_5алкокси, C_1-C_5галоалкокси, галогеном або C_3-C_9циклоалкілом; піридин, необов'язково заміщений C_1-C_5алкілом; цинолініл; ізохінолініл; хінолініл; піразоло[1,5-a]піридиніл; імідазо[1,5-a]піридиніл; бенз[b]тіофеніл; хроманіл; 1,2,3,4-тетрагідронафтил; або нафтил;

ii) CE є фрагментом формули (IV):



, (IV)

де:

кожен з R_6 і R_7 незалежно вибирають з галогену; -CN; C_1-C_5алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену та C_1-C_6алкокси; або циклопропілу;

R_8 являє собою гідроген, C_1-C_5алкіл, ціано або галоген;

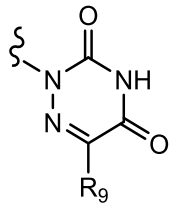
необов'язково R_7 і R_8, взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне неароматичне карбоциклічне кільце;

Q_7 являє собою нітроген або -CR_c-, де R_c являє собою гідроген, галоген або C_1-C_5алкіл;

(TL) позначає точку, де фрагмент формули (IV) приєднаний до TL-L_a-; і

(HD) позначає точку, де фрагмент формули (IV) приєднаний до -HD;

iii) HD являє собою фрагмент формули (V):



, (V)

де:

R_9 являє собою -$(C(R_d)_2)_n$-$N(R_d)_2$; де

кожен R_d незалежно являє собою гідроген або необов'язково заміщений C_1-C_5алкіл;

кожний n незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

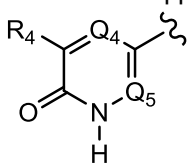
L_a незалежно являє собою зв'язок; -$(C(R_a)_2)_z$-; оксиген; сульфур; або -NR_a-; де:

кожен R_a незалежно являє собою гідроген або C_1-C_5алкіл; і

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

2. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

TL являє собою фрагмент формули (IIIb):



(IIIb).

3. Сполука за п. 1 або 2 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою -$(CH_2)_n$-$N(R_d)_2$.

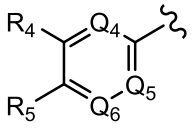
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-(CH_2)-N(R_d)_2$ або $-N(R_d)_2$.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-NH_2$.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_4 являє собою -CH-, і Q_5 являє собою нітроген.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_4 являє собою C_1-C_6алкіл.

8. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де: TL являє собою фрагмент формули (IIIa):



(IIIa).

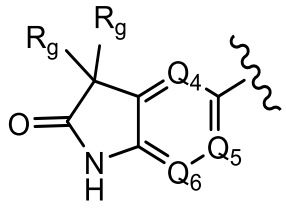
9. Сполука за п. 8 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$.

10. Сполука за п. 8 або 9 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-N(R_d)_2$.

11. Сполука за будь-яким з пп. 8-10 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-NH_2$.

12. Сполука за будь-яким з пп. 8-11 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_4 і R_5, взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють піролідин, необов'язково заміщений 1-5 R_g, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1-C_6алкілу і оксо, і/або, необов'язково, два R_g разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу.

13. Сполука за п. 12 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де TL являє собою фрагмент формули (IIIaa):

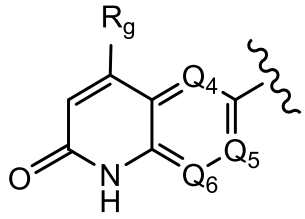


, (IIIaa)

де кожен R_g незалежно являє собою C_1-C_6алкіл або два R_g разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членну неароматичну карбоциклічну групу.

14. Сполука за п. 13 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де два R_g разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу або циклогексильну групу.

15. Сполука за будь-яким з пп. 8-11 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де TL являє собою фрагмент формули (IIIab):

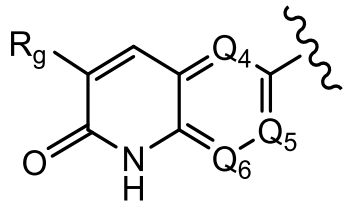


, (IIIab)

де R_g являє собою C_1-C_6алкіл.

16. Сполука за п. 15 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_g являє собою ізопропіл.

17. Сполука за будь-яким з пп. 8-11 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де TL являє собою фрагмент формули (IIIac):

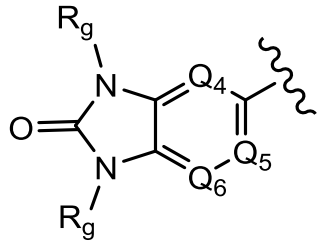


, (IIIac)

де R_g являє собою C_1-C_6алкіл.

18. Сполука за п. 17 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_g являє собою метил.

19. Сполука за будь-яким з пп. 8-11 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де TL являє собою фрагмент формули (IIIad):



, (IIIad)

де кожен R_g незалежно являє собою гідроген або C_1-C_6алкіл.

20. Сполука за будь-яким з пп. 8-11 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_4 являє собою C_1-C_3алкіл.

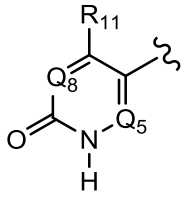
21. Сполука за будь-яким з пп. 8-20 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_4, Q_5, і Q_6 являють собою -CH-.

22. Сполука за будь-яким з пп. 8-20 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_4 являє собою -CH-, і Q_5 і Q_6 являють собою нітроген.

23. Сполука за будь-яким з пп. 8-20 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_4 являє собою нітроген, і Q_5 і Q_6 являють собою -CH-.

24. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

TL являє собою фрагмент формули (IIId):



(IIId).

25. Сполука за п. 24 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$.

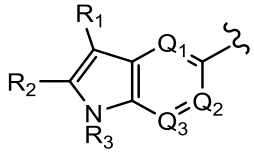
26. Сполука за п. 24 або 25 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-N(R_d)_2$.

27. Сполука за будь-яким з пп. 24-26 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-NH_2$.

28. Сполука за будь-яким з пп. 24-27 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_8 являє собою -CH- і Q_5 являє собою нітроген.

29. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

TL являє собою фрагмент формули (IIa):



(IIa).

30. Сполука за п. 29 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$.

31. Сполука за п. 29 або 30 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-N(R_d)_2$.

32. Сполука за будь-яким з пп. 29-31 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-NH_2$.

33. Сполука за будь-яким з пп. 29-32 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_3 являє собою гідроген.

34. Сполука за будь-яким з пп. 29-32 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_3 являє собою C_1-C_5алкіл.

35. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_1, Q_2, і Q_3 являють собою -CH-.

36. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_1 являє собою -CH-, і Q_2 і Q_3 являють собою нітроген.

