



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112028** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

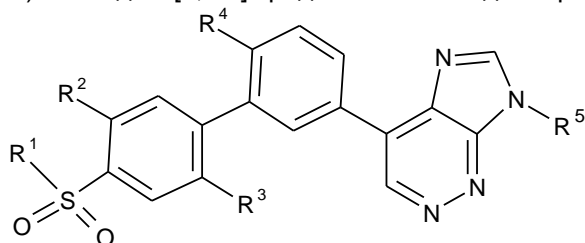
(21) Номер заявки:	а 2015 04677	(72) Винахідник(и):	Омото Кійююкі (GB), Овен Роберт МакКензі (GB), Прайд Дейвід Камерон (GB), Вотсон Крістін Ен Луїз (GB), Такеуті Міфуне (GB)
(22) Дата подання заявки:	04.12.2013	(73) Власник(и):	ПФАЙЗЕР ЛІМІТЕД, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.07.2016	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/737,157	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/080355 A1, 01.09.2005 WO 2012/004714 A2, 12.01.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.12.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.07.2016, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2013/060631, 04.12.2013		

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОПІРИДАЗИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

Похідні імідазопіридазину як модулятори ГАМК_A-рецептора

Винахід стосується похідних імідазопіридазину. Більш конкретно, він стосується 4-(біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазинових похідних формули (I)



(I)
та їх фармацевтично прийнятних солей, де R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено в описі. Імідазопіридазинові похідні винаходу модулюють активність ГАМК_A-рецептора. Вони є корисними в лікуванні низки станів, включаючи біль.

UA 112028 C2

Галузь винаходу

Винахід стосується похідних імідазопіридазину. Більш конкретно, це стосується 4-(біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазинових похідних. Імідазопіридазинові похідні за винаходом модулюють активність ГАМК_A рецептора. Вони є корисними в лікуванні ряду станів, включаючи біль.

Передумови чтворення винаходу

Гама-аміномасляна кислота (ГАМК) визначають як основний інгібіторний нейромедіатор, та агенти, що модулюють ГАМК-ергічну нейропередачу, широко застосовують в лікуванні станів, таких як епілесія, тривога та депресія. Дві родини ГАМК рецептору описані та називаються ГАМК_A і ГАМК_B.

ГАМК_A рецептор є членом надродини керованих лігандом іонних каналів. Функціональний рецептор, як правило, містить ряд субодиниць. Щонайменше, 16 таких субодиниць є охарактеризованими, в тому числі 6 альфа субодиниць (α_{1-6}), 3 бета субодиниць (β_{1-3}), 3 гама субодиниць (γ_{1-3}), та дельта, епсилон, пі та тета субодиниці (δ , ϵ , π , θ). Більшість ГАМК_A рецепторів складається з 2 альфа, 2 бета та однієї гама субодиниці. Описаними є декілька сайтів зв'язування лікарських засобів. Вони включають сайт зв'язування для ендогенного ліганда (ГАМК) та алостеричні сайти зв'язування. Лікарські засоби, які зв'язуються з алостеричними сайтами зв'язування, можуть бути позитивними алостеричними модуляторами, які підвищують чутливість, негативними алостеричними модуляторами, які знижують чутливість рецептора, або нейтральними, назва яких стосується сполук, що зв'язуються з алостеричними сайтами зв'язування без модулювання активності рецептора. Найновіші дані показують, що ГАМК_A рецептори, які містять або α_2 , або α_3 субодиницю (в даному документі називається ГАМК_A $\alpha_{2/3}$ рецептори) можуть бути включеними в певні больові стани, та, що позитивні алостеричні модулятори даних рецепторів можуть бути прийнятними анальгетиками (Mirza, N.R. and Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360).

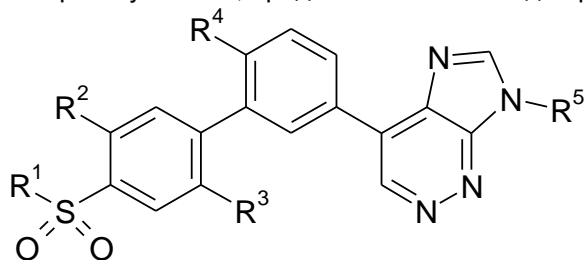
Про похідні 4-(біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину не повідомлялось як про такі, що мають взаємодію з ГАМК_A $\alpha_{2/3}$ рецепторами. Міжнародні заявки на патент PCT/GB01/04948 (опублікована як WO2002/038568) та PCT/GB02/03114 (опублікована як WO2003/008418) розкривають похідні 7-фенілімідазо[1,2-б][1,2,4]триазиу, які мають афінність для α_2 , α_3 та/або α_5 субодиниць. Міжнародна заявка на патент PCT/US99/14935 (опублікована як WO2000/001697) розкриває, в тому числі, похідні 4-феніл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину, які є антагоністами рилізінг-фактора кортикотропіну.

Існує постійна інтерес до пошуку нових сполук, які взаємодіють з рецепторами ГАМК_A, та зокрема, до сполук, які мають знижену схильність до викликання побічних ефектів, таких як сонливість, яка є пов'язаною з наявними на даний момент ГАМК_A модуляторами, такими як бензодіазепіни. Вважається, що дані побічні ефекти є результатом модуляції рецепторів, що містять α_1 субодиниці, та таким чином переважні сполуки будуть мати високу афінність до рецепторів, що містять $\alpha_{2/3}$ субодиниці, з гарною ефективністю як позитивних алостеричних модуляторів, в той же час, які мають низьку ефективність щодо рецепторів з іншою α субодиницею, зокрема, рецепторів, що містять α_1 субодиницю.

Дані кандидати в лікарські засоби повинні додатково мати одну або більше з наступних властивостей: добре всмоктуватись з шлунково-кишкового тракту; бути метаболічно стабільними; мати гарний метаболічний профіль, зокрема, стосовно токсичності або алергенності до будь-яких метаболітів, що утворюються; або мати сприятливі фармакокінетичні властивості тоді як, все ще зберігаючи їх профіль активності. Вони повинні бути нетоксичними та демонструвати незначні побічні ефекти. Ідеальні кандидати в лікарські засоби повинні існувати у фізичній формі, яка є стабільною, не гігроскопічною та легко формулюється.

Суть винаходу

В першому аспекті, представлений винахід передбачає сполуку формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 вибирають з (C_1-C_4) алкілу, (C_3-C_4) циклоалкілу, NH_2 , та $NH(C_1-C_4)$ алкілу та R^2 є H ; або
 R^1 та R^2 разом є $-CH_2-CH_2-$ або $-N(CH_3)-CH_2-$;
 R^3 вибирають з H , F , CHF_2 , OCH_3 та CN ;
 R^4 вибирають з H , F , Cl , OH , OCH_3 та CN ; та

5 R^5 вибирають з (C_2-C_4) алкілу, (C_3-C_5) циклоалкілу та метил-заміщеного (C_3-C_5) циклоалкілу.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі називаються в даному документі як "сполуки за винаходом". Визначення, наведене вище, в даному документі називається як

10 варіант здійснення E1 даного аспекту. Наступні варіанти здійснення даного аспекту за винаходом є детально описаними нижче.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (I) як описано вище, або в будь-

якому одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятну сіль, для

застосування як лікарський засіб. У варіанті здійснення відповідно до даного аспекту сполука

формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, є для застосування в лікуванні болю.

15 В іншому аспекті, винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) як описано вище, або в будь-якому одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування болю, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) як описано вище, або в будь-якому

20 одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятної солі, індивідууму, що потребує такого лікування.

В іншому аспекті, винахід передбачає застосування сполуки формули (I) як описано вище, або в будь-якому одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу для лікування болю.

В іншому аспекті, винахід передбачає застосування сполуки формули (I) як описано вище, або в будь-якому одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятної солі, для лікування болю.

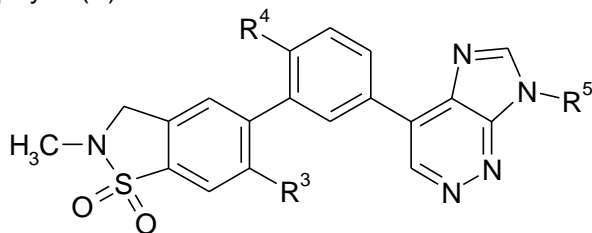
25 В іншому аспекті, винахід передбачає комбінацію, яка містить сполуку формули (I) як описано вище, або в будь-якому одному з переважних варіантів здійснення, або її фармацевтично прийнятну сіль, та другий фармацевтично активний агент.

30 Детальний опис винаходу

Алкільні групи, які містять необхідну кількість атомів карбону, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. (C_1-C_4) алкіл включає метил, етил, н-пропіл (1-пропіл) та ізопропіл (2-пропіл, 1-метилетил), н-бутил (1-бутил), втор-бутил (2-бутил, 1-метилпропіл), ізобутил (2-метилпропіл), та трет-бутил (1,1-диметилетил).

35 (C_3-C_5) циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил та циклопентил. Метил-заміщений (C_3-C_5) циклоалкіл включає 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопропіл, 1-метилциклобутил, 2-метилциклобутил, 3-метилциклобутил, 1-метилциклопентил, 2-метилциклопентил та 3-метилциклопентил.

40 В сполуках формули (I), де R^1 та R^2 разом є $-N(CH_3)-CH_2-$, слід розуміти, що атом нітрогену відповідає " R^1 " та метиленовий атом карбону відповідає " R^2 ", таким чином, надаючи сполуку формули (I^A).



(I^A)

Наступними конкретними варіантами здійснення сполук за винаходом є такі.

45 У варіанті здійснення E2, передбачається сполука відповідно до варіанту здійснення E1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 є (C_2-C_4) алкілом та R^2 є H .

У варіанті здійснення E3, передбачається сполука відповідно до варіанту здійснення E1 або E2, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 вибирають з F та OCH_3 .

У варіанті здійснення E4, передбачається сполука відповідно до будь-якого одного з варіантів здійснення E1, E2 або E3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 вибирають з H та F .

50 У варіанті здійснення E5, передбачається сполука відповідно до будь-якого одного з варіантів здійснення E1, E2, E3 або E4, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 є $(C_2-$

C₄)алкілом.

Переважає сполуки за винаходом включають:

- 7-етил-4-(6-флуор-4'-((1-метилетил)сульфоніл)біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин;
 4-(4'-етансульфоніл-6-флуор-2'-метоксибіфеніл-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин;
 5 7-циклопропіл-4-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин; та
 4-(4'-етансульфоніл-2",6-дифлуорбіфеніл-3-іл)-7-(1-метилетил)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин.

Особливо переважною сполукою за винаходом є 4-(4'-етансульфоніл-6-флуор-2'-метоксибіфеніл-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин.

Деякі сполуки формули (I) включають один або більше стереогенних центрів та таким чином можуть існувати як оптичні ізомери, такі як енантіомери та діастереомери. Всі такі ізомери та їх суміші є включеними в межі обсягу винаходу.

Надалі в даному документі, всі посилання на сполуки за винаходом включають сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні солі, сольвати, або їх багатокомпонентні комплекси, або фармацевтично прийнятні сольвати або багатокомпонентні комплекси фармацевтично прийнятих солей сполук формули (I), як обговорюється більш детально нижче.

Переважає сполуки за винаходом представляють собою сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні кислотні адитивні солі є утвореними з кислот, які утворюють нетоксичні солі.

Приклади включають ацетатні, адипінатні, аспартатні, бензоатні, безплатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфат/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, цикламатні, едисилатні, есилатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафлуорфосфатні, гібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідройодид/йодидні, ізотіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтиллатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфатні, піроглутаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, тозилатні, трифлуорацетатні та ксинафоатні солі.