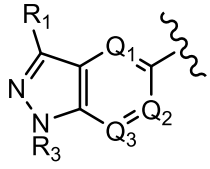
37. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_2 являє собою -CH-, і Q_1 і Q_3 являють собою нітроген.

38. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_1 являє собою нітроген, і Q_2 і Q_3 являють собою -CH-.

39. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_2 являє собою нітроген, і Q_1 і Q_3 являють собою -CH-.

40. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

TL являє собою фрагмент формули (IIb):



(IIb).

41. Сполука за п. 40 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-(CH_2)_n$-$N(R_d)_2$.

42. Сполука за п. 40 або 41 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-N(R_d)_2$.

43. Сполука за будь-яким з пп. 40-42 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_9 являє собою $-NH_2$.

44. Сполука за будь-яким з пп. 40-43 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_1 являє собою C_1-C_6алкіл.

45. Сполука за будь-яким з пп. 40-44 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_3 являє собою гідроген.

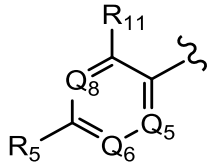
46. Сполука за будь-яким з пп. 40-44 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_3 являє собою C_1-C_5алкіл.

47. Сполука за будь-яким з пп. 40-46 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_1, Q_2 і Q_3 являють собою -CH-.

48. Сполука за будь-яким з пп. 40-46 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_1 являє собою -CH-, і Q_2 і Q_3 являють собою нітроген.

49. Сполука за п. 1 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

TL являє собою фрагмент формули (IIIc):



(IIIc).

50. Сполука за будь-яким з пп. 1-49 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де L_a являє собою оксиген.

51. Сполука за будь-яким з пп. 1-49 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де L_a являє собою $-CH_2$-.

52. Сполука за будь-яким з пп. 1-51 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q_7 являє собою -CH-.

53. Сполука за будь-яким з пп. 1-52 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де

кожен з R_6 і R_7 незалежно являє собою галоген або C_1-C_5алкіл, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену і C_1-C_6алкокси; і R_8 являє собою гідроген; або

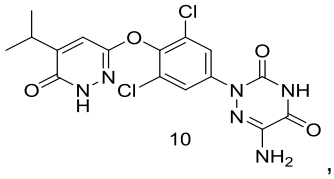
R_6 являє собою галоген або C_1-C_5алкіл, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену і C_1-C_6алкокси; і R_7 і R_8, взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне карбоциклічне кільце.

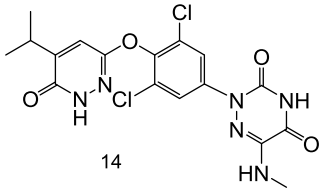
54. Сполука за будь-яким з пп. 1-52 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_6 являє собою Cl, R_7 являє собою Cl, і R_8 являє собою гідроген.

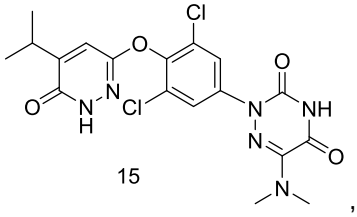
55. Сполука за будь-яким з пп. 1-52 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_6 являє собою Cl, R_7 являє собою Cl, і R_8 являє собою метил.

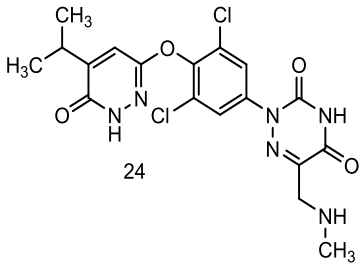
56. Сполука за будь-яким з пп. 1-52 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_6 являє собою галоген, і R_7 і R_8, взяті разом, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють 4-членне карбоциклічне кільце.

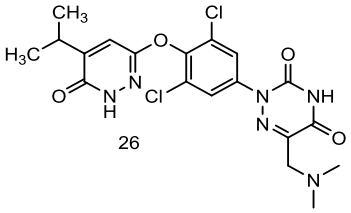
57. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

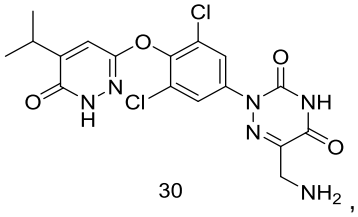

10

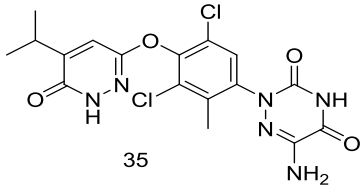

14

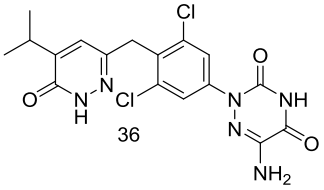

15

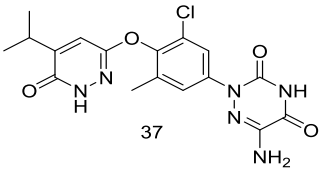

24

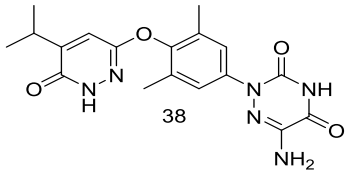

26

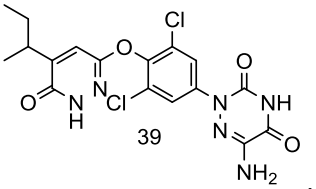

30

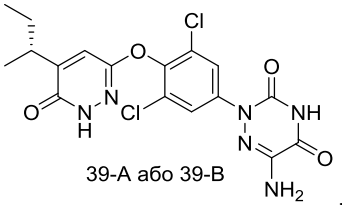

35

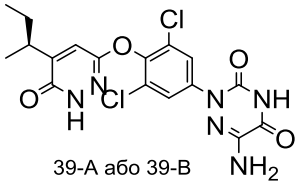

36

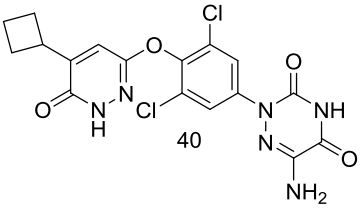

37

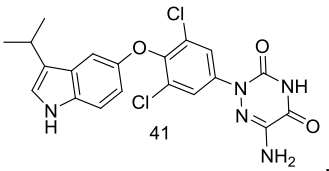

38

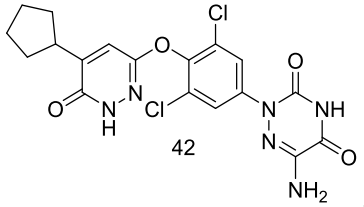

39

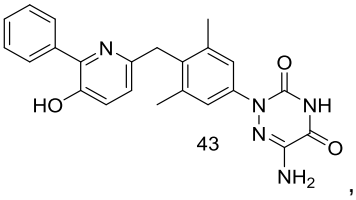

39-A або 39-B

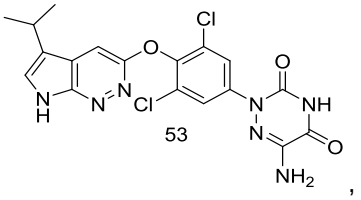

39-A або 39-B

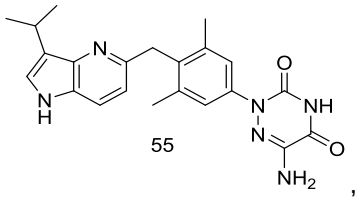

40

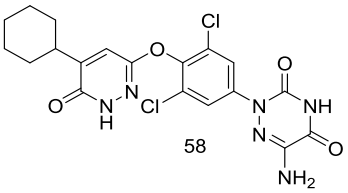

41

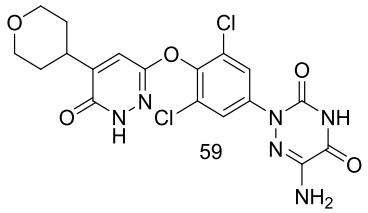

42

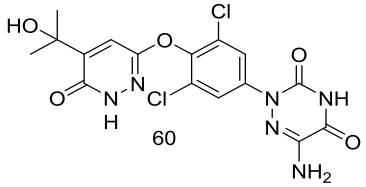

43

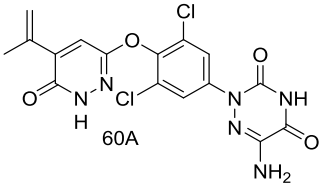

53

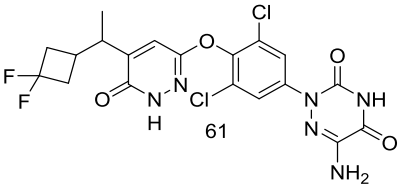

55 ,

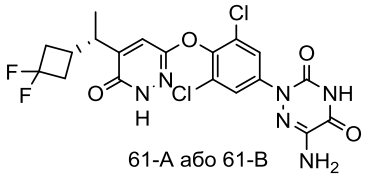

58 ,

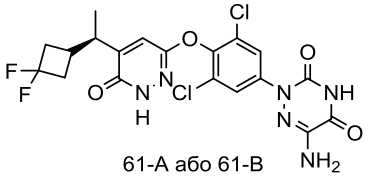

59 ,

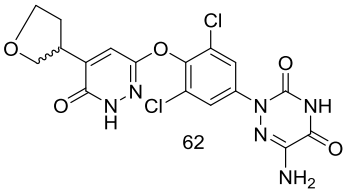

60 ,

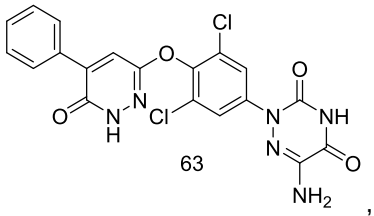

60A ,

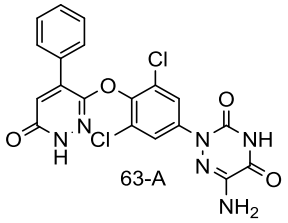

61 ,

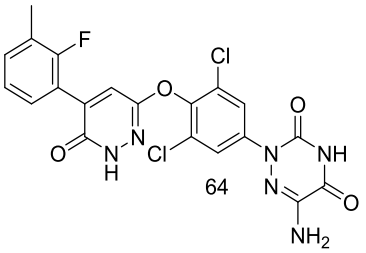

61-A або 61-B ,

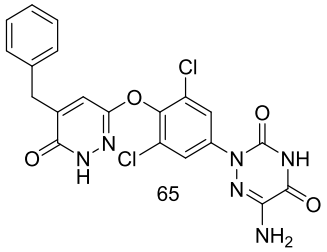

61-A або 61-B ,

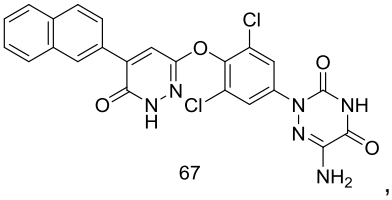

62 ,