Гемісолі кислот та основ також можуть утворюватись, наприклад, гемісульфатні солі.

Кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що вищезгадані солі включають солі, де протиіон є оптично активним, наприклад d-лактат або l-лізін, або рацемічним, наприклад, dl-тартрат або dl-аргінін.

Для огляду прийнятих солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, та Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можуть бути отримані за одним або більше з трьох способів:

- (i) шляхом реагування сполуки формули (I) з потрібною кислотою або основою;
 (ii) шляхом видалення кислотної або основної лабільної захисної групи з прийнятного попередника сполуки формули (I), застосовуючи бажану кислоту або основу; або
 (iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули (I) в іншу за реакцією з відповідною кислотою або основою, або за допомогою прийнятої іонообмінної колонки.

Всі три реакції, як правило, проводять в розчині. Одержану в результаті сіль можуть осаджувати та збирати фільтруванням, можуть виділяти шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації одержаної в результаті солі може варіювати від повністю іонізованої до майже повністю неіонізованої.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийятна солі можуть існувати як в несольватованій, так і в сольватованій формах. Термін "сольват" використовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" застосовують, коли зазначеним розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати у відповідності з винаходом включають ті, в яких розчинником кристалізації може бути ізотопно заміщений, наприклад, D₂O, d₆-ацетон та d₆-ДМСО.

На даний момент прийнятною системою класифікації для органічних гідратів є система, що визначає ізольований сайт, канал або метал-іонні координовані гідрати – дивись Polymorphism in Pharmaceutical Solids K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), включена в даний документ у вигляді посилання. Виділені сайтові гідрати є гідратами, і яких молекули води виділяються при безпосередньому контакті одна з одною шляхом інвертування органічних молекул. У каналних гідратах, молекули води лежать в ґратці каналів, де вони знаходяться поруч з іншими молекулами води. У метал-іонних координованих гідратів, молекули води є зв'язаними з іоном металу.

Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплекс буде мати добре визначену

стехіометрію незалежно від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо зв'язаними, як каналні сольвати та гігроскопічні сполукм, вміст води/розчинника буде залежати від вологості та умов сушіння. В таких випадках, нестехіометричність буде нормою.

Сполуки за винаходом можуть існувати в континуумі твердих станів, що знаходиться в діапазоні від повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін "аморфний" стосується стану, в якому речовині не вистачає дальнього порядку на молекулярному рівні та, залежно від температури, може демонструвати фізичні властивості твердого тіла або рідини. Як правило, такі речовини не дають характерних рентгенівських дифракційних зображень, та, в той же час демонструючи властивості твердого тіла, є більш формально описаним, як рідина. При нагріванні відбувається зміна властивостей від твердого тіла до рідини, яка характеризується зміною стану, як правило, другого порядку ("склування"). Термін "кристалічний" стосується твердої фази, в якій речовина має регулярну впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні, та дає характерне рентгенівське дифракційне зображення з визначеними піками. Такі речовини, коли достатньо нагріті будуть також демонструвати властивості рідини, але перехід з твердого стану в рідкий характеризується фазовим переходом, як правило, першого порядку ("температурою плавлення").

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є багатокомпонентні комплекси (інші, ніж солі та сольвати) сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, де лікарський засіб, та, щонайменше, один інший компонент є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Комплекси даного типу включають клатрати (комплекси включення лікарський засіб-господар) та спів-кристали. Останні, як правило, визначаються як кристалічні комплекси нейтрального молекулярного складу, які є зв'язаними разом через нековалентні взаємодії, але також міг би бути комплексом нейтральної молекули з сіллю. Спів-кристали можуть одержувати шляхом кристалізації з розплава, перекристалізації з розчинників, або фізичного подрібнення компонентів разом - дивись Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson та M. J. Zaworotko (2004), включену в даний документ у вигляді посилання. Для загального огляду багатокомпонентних комплексів, дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Halebian (August 1975), включену в даний документ у вигляді посилання.

Сполуки за винаходом можуть також існувати в мезоморфному стані (мезофазі або як рідкі кристали), коли піддані прийнятним умовам. Мезоморфний стан є перехідним між справжнім кристалічним станом та справжнім рідким станом (або розплав, або розчин). Виникнення мезоморфізму, як результат зміни в температурі описують як "термотропне" явище, та як результат з додаванням другого компонента, такого як вода або інший розчинник, описують як "ліотропне" явище. Сполуки, які мають здатність утворювати ліотропні мезофазы, описують як "амфіфільні", та вони складаються з молекул, які мають іонну (такі як $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, або $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) або неіонну (такі як $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) групу з полярною головою. Для більшої інформації, дивись Crystals and the Polarizing Microscope N. H. Hartshorne та A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970), включений в даний документ у вигляді посилання.

Сполуки за винаходом можуть вводити як проліки. Таким чином певні похідні сполук формули (I), які можуть мати незначну або не мати фармакологічної активності самі по собі, можуть, коли їх вводять в організм, бути перетвореними в сполуки формули (I), які мають потрібну активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називають як "проліки". Додаткову інформацію щодо застосування проліків можна знайти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi та W Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки можуть, наприклад, одержувати шляхом заміщення відповідних функціональностей, присутніх в сполуці формули (I) на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Приклади пролік включають фосфатні проліки, такі як дигідроген або діалкільні (наприклад, дии-трет-бутильні) фосфатні проліки. Додаткові приклади груп заміщення у відповідності із зазначеними вище прикладами, та приклади інших типів проліків можуть бути знайдені в зазначених вище посиланнях.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу, є метаболіти сполук формули (I), іншими словами, сполуки, утворені in vivo при введенні лікарського засобу. Деякі приклади метаболітів у відповідності з винаходом включають, коли сполука формули (I) містить фенільний (Ph) фрагмент, її фенольну похідну ($\text{-Ph} > \text{-PhOH}$);

Сполуки за винаходом, які містять один або більше асиметричних атомів карбону, можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Включеними в межі обсягу за винаходом є всі

стереоізомери сполук за винаходом та суміші з них одного або більше.

Загальноприйняті методики для одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятого оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), застосовуючи, наприклад, хіральну

високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука формули (I) містить кислотний або основний фрагмент, основою або кислотою, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержану в результаті діастереомерну суміш можуть розділяти, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва з діастереоізомерів перетворюються у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) за способом добре відомим кваліфікованому фахівцю.

Хіральні сполуки за винаходом (та їх хіральні попередники) можуть отримувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило, ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, які містять від 0 до 50 % за об'ємом ізопропанолу, як правило, від 2 % до 20 %, та від 0 до 5 % за об'ємом алкіламіну, як правило, 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюата дає збагачену суміш.

Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за загальноприйнятими методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки; дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" E. L. Eliel та S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Обсяг винаходу включає всі кристалічні форми сполуки за винаходом, включаючи їх рацемати та рацемічні суміші (конгломерати). Стереоізомерні конгломерати також можуть бути розділені за загальноприйнятими методиками, описаними в даному документі дещо вище.

Обсяг винаходу включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопом сполуки за винаходом, в яких один або більше атомів є заміщеними на атоми, які мають такий самий атомний номер, але атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, яке переважає в природі.

Приклади ізотопів, прийнятих для включення в сполуки за винаходом, включають ізотопи гідрогену, такі як ^2H та ^3H , карбону, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , та сульфору, такі як ^{35}S .

Конкретні мічені ізотопом сполуки за винаходом, наприклад, ті, в які введено радіоактивний ізотоп, є корисними для дослідження розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ^3H , та карбон-14, тобто ^{14}C , є особливо корисними для даної мети з точки зору легкості введення та легких способів детектування. Заміщення ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може давати певні терапевтичні переваги, які в результаті одержують з більшої металітичної стабільності, наприклад, збільшеного *in vivo* періоду напів-виведення або зниженого необхідного дозування, та, в наслідок чого, можуть бути переважними за деяких обставин. Заміщення позитронно активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , можуть бути корисними в позитронно-емісійній топографії (PET), дослідженнях розташування субстрату щодо рецептору.

Мічені ізотопом сполуки формули (I), як правило, можуть одержувати за загальноприйнятими методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, або за способами аналогічними тим, які описані в розділах Приклади та Одержання, що додаються, застосовуючи відповідні мічений ізотопом реагент замість неміченого реагента, який використовували раніше.

Крім того, в межах обсягу винаходу знаходяться проміжні сполуки, які в даному документі будуть визначені пізніше, всі їх солі, сольвати та комплекси та всі сольвати та комплекси їх солей як визначено в даному документі раніше для сполук формули (I). Винахід включає всі поліморфи зазначених вище видів та їх кристалічні структури.

Сполуки за винаходом можуть отримувати за будь-яким способом, відомим в даній галузі з рівня техніки для одержання сполук аналогічної структури. Зокрема, сполуки за винаходом можуть отримувати за способами, описаними шляхом посилання на схеми, що наведені далі, або за конкретними способами, описаними в Прикладах, або за подібними до них способами.

Кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що експериментальні умови представлені на схемах, що нижче ілюструють прийнятні умови для здійснення показаного перетворення, та, що необхідним або бажаним може бути варіювати конкретними умовами, які застосовують для одержання сполук формули (I). Крім того, буде зрозумілим, що необхідним або бажаним може бути виконання перетворень в порядку, відмінному від того, що описаний на схемах, або

модифікувати одне або більше з перетворень, щоб одержати бажану сполуку за винаходом.

Крім того, кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що необхідним або бажаним може бути на будь-якій стадії синтезу сполук за винаходом ввести захист до однієї або більше чутливих груп, для того, щоб попередити небажані побічні реакції. Зокрема, необхідним або бажаним може бути ввести захист до аміногруп або груп карбонової кислоти. Захисні групи в одержанні сполук за винаходом можуть застосовувати за загальноприйнятим способом. Дивись, наприклад, ті, що описані в 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' Theodora W Greene and Peter G M Wuts, третє видання, (John Wiley and Sons, 1999), зокрема, глава 7 ("Protection for the Amino Group") та 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), включеному в даний документ у вигляді посилання, яке, крім того, описує способи видалення таких груп.

Коли надаються співвідношення розчинників, співвідношення є за об'ємом.

В схемах, що наведені далі, X є Cl, Br або I, та M є бороновим естером або бороною кислотою.

Відповідно до першого способу, сполуки формули (I) можуть отримувати за способом проілюстрованим на схемі 1.