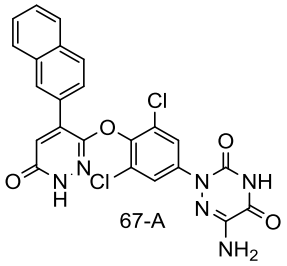

63 ,

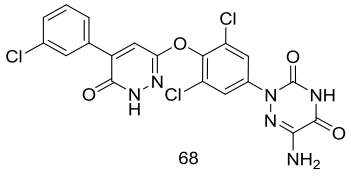

63-A ,

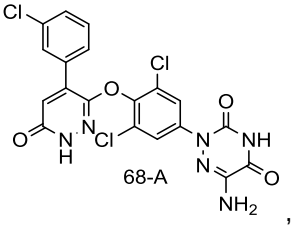

64 ,

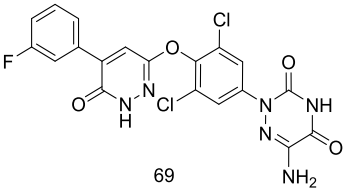

65 ,

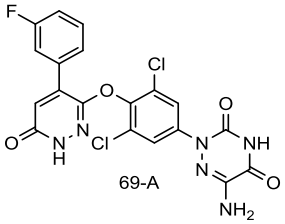

67 ,

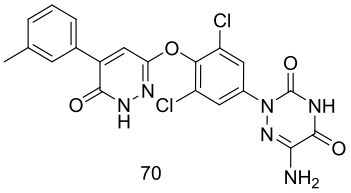

67-A ,

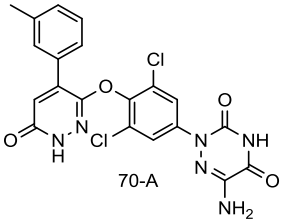

68 ,

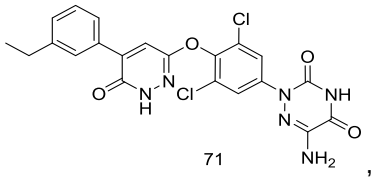

68-A ,

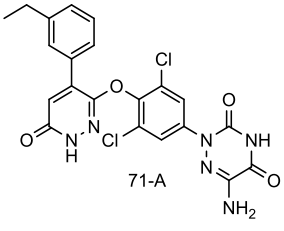

69 ,

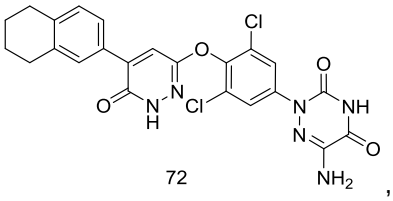

69-A ,

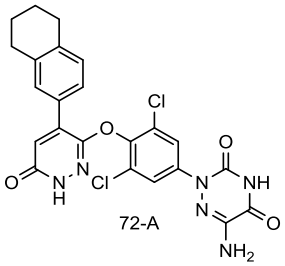

70 ,

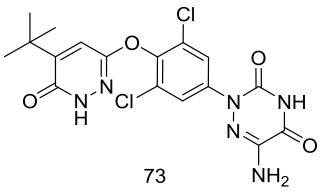

70-A ,

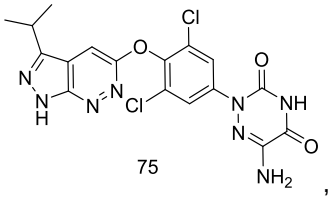

71 ,

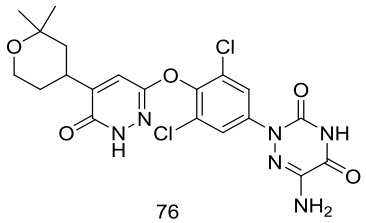

71-A ,

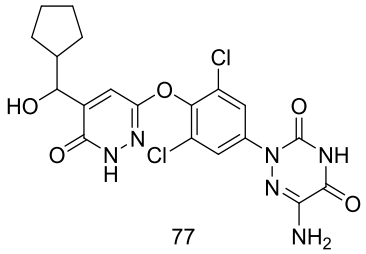

72 ,

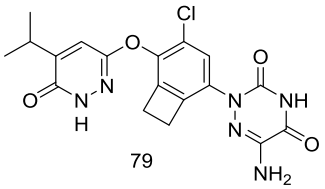

72-A ,

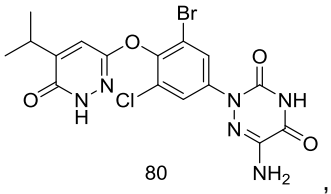

73 ,

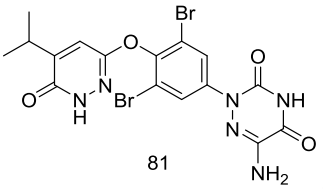

75 ,

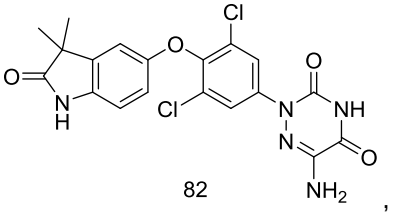

76 ,

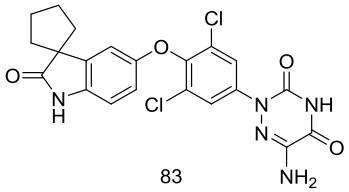

77 ,

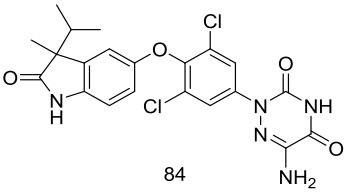

79 ,

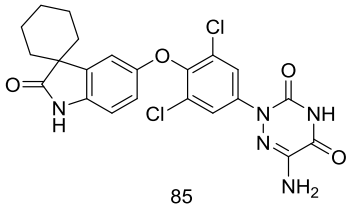

80 ,

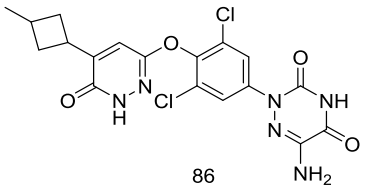

81 ,

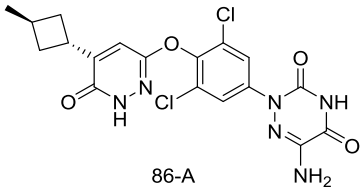

82 ,

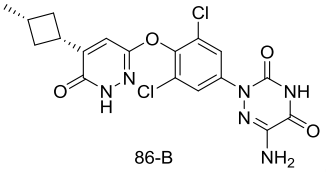

83 ,

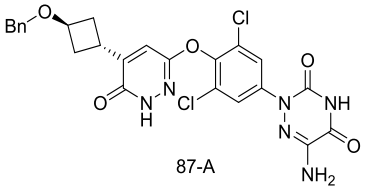

84 ,

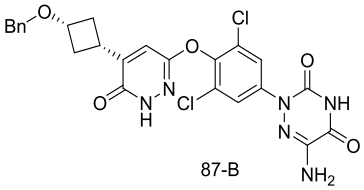

85 ,

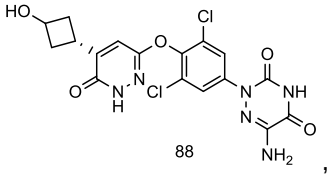