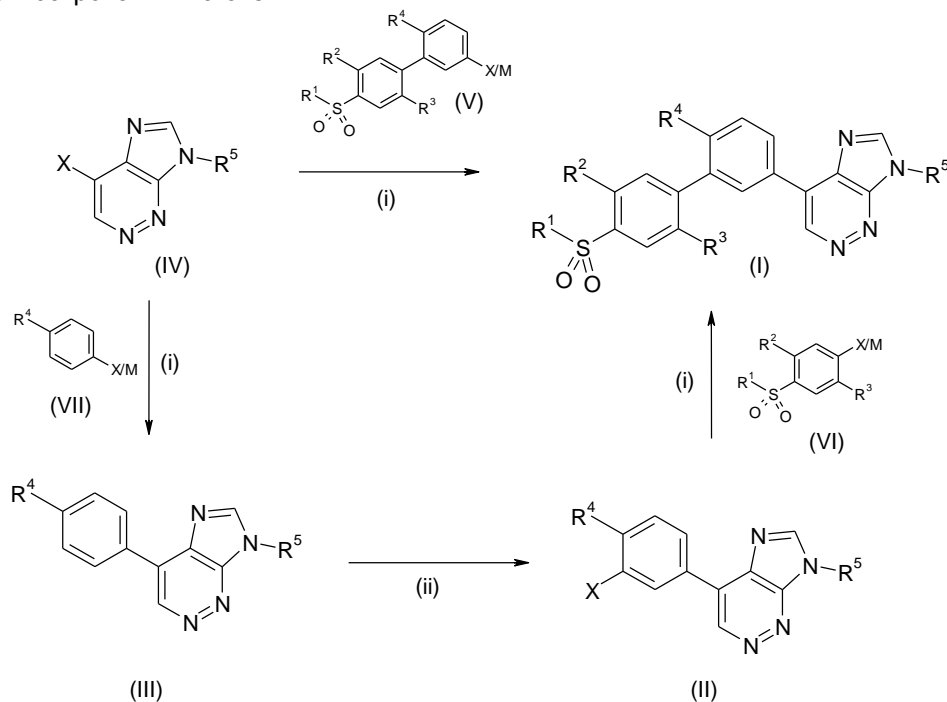


Схема 1

Сполуки формули (I) можуть отримувати зі сполук формули (II) або (IV) відповідно до стадії способу (i), за реакцією перехресного сполучення Сузукі, зі сполуками формули (V) або (VI). Типові умови для каналізованого металом перехресного сполучення включають паладієвий каталізатор, такий як дихлор [1,1-біс(ди-трет-бутилфосфіно)]фероценпаладію (II) або тетра(трифенілфосфін)паладію (0) або три(дибензиліденацетон)паладію (0) з прийнятим лігандом, таким як трициклогексилфосфін, з основою, такою як карбонат натрію, калію або цезію в суміші діоксан/вода або ДМФ/вода, або при нагріванні при кип'ятінні зі зворотним холодильником, або при нагріванні аж до 120 °C під дією мікрохвильового випромінення. Переважні умови включають тетра(трифенілфосфін)паладію (0) з карбонатом натрію в суміші діоксан/вода при 110 °C. Під час даної стадії, якщо необхідно сполуки формули (V) та (VI) перетворити в боронову кислоту або естер, можуть використовувати додаткову стадію, щоб перетворити X в M. Типові умови включають дихлор [1,1-біс(ди-трет-бутилфосфіно)]фероценпаладію (II) з ацетатом калію в діоксані при 110 °C.

Сполуки формули (VI) є або комерційно доступними, або є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки з посиланням на літературні аналоги та/або одержання, описані в даному документі, або можуть отримувати відповідно до схеми 4.

Сполуки формули (IV) є або комерційно доступними, або є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки з посиланням на літературні аналоги та/або одержання, описані в даному документі або можуть отримувати відповідно до схеми 2 та 3.

Сполуки формули (V) можуть отримувати відповідно до схеми 4.

Сполуки формули (II) можуть отримувати зі сполук формули (III) відповідно до стадії способу

(ii), за реакцією електрофільного галогенування. Типові умови включають 1,3-дйод-5,5-диметилгідантіон або 1,3-дибром-5,5-диметилгідантіон в концентрованій сульфатній кислоті при від 0 °C до кімнатної температури.

Сполуки формули (III) можуть отримувати зі сполук формули (IV) та (VII) відповідно до стадії способу (i), за реакцією перехресного сполучення Сузукі, як описано вище. Переважні умови включають тетра(трифенілфосфін)паладію (0) та натрію карбонат в ДМФ та вода при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (VII) є або комерційно доступними або є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки з посиланням на літературні аналоги та/або одержання, описані в даному документі.

Відповідно до другого способу, сполуки формули (IV) можуть отримувати за способом проілюстрованим на схемі 2.

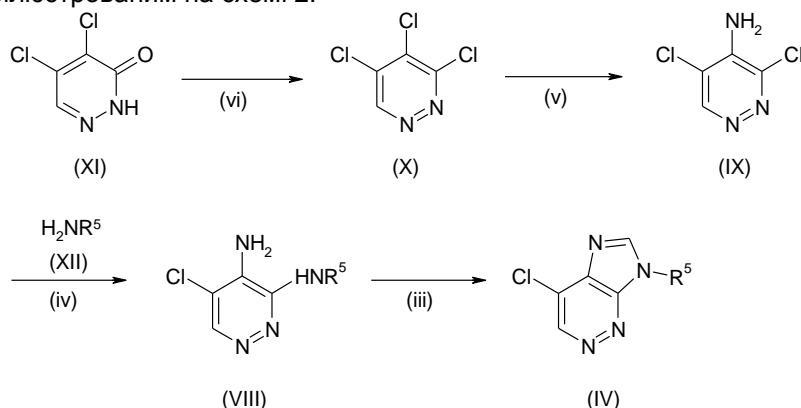


Схема 2

Сполуки формули (IV) можуть отримувати зі сполук формули (VIII) відповідно до стадії способу (iii), за реакцією конденсації при підвищеній температурі. Типові умови включають нагрівання сполук формули (VIII) в чистому вигляді з триетилортоформіатом при 130 °C.

Сполуки формули (VIII) можуть отримувати зі сполук формули (IX) відповідно до стадії способу (iv) за реакцією нуклеофільного ароматичного заміщення зі сполуками формули (XII). Типові умови включають нагрівання сполук формули (XII) зі сполуками формули (IX) або в герметизованій ємності або під дією мікрохвильового випромінювання при 100-150 °C або чистому виді, або в прийнятному розчиннику, такому як вода або оцтова кислота.

Сполуки формули (XII) є комерційно доступні.

Сполуки формули (IX) можуть отримувати зі сполук формули (X) відповідно до стадії способу (v), за реакцією нуклеофільного ароматичного заміщення з аміаком. Переважні умови включають нагрівання сполук формули (X) з аміаком в прийнятному розчиннику, такому як етанол, під дією мікрохвильового випромінювання при 120 °C.

Сполуки формули (X) можуть отримувати зі сполук формули (XI) відповідно до стадії способу (vi), за реакцією дегідратуного хлорування. Типові умови включають нагрівання сполук формули (XI) в чистому вигляді в POCl₃ при 110 °C.

Сполука формули (XI) є комерційно доступною.

Відповідно до третього способу, сполуки формули (IV) також можуть отримувати за способом проілюстрованим на схемі 3.

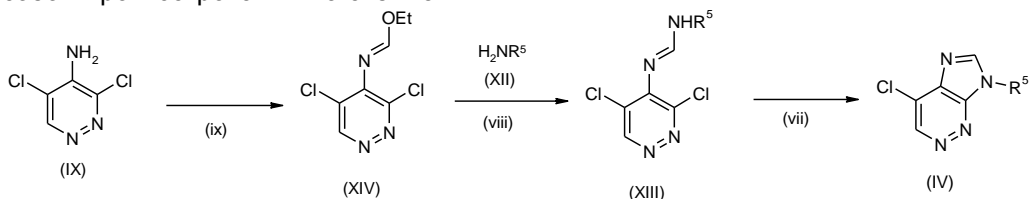


Схема 3

Сполуки формули (IV) можуть отримувати зі сполук формули (XIII) відповідно до стадії способу (vii), за реакцією ароматичної циклізації. Переважні умови включають прийнятний каталізатор, такий як бромід купруму (I), з прийнятим лігандом, таким як 1,10-фенантролін в розчиннику, такому як ДМФ в присутності неорганічної основи, такої як карбонат цезію при підвищеній температурі.

Сполуки формули (XIII) можуть отримувати зі сполук формули (XIV) відповідно до стадії

способу (viii) за реакцією нуклеофільного заміщення зі сполуками формули (XII) в присутності прийнятної основи, такої як гідрид натрію, в розчиннику, такому як ТГФ при від 0 °С до кімнатної температури.

Сполуки формули (XIV) можуть отримувати зі сполук формули (IX) відповідно до стадії способу (ix), за реакцією алкілювання з триетилортоформіатом. Типові умови включають піридинію пара-толуолсульфонат з триетилортоформіатом при 100 °С.

Сполуки формули (IX) можуть отримувати, як описано на схемі 2.

Відповідно до четвертого способу, сполуки формул (VI) та (V), крім того, можуть одержувати за способами проілюстрованим на схемі 4.

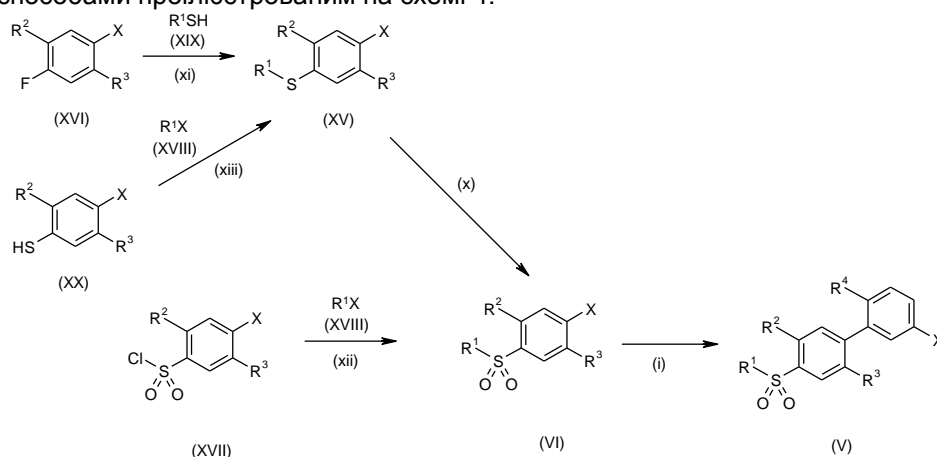


Схема 4

Сполуки формули (V) можуть отримувати зі сполук формули (VI) відповідно до стадії способу (i) за реакцією перехресного сполучення Сузукі, як описано на схемі 1.

Сполуки формули (VI) можуть отримувати зі сполук формули (XVII) відповідно до стадії способу (xii), шляхом заміщення в сульфонілхлориді алкілгалідом формули (XVIII) через сульфонілгідрозид. Типові умови включають моногідрат гідрозину в ТГФ при 0 °С, з наступним ацетатом натрію та сполукою формули (XVIII) в IMS при 85 °С.

Сполуки формули (VI) також можуть одержувати зі сполук формули (XV) відповідно до стадії способу (x), за реакцією окиснення в присутності прийнятного окиснючого реагента. Переважні умови включають мета-хлорпероксибензойну кислоту в ДХМ при від 0 °С до кімнатної температури.

Сполуки формули (XV) можуть отримувати зі сполук формули (XVI) та (XIX) відповідно до стадії способу (xi), за реакцією нуклеофільного ароматичного заміщення. Переважні умови включають натрієву сіль сполук формули (XIX) в ДМСО при підвищеній температурі.

Сполуки формули (XV) також можуть одержувати зі сполук формули (XX) та (XVIII) відповідно до стадії способу (xiii), та реакції алкілювання в присутності прийнятної основи. Типові умови включають або трет-бутоксид калію або карбонат цезію в ДМСО при 70-90 °С.

Сполуки формули (XIX), (XVIII), (XVI) та (XX) є або комерційно доступними, або є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки з посиланням на літературні аналоги та/або одержання, описані в даному документі.

Сполуки за винаходом призначені для фармацевтичного застосування можуть вводити як кристалічні або аморфні продукти або можуть існувати в континуумі твердих станів, знаходячись в діапазоні від повністю аморфного до повністю кристалічного. Їх можуть отримувати, наприклад, як тверді бляшки, порошки або плівки, за способами, такими як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні або висушування при випаровуванні. Висушування під дією мікрохвильового та радіочастотного випромінювання можуть застосовувати для даної мети.

Їх можуть вводити самостійно або в комбінації з однією або більше інших сполук за винаходом, або в комбінації з одним або більше іншими лікарськими засобами (або як будь-яка їх комбінація). Як правило, їх будуть вводити як препарат в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Термін "ексципієнт" використовують в даному документі, щоб описати будь-який інгредієнт, інший ніж сполука(и) за винаходом. Вибір ексципієнта в значній мірі буде залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність та стабільність, та природа дозованої форми.

В іншому аспекті винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить сполуку за винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Фармацевтичні композиції прийнятні для доставки сполук за представленим винаходом та способи їх одержання будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Такі композиції та способи їх одержання можуть бути знайдені, наприклад, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Прийнятні способи введення включають пероральне, парентеральне, місцеве, інгаляційне/інтраназальне, ректальне/інтравагінальне та очне/вушне введення.

Препарати прийнятні для зазначених вище способів введення можуть бути сформульовані таким чином, щоб мати миттєве та/або модифіковане вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають препарати з уповільненим, тривалим, періодичним, контрольованим, спрямованим та запрограмованим вивільненням.

Сполуки за винаходом можуть вводити перорально. Пероральне введення може включати проковтування, таким чином, що сполука потрапляє в шлунково-кишковий тракт, або можуть застосовувати буккальне або сублінгвальне введення, за яким сполука потрапляє в кровоток безпосередньо з порожнини рота. Препарати прийнятні пероральний введення включають тверді препарати, такі як таблетки, капсули, що містять часточки, рідини або порошки, пастилки (включаючи заповнені рідиною), жувальні гумки, мульти- та наночастинки, гелі, твердий розчин, ліпосоми, плівки, супозиторії, спреї, рідкі препарати та буккальні/мукоадгезивні пластири.

Рідкі препарати включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі препарати можуть застосовувати як наповнення в м'яких або твердих капсулах, та як правило, містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, та один або більше емульгуючих агентів та/або суспендуючих агентів. Рідкі препарати також можуть одержувати шляхом розчинення твердого препарату, наприклад, із саше.

Сполуки за винаходом також можуть застосовувати в швидкорозчинних дозованих формах, дозованих формах, що швидко розпадаються (для розсмоктування), таких як ті, що описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang та Chen (2001).

Для таблетованих дозованих форм, в залежності від дози, лікарський засіб може становити від 1 масових % до 80 масових % дозованої форми, більш типово, від 5 масових % до 60 масових % дозованої форми. На додаток до лікарського засобу, таблетки, як правило, містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають гліколятокромаль натрію, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилцелюлозу кальцію, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль та натрію альгінат. Як правило, розпушувач буде становити від 1 масових % до 25 масових %, переважно від 5 масових % до 20 масових % від дозованої форми.

Зв'язуючі речовини, як правило, застосовують для надання когезійних властивостей препарату в таблетці. Прийнятні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні камеді, полівінілпіролідон, попередньо желатинизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводна та тощо), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки, крім того, необов'язково, можуть містити поверхнево-активні речовини, такі як натрію лаурилсульфат та полісорбат 80, та ковзкі речовини, такі як діоксид кремнію та тальк. Коли присутні, поверхнево-активні речовини можуть становити від 0,2 масових % до 5 масових % таблетки, та ковзкі речовини можуть становити від 0,2 масових % до 1 масових % таблетки.

Таблетки також, як правило, містять лубриканти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, натрію стеарилфумарат, та суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Лубриканти, як правило, становлять від 0,25 масових % до 10 масових %, переважно від 0,5 масових % до 3 масових % таблетки. Інші можливі інгредієнти включають анти-оксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти та агенти, що маскують смак.

Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 % лікарського засобу, від приблизно 10 масових % до приблизно 90 масових % зв'язуючої речовини, від приблизно 0 масових % до приблизно 85 масових % розріджувача, від приблизно 2 масових % до приблизно 10 масових % розпушувача, та від приблизно 0,25 масових % до приблизно 10 масових % лубриканта. Таблеткові суміші можуть пресувати безпосередньо або, застосовуючи барабан, щоб утворилися таблетки. Таблеткові суміші або частини сумішей альтернативно волого-, сухо- або розплавлено-гранульованими, згущеними з розплаву, або екструдованими перед таблетуванням. Кінцевий препарат може містити один або більше шари, та може бути покритим

або непокритим; він навіть може бути інкапсульованим. Препарат з таблеток обговорюється в "Фармацевтичні Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, H. Lieberman та L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Прийнятні препарати з модифікованим вивільненням для цілей винаходу описуються в патенті США № 6,106,864. Деталі інших технологій з прийнятним вивільненням, таких як високоенергетичні дисперсії та осмотичні, та покриті частинки можуть бути знайдені в "Фармацевтичні Technology On-line", 25(2), 1-14, Verma et al (2001). Застосування жувальної гумки, щоб досягти контрольованого вивільнення описане в WO 00/35298.

Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в кровоток, в м'яз, або у внутрішній орган. Прийнятні способи парентерального введення включають внутрішньовенний, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, внутрішньогрудинне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні способи.

Парентеральні препарати, як правило, є водні розчини, які можуть містити ексципієнти, такі як солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно з рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятні сформульованими як стерильний неводний розчин або як висушена форма, яку слід застосовувати разом з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Одержання парентеральних препаратів в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, легко можуть здійснювати, застосовуючи стандартні фармацевтичні методики, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Розчинність сполук формули (I), які застосовують в одержанні парентеральних розчинів, може бути збільшеною шляхом застосування відповідних методик формулювання, таких як введення агентів, що підвищують розчинність. Препарати для парентерального введення можуть бути сформульовані, таким чином, щоб бути миттєвого та/або модифікованого вивільнення. Модифікованого вивільнення препарати включають препарати з уповільненням, тривалим, періодичним, контрольованим, спрямованим та запрограмованим вивільненням. Таким чином сполуки за винаходом можуть бути сформульованими як тверді, напівтверді або тиксотропні рідкі для введення як імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких препаратів включають покриті лікарським засобом стенти та мікросфери з полі(dl-молочною-спів-гліколевою) кислоти (PGLA).

Сполуки за винаходом також можуть вводити місцево на шкіру або слизову оболонку, іншими словами, дермально або трансдермально. Типові препарати для даної мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, перев'язувальні матеріали, піни, плівки, шкірні пластірі, капсули-імпланти, імпланти, губки, волокна, бандажі та мікроемульсії. Також можуть застосовувати ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мунеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Крім того, включеними можуть бути підсилювачі проникності - дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin та Morgan (October 1999).

Інші способи місцевого введення включають доставку шляхом електропорації, іонофорезу, фонофорезу, сонофорезу та мікроголкової або безголкової (наприклад, Порошокієст™, Bioject™, тощо.) ін'єкції.

Сполуки за винаходом також можуть вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, у вигляді сухого порошку (або самостійно, як суміш, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як змішану частинку компонентів, наприклад, змішану з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з сухого порошкового інгалятора, або як аерозольний спрей з контейнера під тиском, насоса, спрея, розпилювача (переважно розпилювача з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману), або небулайзера, з або без застосування прийнятного пропеленту, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для інтраназального застосування, порошок може містити біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, розпилювач або небулайзер містить розчин або суспензію сполуки() за винаходом, який містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізації, або подовження вивільнення активного агента, пропелент(и) як розчинник та необов'язкову поверхнево-активну речовину, таку як сорбітану триолеат, олеїнову кислоту або олігомолекулу кислоту.

Перед тим як використовувати в формуляції сухого порошку або суспензії, продукт лікарського засобу мікронізують до розміру, прийнятного для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше, ніж 5 мікрон). Це може бути досягнуто застосовуючи будь-який відповідний

спосіб подрібнення, такий як на спіральній струменевому млині, помол на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, спосіб надкритичної обробки рідини з утворенням наночастинок, гомогенізації високого тиску або висушування при розпиленні.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), білістери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуффляторі можуть бути сформульовані таким чином, що містять порошкоподібну суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль, та функціональний модифікатор, такий як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у вигляді моногідрату, переважно останній. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятний склад розчину для застосування в розпилювачі з використанням електрогідродиніміки для отримання дрібнодисперсного туману може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки за винаходом на запуск, та об'єм запуску може варіювати від 1 мкл до 100 мкл. Типовий препарат може містити сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсоложувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть додавати до даних препаратів за винаходом, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

У випадку сухих порошкових інгаліторів та аерозолів, дозовану одиницю визначають за допомогою клапана, який доставляє відміряну кількість. Одиниці у відповідності з винаходом, як правило, є пристосованими, щоб вводити відміряну дозу або "затяжку", що містить від 1 мкг до 100 мг сполуки формули (I). Загальна денна доза, як правило, буде знаходитись в діапазоні від 1 мкг до 200 мг, яку можуть вводити однією дозою або, більш типово, як розділені дози протягом дня.

Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, в формі супозиторію, пессарію, бактерицидного засобу, вагінального кільця або клізми. Масло-какао є традиційною основою для супозиторію, але різні альтернативи можуть бути використані за необхідності.

Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в око або вухо, як правило, у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші препарати прийнятні для очного та вушного введення включають мазі, імпланти, які біорозкладаються (наприклад, гелеві губки, що розсмоктуються, колаген), та які не розкладаються біологічно (наприклад, силіконові), капсули-імпланти, лінзи та корпускулярні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечно сшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, можуть вводитись разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі препарати також можуть бути доставлені шляхом іонофорезу.

Сполуки за винаходом можуть комбінувати з розчинними макромолекулярними структурами, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні, або полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, маскування смаку, біодоступність та/або стабільність для застосування в будь-якому із зазначених вище способів введення.

Виявлено, що комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, є, як правило, прийнятними для більшості дозованих форм та шляхів введення. Застосовувати можуть як комплекси включення так і не комплекси включення. Як альтернативу до безпосереднього комплексоутворення з лікарським засобом, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш загально застосованими для даних цілей є альфа-, бета- та гама-циклодекстрини, приклади яких знайдуться в міжнародних заявках на патент №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148.

Для введення пацієнтам-людям, загальна денна доза сполук за винаходом, як правило, знаходиться в діапазоні від 1 мг до 10 г, такому як від 10 мг до 1 г, наприклад, від 25 мг до 500 мг, звичайно, в залежності від способу введення та ефективності. Наприклад, пероральне введення може вимагати загальну денну дозу від 50 мг до 100 мг. Загальну денну дозу можуть вводити однією або розділеними дозами та може, на розсуд лікаря, виходити за типовий діапазон наведений в даному документі. Дані дозування ґрунтуються на середньому суб'єкті-людині, що має масу від приблизно 60 кг до 70 кг. Лікар буде здатним легко визначити дози для суб'єктів, чия маса виходить за межі даного діапазону, такі як діти та люди похилого віку.

Сполуки за винаходом є корисними, оскільки вони демонструють фармакологічну активність, тобто, модулювання ГАМК_A каналу. Більш конкретно, сполуки за винаходом є позитивними алостеричними модуляторами ГАМК_A каналу. Переважні сполуки за винаходом є селективними модуляторами α_2 , α_3 та/або α_5 підтипів, з нижчою ефективністю та/або афінністю в α_1 , α_4 та α_6 підтипах. Сполуки за винаходом, відповідно, є для застосування в лікуванні розладів у тварин, для яких є показаним ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор. Переважно, твариною є ссавець, більш переважно, людиною.

В наступному аспекті винаходу передбачається сполука за винаходом для застосування як лікарського засобу.

В наступному аспекті винаходу передбачається сполука за винаходом для лікування розладу, для якого є показаним ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор.

В наступному аспекті винаходу передбачається застосування сполуки за винаходом для одержання лікарського засобу для лікування розладу, для якого є показаним ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор.