86 ,

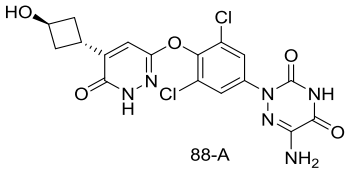

86-A ,

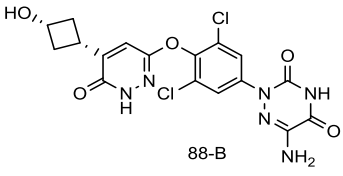

86-B ,

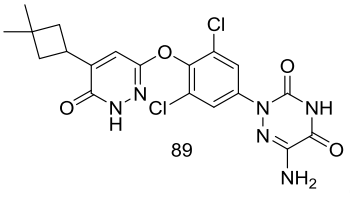

87-A ,

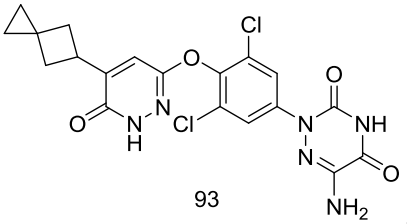

87-B ,

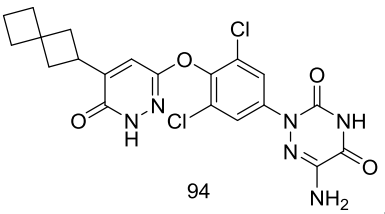

88 ,

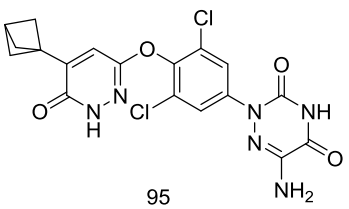

88-A ,

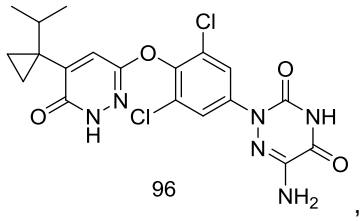

88-B ,

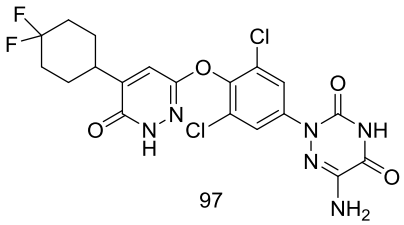

89 ,

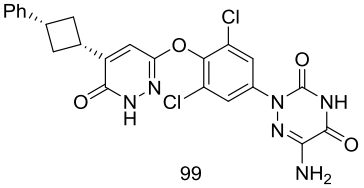

93 ,

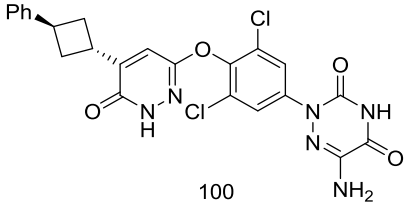

94 ,

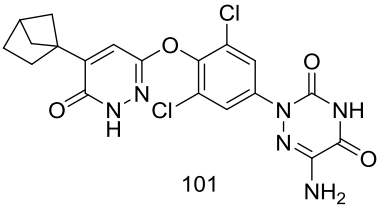

95 ,

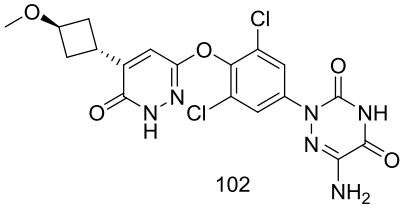

96 ,

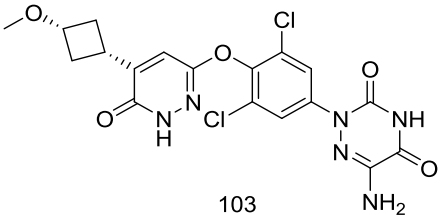

97 ,

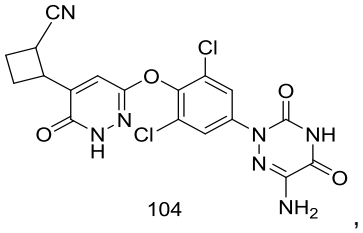

99 ,

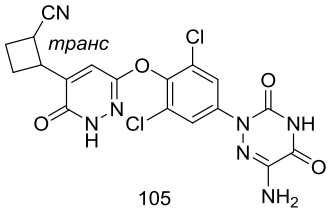

100 ,

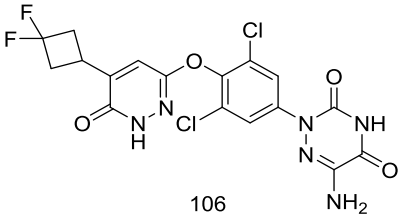

101 ,

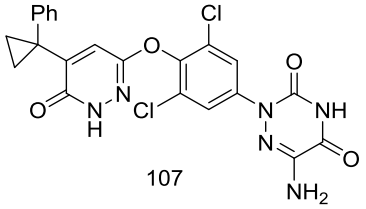

102 ,

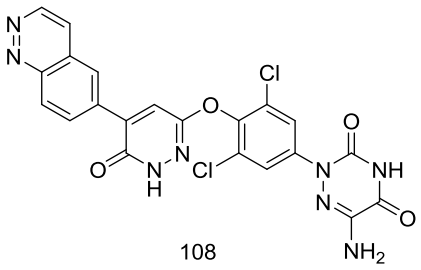

103 ,

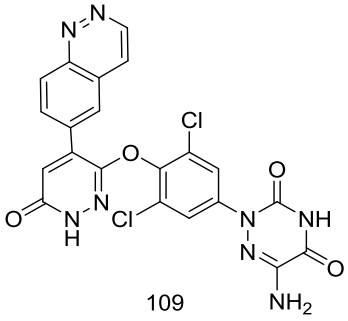

104 ,

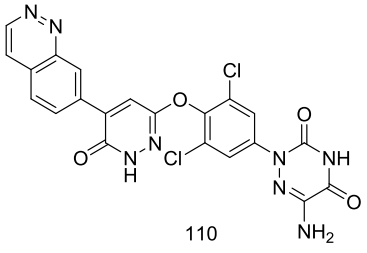

105 ,

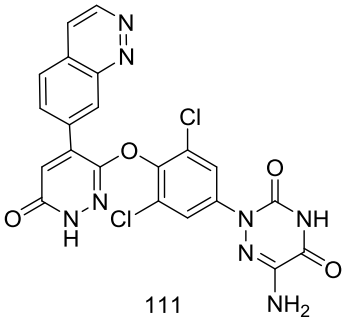

106 ,

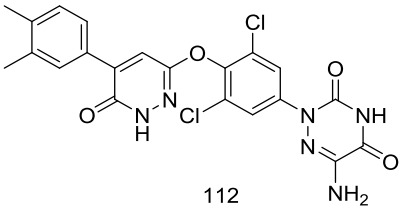

107 ,

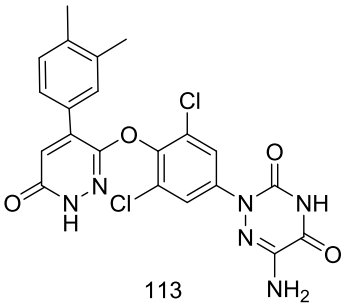

108 ,

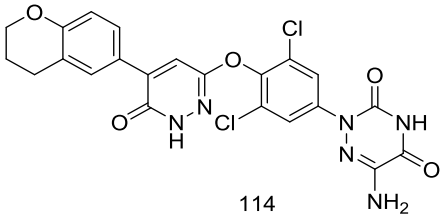

109 ,

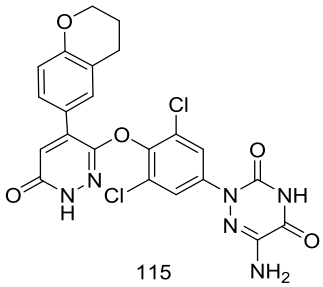

110 ,

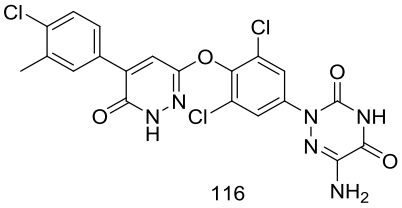

111 ,

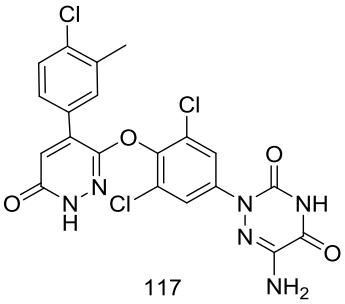

112 ,

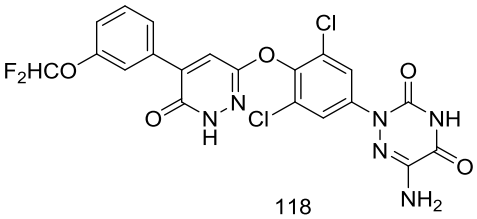

113 ,

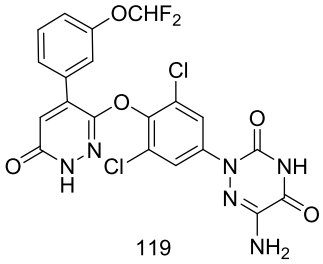

114 ,

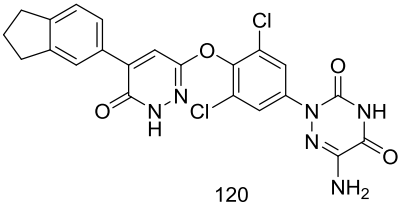

115 ,

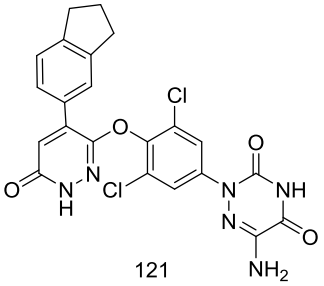

116 ,

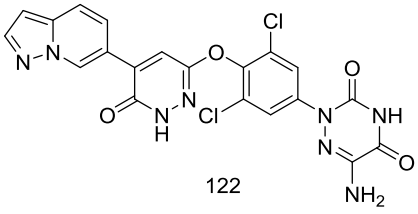

117 ,

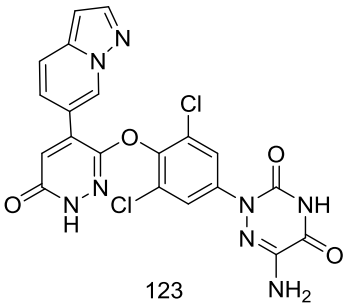

118 ,

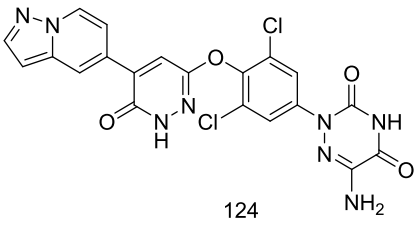

119 ,

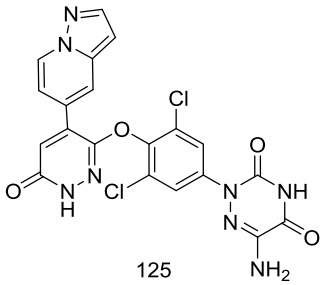

120 ,

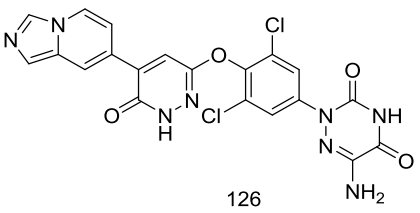

121 ,

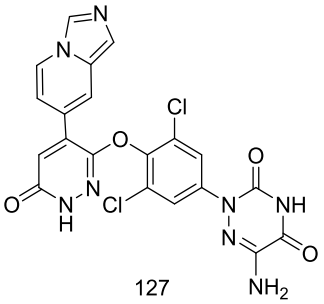

122 ,

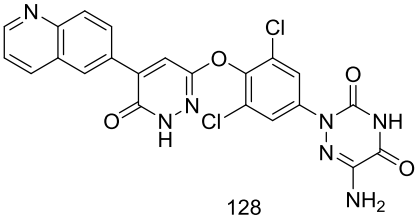

123 ,

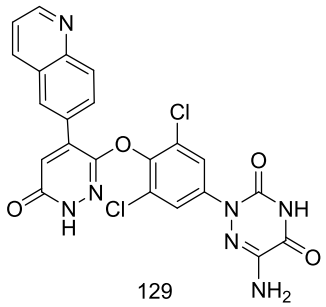

124 ,

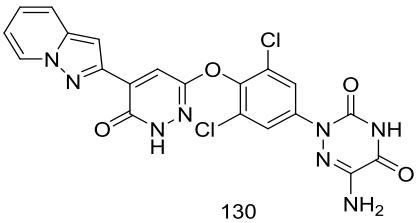

125 ,

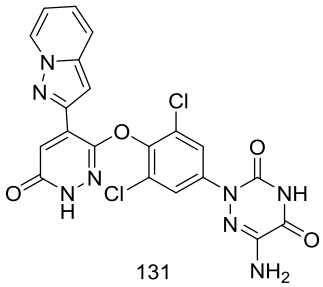

126 ,

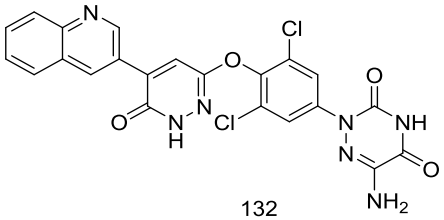

127 ,

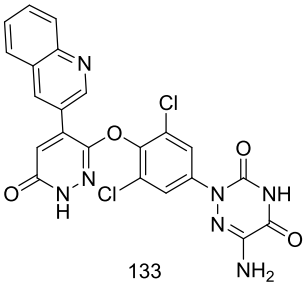

128 ,

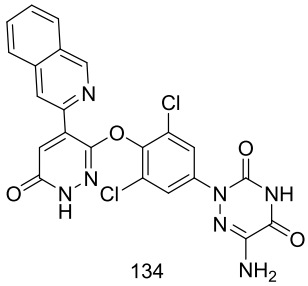

129 ,

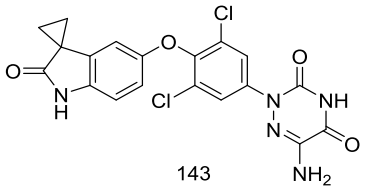

130 ,

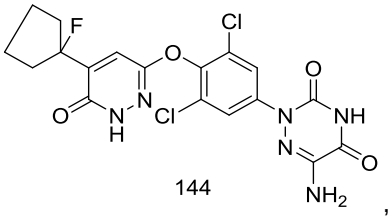

131 ,

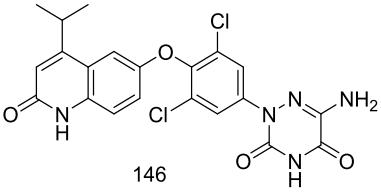

132 ,

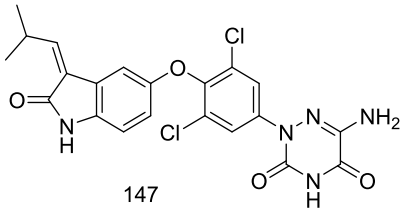

133 ,

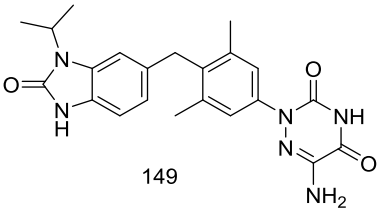

134 ,

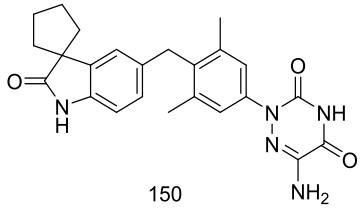

143 ,

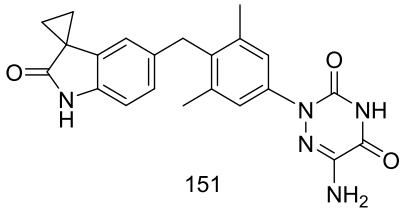

144 ,

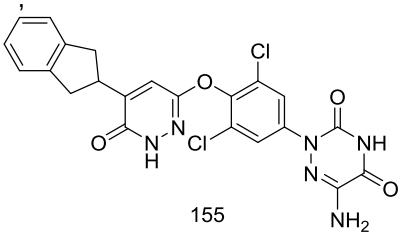

146 ,

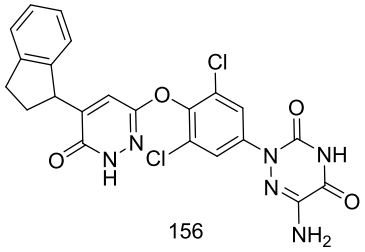

147 ,

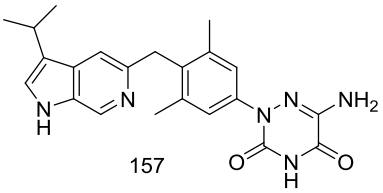