В наступному аспекті винаходу передбачається спосіб лікування розладу у тварини (переважно, ссавця, більш переважно, людиною), для якої є показаним ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор, який включає введення зазначеній тварині терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом.

ГАМК_A позитивні алостеричні модулятори формули (I) можуть застосовувати:

- як анальгетики, наприклад, для лікування болю, в тому числі гострого болю, хронічного болю, невропатичної болю, ноцицептивного (у тому числі запального) болю, соматичної болю, вісцерального болю та дисфункціонального болю, як додатково обговорюється нижче, та, зокрема, для больових станів, в яких існує компонент головного мозку або спинного мозку в основному механізмі;

- як проти судомні агенти, наприклад, для лікування епілепсії та пов'язаних з епілепсією розладів, зокрема, синдрому Леннокса-Гасто, хвороби Дравета, та генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+);

- як анксиолітичні агенти, наприклад для лікування панічного розладу, генералізованого тривожного розладу, стресових розладів, таких як посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад та стресовий розлад, викликаний речовинами, фобії, такі як агорафобія, соціальна фобія та фобії тварин, та обсесивно-компульсивний розлад; та

- як міорелаксанти, наприклад, для лікування м'язових спазмів, дистонії, спастичності (включаючи генералізовану та фокусну спастичність) та есенціального тремору.

ГАМК_A позитивні алостеричні модулятори формули (I) також можуть застосовувати для лікування аутизму, або як антипсихотичні агенти, наприклад, для лікування шизофренії.

Інші терапевтичні показання для ГАМК_A позитивних алостеричних модуляторів формули (I) включають застосування як антидепресанти, наприклад для лікування депресивних та біполярних розладів, та циклотимії; як протиблювотних агентів, наприклад для лікування блювоти, викликаній хіміотерапією- або опроміненням, після операційної нудоти та блювоти, та укачування; як агентів, підсилюючих когнітивну функцію, наприклад для лікування нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера та церебральна ішемія; як агенти для покращення сну, наприклад для лікування порушень сну, таких як безсоння та розлади циркадного ритму, такі як синдром зміни часових поясів, або для застосування як премедикації перед наркозом або ендоскопією; та застосування в лікуванні фенотипів наркоманії, таких як алкоголізм, синдром Ангельмана, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, нетримання сечового міхура, порушення кишечника, розлади прийому їжі, такі як нервова анорексія та нервова булімія, синдром фрагільних х-хромосоми, розлади слуху, такі як тиннітус та пов'язані з віком порушення слуху, розсіяний склероз, неврози, гіперактивність сечового міхура з сенсорним порушенням, передменструальний синдром, синдром неспокійних ніг, та нетримання сечі.

Переважаючим застосуванням для сполук формули (I) є лікування болю. Біль може бути або гострим, або хронічним та, крім того, може бути центрального та/або периферичного походження. Біль може бути нейропатичним та/або ноцицептивним, та/або запального характеру, такий як біль, що впливає або на соматичну або вісцеральну системи, а також дисфункціональний біль, що впливає на декілька систем.

Фізіологічний біль є важливим захисним механізмом, призначеним для попередження про небезпеку від потенційно больових подразників із зовнішнього середовища. Система працює через певний набір первинних сенсорних нейронів та активується больовими подразниками через периферичні механізми трансдукції сигналу (see Meyer et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter1). Дані сенсорні волокна є відомими як ноцицептори, та є

характерно малого діаметра аксонами з повільними швидкостями провідності, з яких є два основних типи, А-дельта волокна (мієлінові) та С-волокна (немієлінові). Ноцицептори кодують інтенсивність, тривалість та якість больового подразника та в силу їх топографічно організованої проєкції до спинного мозку, розташування подразника. Активність згенерована з внеском ноцицептора передається після складної обробки в задньому розі, або безпосередньо, або за допомогою ядер-реле мозкового стовбуру, до вентробазального таламуса та потім в корі головного мозку, де генерується відчуття болю.

Біль, в цілому, може бути класифікований як гострий або хронічний. Гострий біль починається раптово та є короткотривалим (зазвичай дванадцять тижнів або менше). Він, як правило, хоча і не завжди, є пов'язаним з конкретною причиною, такою як певна травма, часто є різким та серйозним, і може бути результатом від низки походжень, таких як операції, стоматологічних дій, деформації або розтягнення. Гострий біль, зазвичай, не призводить в результаті до будь-якої постійної психологічної реакції. Коли відбуваються значні пошкодження тканини тіла, через хворобу або травму, характеристики активації ноцицепторів можуть змінюватися, таким чином, що відбувається сенсibilізація на периферії, локально навколо пошкодження та центрально, де ноцицептори закінчуються. Дані ефекти призводять до підвищеної чутливості до болю. У гострого болю дані механізми можуть бути корисними, у просуванні захисної поведінки, яка можуть надати кращу можливість здійснити процес репарації. Було б нормальним очікувати, що чутливість повертається до нормального рівня, коли травма загоїлась. Однак, при багатьох хронічних больових станах, гіперчутливість далеко переживає процес загоєння, та часто через пошкодження нервової системи або зміни, які можуть бути пов'язані з дезадаптацією та аномальною активністю (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768). Таким чином, хронічний біль є довгостроковим болем, який, як правило, триває протягом більш ніж трьох місяців та призводить до значних психологічних і емоційних проблем. Типові приклади хронічного болю є невропатичний біль (наприклад, болюча діабетична невропатія або постгерпетична невралгія), синдром зап'ястного каналу, біль у спині, головний біль, біль при раку, біль при артриті та хронічний післяопераційний біль, але може включати будь-який хронічний хворобливий стан, що впливає на будь-яку систему, таку як ті, що описані в Міжнародній асоціації з вивчення болю (класифікація хронічного болю, публікації у вільному доступі для скачування за адресою <http://www.iasp-pain.org>).

Клінічний прояв болю є присутнім, коли серед симптомів пацієнта є дискомфорт та ненормальна функція чутливості. Пацієнти, як правило, досить неоднорідні та можуть представляти різні симптоми болю. Такі симптоми можуть включати: 1) спонтанний біль, який може бути нудним, печінням або ріжучим; 2) гіпертрофований біль у відповідь на больові подразники (гіпералгезії); та 3) біль, зазвичай, одержаний від нейтральних подразників (аллодинія) (Meyer et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter1). Хоча пацієнти, які страждають від різних форм гострого та хронічного болю, можуть мати схожі симптоми, механізми, що лежать в основі, можуть бути різними, та можуть, таким чином, вимагати різні стратегії лікування. Якщо не приймати до уваги гострий або хронічний, біль також може бути, в широкому сенсі, поділений на категорії: ноцицептивний біль, що впливає на або соматичну, або вісцеральну системи, який по природі можуть бути запальним (пов'язаним з пошкодженням тканини та інфільтрацією імунних клітин); або невропатичним болем.

Ноцицептивний біль може бути визначений, як процес, за яким інтенсивні теплові, механічні або хімічні подразники, є виявленими шляхом субпопуляції периферичних нервових волокон, що називаються ноцицепторами, та можуть бути викликані пошкодженням тканин або інтенсивними подразниками з потенціалом призвести до пошкодження. Больові аференти активуються трансдукції подразників ноцицепторами в місці пошкодження та активують нейрони в спинному мозку на рівні їх закінчення. Потім передаються по трактам спинного мозку в головний мозок, де біль сприймається (Meyer et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter1). Мієлінові А-дельта волокна швидко передають та є відповідальними за гострі та прострільні больові відчуття, у той час, як немієльовані С волокна передають з меншою швидкістю та передають тупий або ниючий біль. Ноцицептивний біль від помірного до важкого гострого є вираженою ознакою болю від напруги/розтягування, опіків, інфаркту міокарда та гострого панкреатиту, післяопераційного болю (болю після будь-якого типу хірургічної процедури), посттравматичного болю, болю, пов'язаного з подагрою, болю при раку та болю у спині. Біль при раку може бути хронічним болем, таким як біль пов'язаний з пухлиною (наприклад, кістковий, головний біль, лицевий біл або вісцеральний біль) або біль, пов'язаний з протираковою терапією (наприклад, у відповідь на хіміотерапію, імунотерапію, гормональну терапію або променеву терапію). Біль у спині може бути через грижеві або прорвані міжхребетні диски або порушення поперекових дугівідросткових суглобів, крижово-клубових суглобів,

параспинальних м'язів або задньої поздовжньої зв'язки. Біль у спині може усуватися природно, але у деяких пацієнтів, коли він триває більше 12 тижнів, він стає хронічним станом, який може бути особливо виснажливим.

Ноцицептивний біль також може бути пов'язаним із запальними станами. Запальний процес є складними серіями біохімічних та клітинних подій, активованих у відповідь на пошкодження тканини або присутність чужорідних речовин, що в результаті призводить до набряку та болю (McMahon et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter3). Загальний запальний стан, пов'язаний з болем представляє собою артрит. Встановлено, що майже 27 мільйонів американців мають симптоматичний остеоартрит (ОА) або дегенеративне захворювання суглобів (Lawrence et al., 2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35); більшість пацієнтів з остеоартритом звертаються за медичною допомогою через асоційований біль. Артрит має значний вплив на психосоціальну та фізичну функцію та, як відомо, є таким, що призводить до інвалідності в літньому віці. Ревматоїдний артрит є іммуноопосередованим, хронічним, запальним поліартритним захворюванням з переважним ураженням периферичних синовіальних суглобів. Він є одним з найпоширеніших хронічних запальних станів в розвинених країнах та є основною причиною болю.

Стосовно ноцицептивного болю вісцерального походження, вісцеральний біль є результатом активації ноцицепторів грудних органів, тазових органів або органів черевної порожнини (Bielefeldt та Gebhart, 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter48). Це включає репродуктивні органи, селезінку, печінку, шлунково-кишковий тракт та сечовивідні шляхи, структури дихальних шляхів, серцево-судинну систему та інші органи, що містяться в черевній порожнині. Таким чином, вісцеральний біль стосується болю, пов'язаного зі станом таких органів, таких як синдром хворобливого сечового міхура, інтерстиціальний цистит, простатит, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, ниркової коліки, синдром подразненого кишечника, ендометріоз та дисменорейний стан (Classification of Chronic Pain, доступна за адресою <http://www.iasp-pain.org>). В даний час можливість щодо нейропатичного внеску (або через центральні зміни або нервові травми/пошкодження) у вісцеральні больові стани є погано зрозумілим, але може відігравати певну роль за певних умов (Aziz et al., 2009, Dig Dis 27, Suppl 1, 31-41).

Нейропатичний біль на даний момент визначають як біль, що виникає як прямий наслідок ураження або захворювання, що впливають на соматосенсорну систему. Пошкодження нерва може бути викликане травмою та хворобою, та таким чином, термін "нейропатичний біль" охоплює безліч розладів з різноманітними етіологіями. Вони включають, але не обмежуються цим, периферичну невротію, діабетичну невротію, постгерпетичну невралгію, невралгію трійчастого нерва, біль в спині, ракову невротію, невротію при ВІЛ, фантомний біль кінцівок, синдром кистьового каналу, центральний біль після інсульту та біль, пов'язаний з хронічним алкоголізмом, гіпотиреозом, уремією, склерозом, пошкодженням спинного мозку, хворобою Паркінсона, епілепсією та дефіцитом вітамінів. Нейропатичний біль є патологічним, оскільки він не має захисної ролі. Крім того, він часто є присутнім після того, як першопричинний біль зник, зазвичай, триваючи протягом багатьох років, що значно знижується якість життя пацієнта (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber et al., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Naanraa et al., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Симптоми нейропатичного болю є такими, що важко піддаються лікуванню, оскільки вони часто є неоднаковими навіть серед пацієнтів з однаковим захворюванням (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber et al., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Naanraa et al., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Вони включають спонтанний біль, який може бути безперервним, та нападоподібним або ненормальним спровокованим болем, таким як гіпералгезія (підвищена чутливість до больових подразників) та аллодинія (чутливість до зазвичайного нейтрального подразника).