149 ,

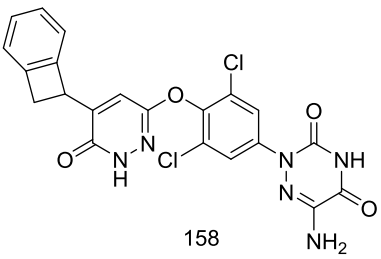

150 ,

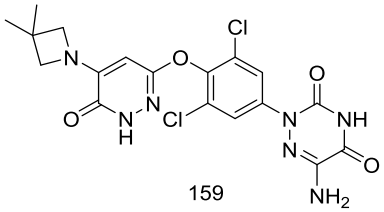

151 ,

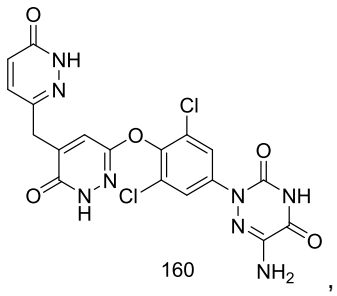

155 ,

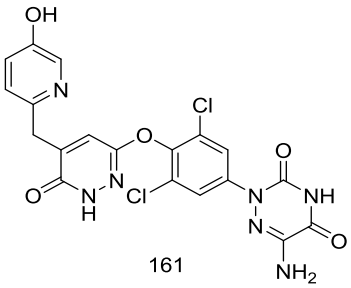

156 ,

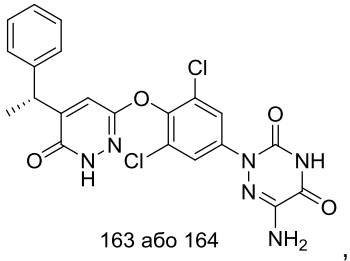

157 ,

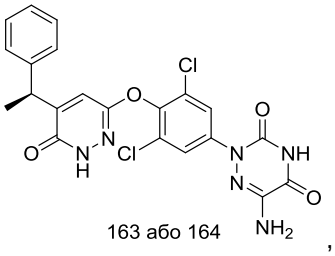

158 ,

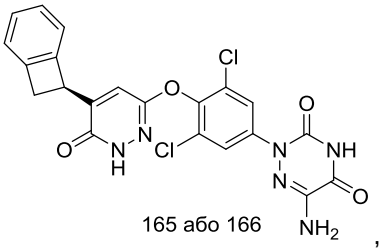

159 ,

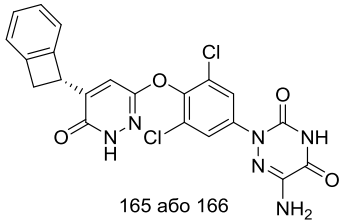

160 ,

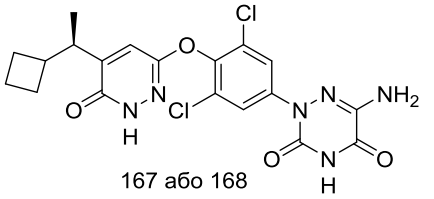

161 ,

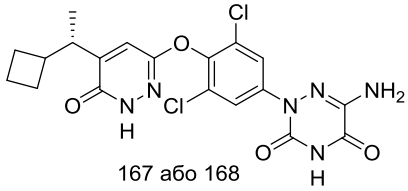

163 або 164 ,

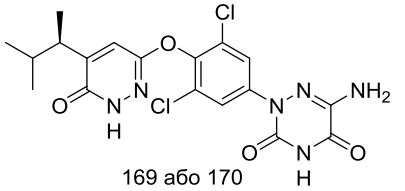

163 або 164 ,

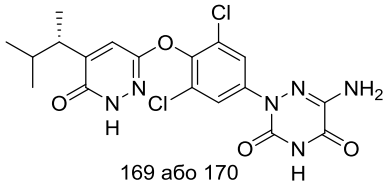

165 або 166 ,

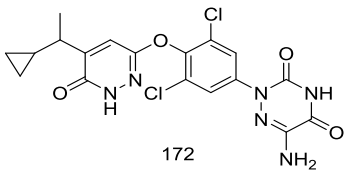

165 або 166 ,

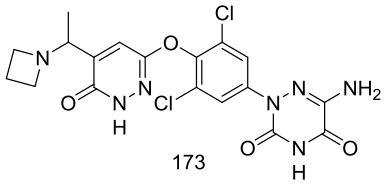

167 або 168 ,


167 або 168 ,


169 або 170 ,


169 або 170 ,


172 і


173 ,

або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.

58. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-57 або її стереоізомер, або її таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

59. Спосіб лікування розладу або захворювання у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-57 або її стереоізомеру, або її таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, де розлад або хвороба вибрані з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу, раку щитовидної залози.