Слід зазначити, що деякі типи болю мають множинні етіології та, таким чином, можуть бути класифіковані в більше ніж одній галузі, наприклад, біль в спині, біль при раку та навіть головний біль-мігрень може включати як ноцицептивні, так і нейропатичні компоненти.

Аналогічно, інші типи хронічного болю, можливо, менш добре вивчені, не легко ідентифікувати застосовуючи спрощенні визначення ноцицептивного або нейропатичного. Такі стани включають, зокрема, фіброміалгію та синдром хронічного регіонального болю, які часто описують, як дисфункціональні больові стани, наприклад, фіброміалгію або комплексний регіональний больовий синдром (Woolf, 2010, J Clin Invest, 120, 3742-3744), але які є включеними в класифікації хронічних больових станів (Classification of Chronic Pain, доступні за адресою <http://www.iasp-pain.org>).

ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор може бути прийнятно поєднаним з іншою фармакологічно активною сполукою, або з двома або більше іншими фармакологічно

активними сполуками, зокрема, в лікуванні болю. Такі комбінації дають можливість значних переваг, включаючи дотримання пацієнтом режиму дозування, легкість дозування та синергетичну активність.

У комбінаціях, що наведені далі сполуку за винаходом можуть вводити одночасно, поспідовно або роздільно в комбінації з іншим терапевтичним агентом або агентами.

Для лікування болю, ГАМК_A позитивний алостеричний модулятор формули (I), або його фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, можуть вводити в комбінації з одним або більше агентами, вибраними з:

- селективного Nav1.3 каналного модулятора, такого як сполука, розкрита в WO2008/118758;

- селективного Nav1.7 каналного модулятора, такого як сполука, розкрита в WO2010/079443, наприклад, 4-[2-(5-аміно-1H-піразол-4-іл)-4-хлорфеноксид]-5-хлор-2-флуор-N-1,3-тіазол-4-ілбензолсульфонамід або 4-[2-(3-аміно-1H-піразол-4-іл)-4-(трифлуорметил)феноксид]-5-хлор-2-флуор-N-1,3-тіазол-4-ілбензолсульфонамід, або їх фармацевтично прийнятна сіль;

- селективного Nav1.8 каналного модулятора;

- селективного Nav1.9 каналного модулятора;

- сполуки, яка модулює активність у більше, ніж одного Nav каналу, включаючи неселективний модулятор, такий як бупівакаїн, карбамазепін, ламотриджин, лідокаїн, мексилетин або фенітоїн;

- будь-якого інгібітора сигнальної системи фактора росту нервів (NGF), такого як: агент, що зв'язується з NGF та інгібує NGF біологічну активність та/або в прямому напрямку шляху(ів), опосередкованих NGF сигнальною системою (наприклад, танезумаб), TrkA антагоніст або p75 антагоніст, або агент, що інгібує в прямому напрямку сигнальної системи по відношенню до NGF стимульованої TrkA або P75 сигнальної системи;

- інгібітора нейротрофних шляхів, де таке інгібування досягають, застосовуючи: (а) агент, що зв'язується з фактором росту нервів (NGF) (наприклад, танезумаб, фасінумаб або фулранумаб), нейротрофним фактором головного мозку (BDNF), нейротрофін-3 (NT-3) або нейротрофін-4 (NT-4), або з більше ніж одним із зазначених вище нейротрофінів (наприклад, розчинним P75); або (b) агент, що інгібує функцію рецептора на одному або більше з TrkA, TrkB, TrkC або P75, або в ортостеричному сайті, алостеричний сайт або шляхом інгібування каталітичної активності рецептора(ів);

- сполуки, яка підвищує рівні ендоканнабіноїдів, такої як сполука з інгібіторною амідгідролазною жирної кислоти (FAAH) або моноацилгліцеринліпазною (MAGL) активністю;

- анальгетиком, зокрема, парацетамолом;

- опиоїдного анальгетика, такого як: бупренорфін, буторфанол, кокаїн, кодеїн, дигідрокодеїн, фентаніл, героїн, гідроксон, гідроморфон, левалморфан, леворфанол, меперидин, метадон, морфін, налмефен, налорфін, налоксон, налтрексон, нальбуфін, оксиморфон, пропоксифен або пентазоцин;

- опиоїдного анальгетика, який переважно стимулює специфічний внутрішньоклітинний шлях, наприклад G-протеїну, на відміну від набору бета арестину, такого як TRV130; опиоїдного анальгетика з додатковою фармакологією, такою як: інгібуючою активністю зворотного захоплення норадреналіну (норепінефрину) (NRI), наприклад, тапентадол; інгібуючою активністю зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (SNRI), наприклад, трамадол; або активністю агоніста ноціцептінового рецептора (NOP), такого як GRT6005;

- нестероїдного протизапального лікарського засобу (NSAID), такого як інгібітор неселективної циклооксигенази (COX), наприклад, аспірин, диклофенак, дифлузінал, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, німесулід, нітрофлурбіпрофен, олсалазин, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин, суліндак, толметин або зомепірак; або COX-2 селективний інгібітор, наприклад целекоксиб, деракоксиб, еторикоксиб, мавакоксиб або парекоксиб;

- антагоністу простагландин E2 підтипу 4 (EP4);

- інгібітору синтази мікосомального простагландину E типу 1 (mPGES-1);

- седативного, такого як глутетимід, мепробамат, метаквалон або дихлоральфеназон;

- ГАМКА модулятора з широким підтипом модуляторних ефектів, опосередкованих через бензодіазепіновий сайт зв'язування, такого як хлордіазепоксид, алпразолам, діазепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триаололам, клоназепам або клобазам;

- ГАМКА модулятора з підтип-селективними модуляторними ефектами, опосередкованими через бензодіазепіновий сайт зв'язування зі зниженими побічними діями, наприклад, седацією,

такого як TPA023, TPA023B, L-838,417, CTP354 або NSD72;

- ГАМКА модулятора, що діє через альтернативні сайти зв'язування на рецептор, такого як барбітурати, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабітал, мефобарбітал, методекситал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал або тіопентал; нейростероїди, такі як альфасалон, альфадолон або ганаксолон; β -субодиничні ліганди, такі як етифоксин; або δ -переважаючі ліганди, такі як габоксодол;

- GlyR3 агоніста або позитивного алостеричного модулятора;

- релаксанта скелетних м'язів, наприклад, баклофена, карисопродола, хлорзоксазона, циклобензаприну, метаксолон, метокарбамолу або орфренадину;

- антагоніста глутаматного рецептора або негативного алостеричного модулятора, такого як антагоніст NMDA рецептора, наприклад, декстрометорфан, декстрорфан, кетамін або мемантин; або mGluR антагоніста або модулятора;

- альфа-адренергічного агента, такого як клонідин, гуанфацин або дексметатомідин;

- бета-адренергічного агента, такого як пропранолол;

- трициклічного антидепресанта, наприклад, десипраміну, іміпраміну, амітриптиліну або нортриптиліну;

- антагоніста тахікініну (NK), такого як апрелітант або маропітант;

- мускаринового антагоніста, наприклад, оксibuтиніну, толтеродину, пропіверину, тропісію хлориду, дарифенацину, соліфенацину, теміверину та іпратропію;

- холінергічного (накотинового) анальгетика, такого як іспроніклін (TC-1734), вареніклін або нікотин;

- агоніста (наприклад, резіфератоксин або капсаїцин) або антагоніста (наприклад, капсазепін або маватрап) транзитного рецепторного потенціала V1 (TRPV1) рецептора;

- агоніста (наприклад, цинамальдегід або гірчична олія) або антагоніста (наприклад, GRC17536 або CB-625) транзитного рецепторного потенціала A1 (TRPA1) рецептора;

- агоніста (наприклад, ментол або іцилін) або антагоніста транзитного рецепторного потенціала M8 (TRPM8) рецептора;

- агоніста або антагоніста (наприклад GRC-15300) транзитного рецепторного потенціала V3 (TRPV3) рецептора;

- кортикостероїда, такого як дексаметазон;

- агоніста або антагоніста 5-HT рецептора, зокрема, агоніста 5-HT_{1B/1D}, такого як елетриптан, суматриптан, наратриптан, золмітриптан або ризатриптан;

- антагоніста 5-HT_{2A} рецептора;

- PDEV інгібітора, такого як силденафіл, тадалафіл або варденафіл;

- альфа-2-дельта ліганда, такого як габапентин, габапентин енакарбіл або прегабалін;

- інгібітор зворотного захоплення серотоніну (SRI), такого як сертралін, деметилсертралін, флуоксетин, норфлуоксетин, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, дезметилциталопрам, есциталопрам, d, l-фенфлурамін, фемоксетин, іфоксетин, ціанодотієлін, літоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламін та тразодон;

- NRI, такого як мапротилін, лофепрамін, міртазепін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міансерин, бупропріон, метаболіт бупропріону, гідроксибупропріон, номіфензин та вілоксазин, зокрема, інгібітора селективного зворотного захоплення норадреналіну, такого як ребоксетин;

- SNRI, такого як венлафаксин, O-дезметилвенлафаксин, кломіпрамін, дезметилкломіпрамін, дулоксатин, мілнаципран та іміпрамін;

- Інгібітора індукованої синтази оксиду нітрогену (iNOS);

- антагоніста лейкотриєну B₄;

- інгібітора 5-ліпоксигенази, такого як зилеутон;

- агента, що відкриває калієві канали або позитивного модулятора, такого як агент, що відкриває, або позитивний модулятор KCNQ/Kv7 (наприклад, ретигабін або флупіртин), що внутрішньо випрямляє G протеїн-сполучений калієвий канал (GIRK), кальцій-активований калієвий канал (K_{Ca}) або калієвий потенціалзалежний канал, такий як член підродини A (наприклад Kv1.1), підродини B (наприклад Kv2.2) або підродини K (наприклад TASK, TREK або TRESK);

- антагоніста P₂ × 3 рецептора (наприклад AF219) або антагоніста рецептора, який містить як одну зі своїх субодиниць P₂ × 3, субодиницю, таку як P₂ × 2/3 гетеромерний рецептор;

- блокатора CaV2.2 кальцієвого каналу (N-тип), такого як зиконотид; та

- блокатора CaV3.2 кальцієвого каналу (T-тип), такого як етосуксимід.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є комбінації сполуки за винаходом разом з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, які споліють швидкість метаболізму сполуки за винаходом, таким чином, призводячи до підвищення дії в пацієнтах.

Підвищення дії таким способом є відомим як бустування. Це має перевагу в тому, що дає збільшення ефективності сполуки за винаходом або зниження дози, яку потрібно досягати, щоб досягти такої самої ефективності як у не бустованої дози. Метаболізм сполук за винаходом включає окиснюючі процеси, які здійснюються ферментами P450 (CYP450), зокрема, CYP 3A4, та кон'югацію з UDP глюкуронозилтрансферазою та ферментами сульфатування. Таким чином, серед агентів, які можуть застосовувати для того, щоб підвищити дію на пацієнта сполуки винаходу, є такі, що можуть діяти, як інгібітори, щонайменше, однієї ізоформи ферментів цитохрому P450 (CYP450). Ізоформи CYP450, які з успіхом можуть інгібувати, включають, але не обмежується цим, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Прийнятні агенти, які можуть застосовувати для інгібування CYP 3A4, включають ритонавір, саквінават, кетоконазол, н-(3,4-дифлуорбензил)-N-метил-2-[[4-(метоксипіридин-3-іл)аміно]сульфоніл]бензамід та н-(1-(2-(5-(4-флуорбензил)-3-(піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід.

в межах обсягу винаходу є те, що дві або більше фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку за винаходом, можуть, з метою зручності, бути зкомбінованими у вигляді набору, прийнятного для спів-введення композицій. Таким чином, набір за винаходом містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше, одна з яких містить сполуку за винаходом, та засоби для роздільного зберігання зазначених композицій, такі як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є звичайна блістерна упаковка, які застосовують для пакування таблеток, капсул, тощо. Набір за винаходом є особливо прийнятним для введення різних дозованих форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій в різні періоди дозування, або для титрування окремих композицій одна проти іншої. Для того, щоб допомогти дотримуватися режиму терапії, набір, як правило, містить інструкції щодо введення та може бути забезпечений, так званою пам'яткою.

В іншому аспекті винахід передбачає фармацевтичний продукт (такий як у вигляді набору), який містить сполуку за винаходом разом з одним або більше додатковими терапевтично активними агентами, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування в лікуванні розладу, для якого є показаним Na_v1.8 модулятор.

Слід розуміти, що всі посилання в даному документі щодо лікування включають терапевтичне, паліативне та профілактичне лікування.

В необмежуваних прикладах та одержаннях, які наведено далі в описі, та в зазначених вище схемах, наступні скорочення, визначення та аналітичні процедури можуть означати:

AsOH - оцтова кислота;

APCI - мас-спектр хімічної іонізація при атмосферному тиску;

Арбоцель - фільтруючий агент;

ш - широкий;

Целіт® - фільтруючий агент;

CDI-N, N'-карбонілдіімідазол;

Cs₂CO₃ - карбонат цезію;

Cu(асас)₂ - купруму (II) ацетилацетонат;

CuI - йодид купруму (I);

Cu(OAc)₂ - ацетат купруму (II);

δ - хімічний зсув;

д - дублет;

DABCO-1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан;

DAD - детектор на діодній матриці;

ДХМ - дихлорметан; метиленхлорид;

DCC-N, N'-дициклогексилкарбодіімід;

DDQ-2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінон;

ДІПЕА - н-етилдіізопропіламін, N, N-діізопропілетиламін;

ДМАП - 4-диметиламінопіридин;

ДМФ - N, N-диметилформамід;

ДМСО - диметилсульфоксид;

EDCI.HCl-1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид;

EDCI.MeI-N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід метилйодид;

ЕДТО - етилендіамінтетраоцтову кислоту;

ELSD - випарний детектор світлорозсіювання;

ЕС - електроспрей іонізацію;

Et₂O - діетиловий етер;

EtOAc - етилацетат;

- EtOH - етанол;
 HATU-2-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафлуорфосфат;
 HBTU-O-бензотриазол-1-іл-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафлуорфосфат;
 HCl - гідрохлоридна кислота;
 5 НОВТ-N-гідроксибензотриазолу гідрат;
 ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія;
 ІПС - ізопропанол;
 Ir₂(OMe)₂COD₂ - біс(1,5-циклооктадієн)ди-μ-метоксидііридію (I);
 K₂CO₃ - карбонат калію;
 10 KHSO₄ - гідрогенсульфат калію;
 KOAc - ацетат калію;
 KOH - гідроксид калію;
 K₃PO₄ - триосновний фосфат калію;
 л - літр
 15 РХ-МС - рідинна хроматографія мас-спектрометрія (R_t = час утримання);
 LiOH - гідроксид літію;
 м - мультиплет;
 MeOH - метанол;
 2-МеТГФ - 2-метилтетрагідрофуран;
 20 MgSO₄ - сульфат магнію;
 m/z - пік мас-спектра;
 NaH - гідрид натрію;
 NaHCO₃ - гідрогенкарбонат натрію;
 Na₂CO₃ - карбонат натрію;
 25 NaHSO₃ - бісульфіт натрію;
 NaHSO₄ - гідрогенсульфат натрію;
 NaOH - гідроксид натрію;
 Na₂SO₄ - сульфат натрію;
 NBS-n-бромсукцинімід
 30 NH₄Cl - хлорид амонію;
 NMP-n-метил-2-піролідон;
 ЯМР - ядерно-магнітний резонанс;
 Pd-118 - дихлор[1,1' біс(ди-трет-бутилфосфіно)]фероцен паладію (II);
 PdCl₂(dtbpf) - дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)]фероцен паладію (II);
 35 Pd/C - паладій на вугіллі;
 Pd(PPh₃)₄ - паладію тетра(трифенілфосфін);
 Pd(dppf)₂Cl₂·ДХМ - [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), комплекс з
 дихлорметаном;
 Pd₂(dba)₃ - три(добензиліденацетон)дипаладію(0);
 40 Pd(OAc)₂ - ацетат паладію;
 Pd(OH)₂/C - паладію гідроксид на вугіллі;
 Прер - одержання;
 POBr₃ - оксидбромід фосфору;
 фунт/кв. Дюйм - фунт на квадратний дюйм;
 45 RuВор - (бензотриазол-1ілокси)трипіролідінофосфонію гексафлуорфосфат;
 кв - квартет;
 Rt - час утримання;
 с - синглет;
 SPhos-2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл;
 50 т - триплет;
 TBAF - тетрабутиламонію флуорид;
 TBME - трет-бутилдиметиловий етер;
 ТГФ - тетрагідрофуран;
 ТГП - тетрагідропіран;
 55 ТШХ - тонкошарова хроматографія;
 УФ - ультрафіолет; та
 WSCDI-1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид
 Одержання та приклади, що наведені далі, ілюструють винахід, але не обмежують винахід
 будь-яким способом. Всі вихідні речовини є комерційно доступними або описаними в літературі.
 60 Всі температури зазначені в °C. Флеш-колоночну хроматографію проводили використовуючи

силікагель 60 Merck (9385). Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на пластинах Merck з силікагелем 60 (5729). "R_f" представляє собою відстань, яку проходить сполука розділена на відстань, яку про фронт розчинника на пластині ТШХ. Температури плавлення визначали, використовуючи прилад Gallenkamp MPD350, та не корегували. ¹H-ЯМР спектри записували на Varian Mercury 300 або 400 МГц, Bruker Avance 400 МГц ЯМР або Jeol ECX 400 МГц. ЯМР спектри одержували в розчинах ДМСО-d₆ (представлені в м.ч.). Інші ЯМР розчинники застосовували за необхідністю. Коли наводять піки мультиплетності, застосовують наступні скорочення: с = синглет, д = дублет, т = триплет, м = мультиплет, ш = уширений, дд = дублет дублетів, дт = дублет триплетів.

РХ-МС представляє рідинну хроматографію мас-спектрометрію (R_t = час утримання). Коли надається співвідношення розчинників, то співвідношення є за об'ємом.

Мас-спектри (MS) реєстрували, використовуючи або електроспрей іонізацію (ESI), або хімічну іонізацію при атмосферному тиску (APCI). Мас-спектроскопію проводили, використовуючи Finnigan Navigator одноквадрольний електроспрей мас-спектрометр, Finnigan aQa APCI мас-спектрометр або Applied Biosystem Q-Trap.

Коли повідомляють, що сполуки одержували за способом, описаним для попереднього одержання або прикладу, то кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що час реакції, кількість еквівалентів реагентів та температури реакції можуть бути модифікованими для кожної конкретної реакції, та що, однак при цьому може бути необхідним, або бажаним, застосовувати різне виділення продукту реакції або умов очистки.

РХ-МС системи

Коли аналізують один зразок сполуки за допомогою РХ-МС, існує 16 способів, які використовуються, що показані нижче:

Система 1

А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Колонка: Agilent Extend C18 фаза - 50 × 3 мм з розміром частинки 3 мікрона

Градiєнт: 95-0 % А протягом 3,5 хв., 1 хв. - утримання, 0,4 хв. - час врівноважування, 1,2 мл/хв. - швидкість потоку

УФ: 210 нм - 450 нм DAD

Температура: 50 °C

Система 2

А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Колонка: Waters Sunfire C18 фаза 50 × 4,6 мм з розміром частинки 5 мікронів

Градiєнт: 95-5 % А понад 3 хв., 1 хв. - утримання, 2 хв. - час врівноважування, 1 мл/хв. - швидкість потоку

УФ: 210 нм - 450 нм DAD

Температура: 50 °C

Система 3

А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Колонка: Phenomenex C18 фаза 20 × 4,0 мм з розміром частинки 3 мікрона

Градiєнт: 98-2 % А понад 1,5хв., 0,3 хв. - утримання, 0,2 - час врівноважування, 1,8 мл/хв. - швидкість потоку

УФ: 210 нм - 450 нм DAD

Температура: 75 °C

Система 4

А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % мурашиної кислоти в 70 % MeOH:30 % ІПС

Колонка: Phenomenex C18 фаза 20 × 4,0 мм з розміром частинки 3 мікрона

Градiєнт: 98-10 % А понад 1,5хв., 0,3 хв. - утримання, 0,2 - час врівноважування, 2 мл/хв. - швидкість потоку

УФ: 210 нм - 450 нм DAD

Температура: 75 °C

Система 5

А: 0,05 % мурашиної кислоти у воді

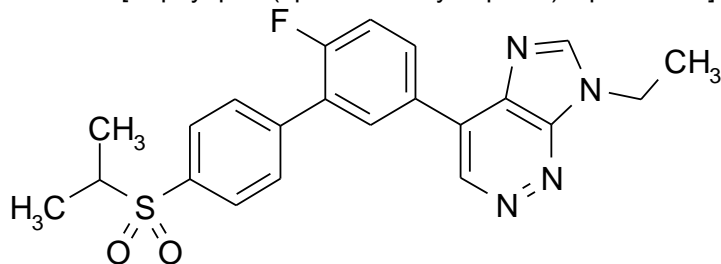
В: 0,05 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Колонка: Phenomenex Gemini C18 фаза, 50 × 4,60 мм з розміром частинки 3 мікрона.