60. Спосіб лікування розладу або захворювання у суб'єкта, який цього потребує, спосіб, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 58, де розлад або хвороба вибрані з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

61. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-57 або її стереоізомеру, або її таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарських засобів для лікування розладу або захворювання, вибраного з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

62. Спосіб лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормону щитовидної залози у пацієнта, який включає стадії:

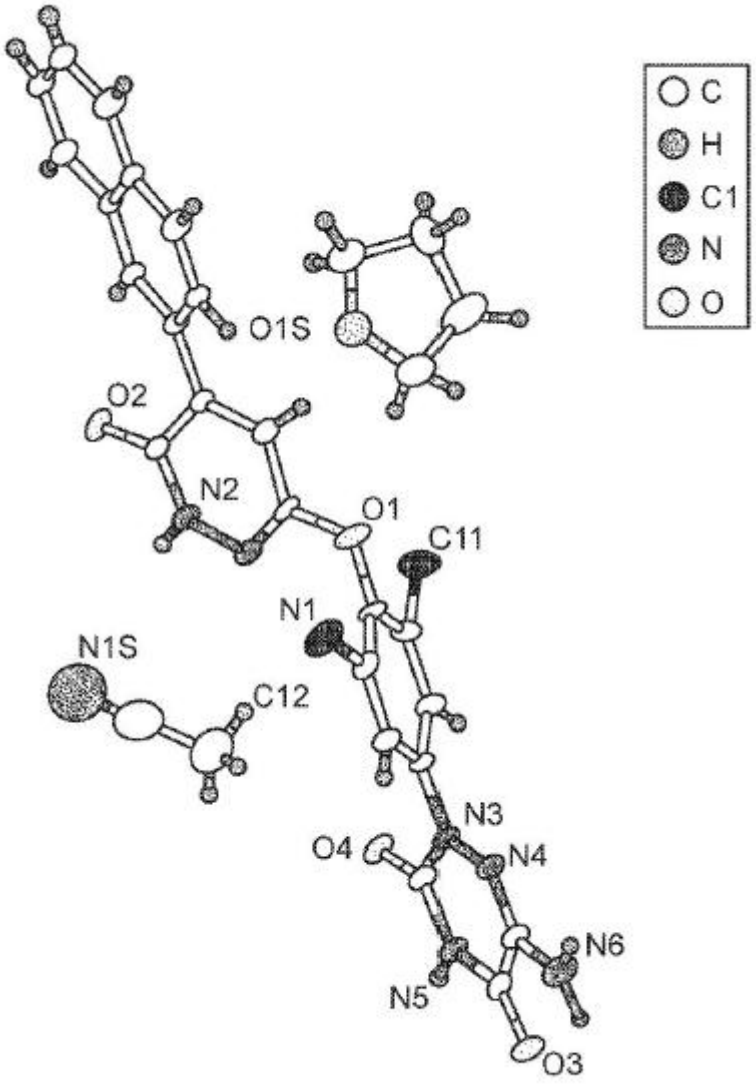
виявлення пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормонів щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта зі сполукою за будь-яким з пп. 1-57 або її стереоізомером, або її таутомером, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

63. Спосіб лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормону щитовидної залози у пацієнта, який включає стадії:

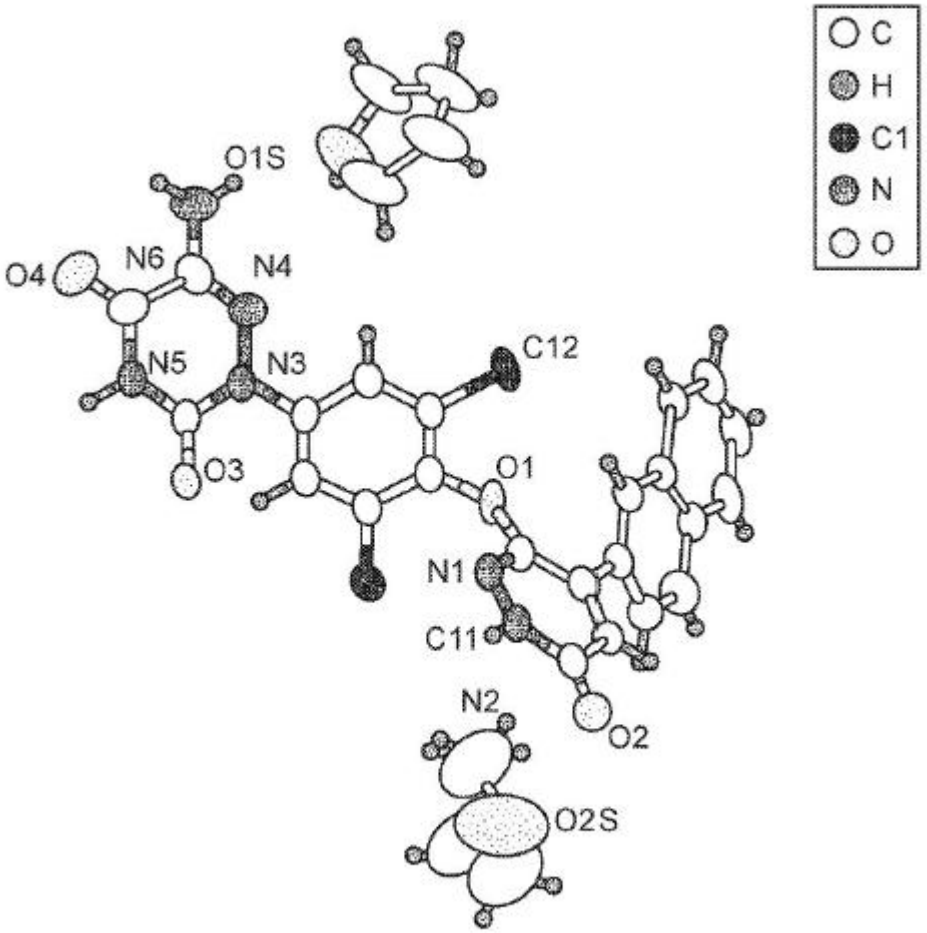
виявлення пацієнта, який потребує лікування розладу, пов'язаного з рецепторами гормонів щитовидної залози, і введення пацієнту або контактування пацієнта з фармацевтичною композицією за п. 58.

64. Спосіб за п. 62 або 63, де розлад рецептора гормону щитовидної залози вибирають з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози.

65. Спосіб селективної модуляції активності бета-рецепторів гормонів щитовидної залози (THR-β) у пацієнта, який страждає на захворювання або розлад, вибраний з неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, стеатозу печінки, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, гіпотиреозу та раку щитовидної залози, спосіб, що включає контактування сполуки за будь-яким з пп. 1-57 або її стереоізомеру, або її таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі з рецептором гормону щитовидної залози.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601