- Градiєнт: від 5 % В до 95 % В понад 3,5 хвилин. Утримання до 4,5 хвилин. 2,0 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 200 нм - 400 нм DAD
Температура: 40 °C.
- 5 Система 6
А: вода
В: ацетонітрил
D: 1,0 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі
Колонка: XBridge C18 2,1 × 30 мм з розміром частинки 5 мікронів
- 10 Градiєнт: від 5 % В до 95 % В понад 2,3 хвилин. Утримання до 3,5 хвилин. 1,0 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 215 нм - 350 нм DAD
Температура: 25 °C.
Система 7
- 15 А: 10 мМ ацетату амонію у воді (основний буфер)
В: ацетонітрил
Колонка: Xbridge C18 4,6 × 50 мм з розміром частинки 5 мікронів
Градiєнт: від 90 % [буфер] та 10 % [MeCN] до 70 % [буфер] та 30 % [MeCN] в 1,5 хв., далі до 10 % [буфер] та 90 % [MeCN] в 3,0 хв., утримання протягом 4 хв. та повертаються до початкової умови через 5 хв.),
- 20 1,2 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 220 нм
Температура: 25 °C
Система 8
- 25 А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді (об./об.) [буфер]
В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі (об./об.) [MeCN]
Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 4,6 × 50 мм з 3 мікрона розміром частинки
Градiєнт: від 95 % [буфер] та 5 % [MeCN] до 0 % [буфер] та 100 % [MeCN] від 0,0-4,1 хв., утримують від 4,1 до 4,5 хв. та в кінці повертаються до початкової умови 4,5-5,0 хв., 1,5 мл/хв. - швидкість потоку
- 30 УФ: 200 нм - 450 нм DAD
Температура: 60 °C
Система 9
- 35 А: 0,05 % мурашиної кислоти у воді (кислотний буфер)
В: ацетонітрил
Колонка: Gemini C18 4,6 × 50 мм з розміром частинки 5 мікронів
Градiєнт: від 90 % [буфер] та 10 % [MeCN] до 70 % [буфер] та 30 % [MeCN] в 1,5 хв., далі до 10 % [буфер] та 90 % [MeCN] в 3,0 хв., утримання протягом 4 хв. та в кінці повертаються до початкової умови через 5 хв.), 1,2 мл/хв. - швидкість потоку
- 40 УФ: 220 нм
Температура: 25 °C
Система 10
- 45 А: 20 мМ форміат амонію у воді (основний буфер)
В: ацетонітрил
Колонка: Gemini-NX 5 мкм C18 110A 50 × 4,6 мм колонка
Градiєнт: 5-95 % А понад 3,5 хв., 1 хв. - утримання, 95-5 % А понад 0,1 хв., 2 мл/хв. - швидкість потоку
- 50 УФ: 210 нм - 450 нм DAD 2 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 260 нм
Температура: 40 °C
Система 11
- 55 А: 20 мМ форміат амонію у воді (основний буфер)
В: ацетонітрил
Колонка: XBridge C18 5 мкм 50 × 4,6 мм колонка
Градiєнт: 5-95 % А понад 3,5 хв., 1 хв. - утримання, 95-5 % А понад 0,1 хв., 2 мл/хв. - швидкість потоку
- 60 УФ: 210 нм - 450 нм DAD 2 мл/хв. - швидкість потоку
Температура: 25 °C
Система 12
А: 0,05 % мурашиної кислоти у воді (кислотний буфер)

- В: 0,05 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі
Колонка: Gemini-NX 5 мкм C18 110A 50 × 4,6 мм колонка
5-95 % А понад 3,5 хв., 1 хв. - утримання, 95-5 % А понад 0,1 хв., 2 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 210 нм - 450 нм DAD 2 мл/хв. - швидкість потоку
- 5 Температура: 40 °C
Система 13
А: 0,05 % мурашиної кислоти у воді (кислотний буфер)
В: 0,05 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі
Колонка: XBridge C18 5 мкм 50 × 4,6 мм колонка
10 5-95 % А понад 3,5 хв., 1 хв. - утримання, 95-5 % А понад 0,1 хв., 2 мл/хв. - швидкість потоку
УФ: 210 нм - 450 нм DAD 2 мл/хв. - швидкість потоку
Температура: 25 °C
- Система 14
15 А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді (об./об.)
В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі (об./об.)
Колонка: Кислота: Waters Acquity UEPX BEH, 2,1 мм x 50 мм, C18, 1,7 мкм
Профілі градієнту: потік-1,25мл/хв.
1,5 хв. Run: початкові умови: А-95 %:В-5 %; утримання в початковому від 0,0-0,1 хв; лінійна
20 частотна модуляція до А-5 %:В-95 % понад 0,1-1,0 хв; утримання при А-5 %:В-95 % 1,0-1,1хв;
повертаються до початкових умов 1,1-1,5 хв.
Температура: 60 °C
- Система 15
25 Колонка: Waters symmetry 2,1*50 мм 5мкм
Рухома фаза: від 0 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО) до 60 % MeCN (0,1 % ТФО) у воді (0,1 % ТФО)
Довжина хвилі: 220 нм
- Система 16
30 А: 0,0375 % ТФО у воді
В: 0,01875 % ТФО в MeCN
Колонка: Welch XB-C18 2,1*50 мм 5 мкм
Градієнт: від 99 % [А] та 1 % [В] до 95 % [А] та 5 % [В] через 1 хв., далі до 100 % [В] через 4,0
хв. та в кінці повертаються до початкової умови через 4,30 хв., 0,8 мл/хв. - швидкість потоку
- 35 УФ: API-ES
Температура 50 °C
Препаративна ВЕРХ:
Коли зразок сполуки чистять, застосовуючи препаративну ВЕРХ, то існує два способи, які використовують, які наведені нижче:
- 40 Спосіб 1 кислотні умови
Колонка Gemini NX C18, 5 мкм 21,2 × 100 мм
Температура навколишнього середовища
Детектування ELSD-MS
Рухома фаза А 0,1 % мурашиної кислоти у воді
45 Рухома фаза В 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі
Градієнт початковий 0 % В, 1 хв. - 5 % В; 7 хв. - 98 % В; 9 хв. - 98 % В; 9,1 хв. - 5 % В; 10 хв. - 5 % В
швидкість потоку - 18 мл/хв.
Об'єм, що вводиться 1000 мкл
- 50 Спосіб 2 основні умови
Колонка Gemini NX C18, 5 мкм 21,2 × 100 мм
Температура навколишнього середовища
Детектування ELSD-MS
Рухома фаза А 0,1 % діетиламіну у воді
55 Рухома фаза В 0,1 % діетиламіну в ацетонітрилі
Градієнт початковий 0 % В, 1 хв. - 5 % В; 7 хв. - 98 % В; 9 хв. - 98 % В; 9,1 хв. - 5 % В; 10 хв. - 5 % В
швидкість потоку - 18 мл/хв.
Об'єм, що вводиться - 1000мкл
- 60 Приклад 1

7-Етил-4-[6-флуор-4'-(пропан-2-ілсульфоніл)біфеніл-3-іл]-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин

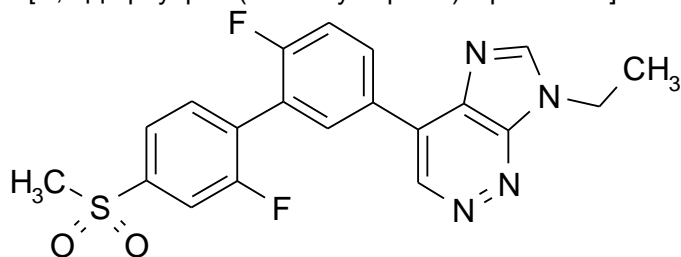


До розчину 7-етил-4-(4-флуор-3-йодфеніл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 10, 41 мг, 0,11 ммоль) та 4-(ізопропілсульфоніл)фенілборонової кислоти (38 мг, 0,17 ммоль) в безводному діоксані (2,0 мл) додавали водний розчин Na_2CO_3 (1М розчин, 0,56 мл, 0,56 ммоль), та розчин дегазували. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (6,9 мг, 0,0060 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 2 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, потім додавали EtOAc (10 мл) та воду (10 мл). Шари розділяли, та органічний шар сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та випаровували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 1), одержуючи заявлену сполуку з виходом 64 %, 29,7 мг.

PX-МС (Система 6) $R_t=1,47$ хвилин МС m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 2

4-[2',6-Дифлуор-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-3-іл]-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



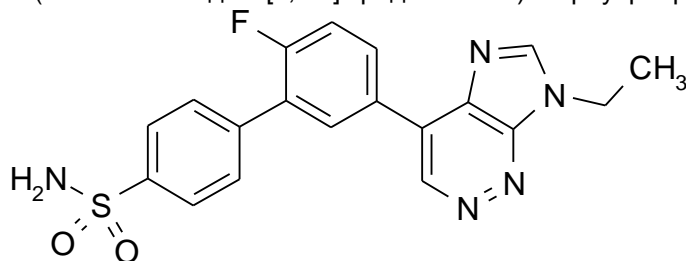
Одержували відповідно до способу, описаному вище в прикладі 1, використовуючи 4-(3-йод-4-флуорфеніл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 11, 50 мг, 0,16 ммоль) та 2-флуор-4-(метилсульфоніл)фенілборонову кислоту (68 мг, 0,31 ммоль). Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 83 %, 53,8 мг.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,69 (т, 3H), 3,14 (с, 3H), 4,59 (кв, 2H), 7,43 (дд, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 8,28-8,32 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,32-8,36 (м, 1H), 9,38 (с, 1H).

PX-МС (Система 5) $R_t=1,19$ хвилин, МС m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 3

5'-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-2'-флуорбіфеніл-4-сульфонамід

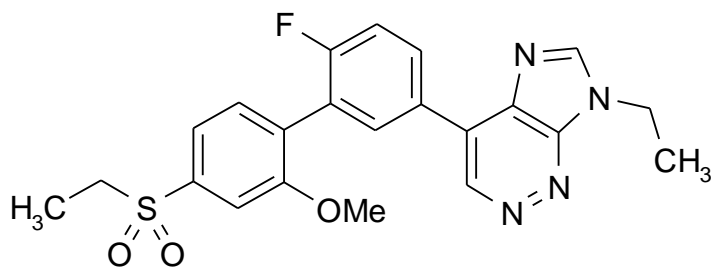


Одержували відповідно до способу, описаному вище в прикладі 1, використовуючи 7-етил-4-(4-флуор-3-йодфеніл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 10) та 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензолсульфонамід (Одержання 80), одержуючи заявлену сполуку з виходом 57 %, 24,8 мг.

PX-МС (Система 6) $R_t=1,27$ хвилин, МС m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 4

7-Етил-4-[4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метоксибіфеніл-3-іл]-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



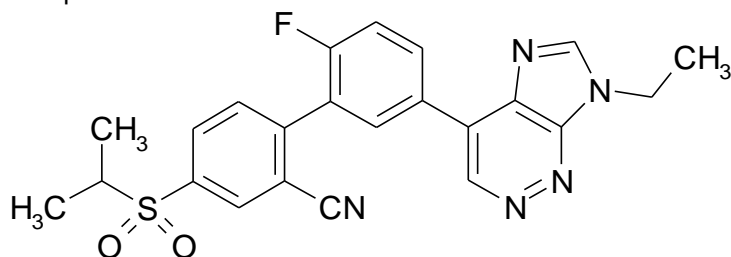
Розчин, що перемішується, з 7-етил-4-(4-флуор-3-йодфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 10, 100 мг, 0,27 ммоль), 2-(4-етилсульфоніл-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (Одержання 21, 88 мг, 0,27 ммоль) та карбонату цезію (177 мг, 0,54 ммоль) в діоксані (5 мл) та воді (1 мл) дегазували аргоном протягом 10 хвилин з наступним додаванням 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно) фєроценпаладію дихлориду (4,4 мг, 0,005 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 100°C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури та розбавляли EtOAc (15 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елюванням сумішшю CH₂Cl₂:MeOH 98:2 давала заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 13 %, 15 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (т, 3H), 1,68 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,58 (кв, 2H), 7,35 (т, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,27-8,29 (м, 1H), 9,35 (с, 1H).

PX-МС (Система 7) Rt=2,94 хвилин, МС m/z=441 [M+H]⁺

Приклад 5

5'-(7-Етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-2'-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил



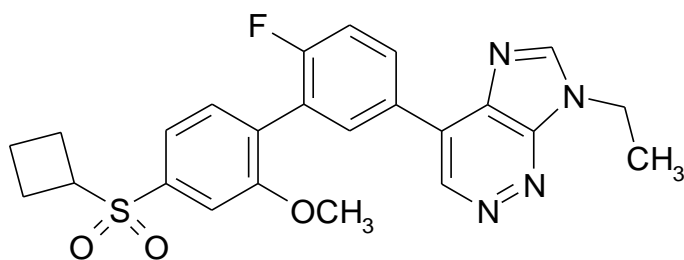
Розчин 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-етил-9H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 11, 58 мг, 0,18 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (69 мг, 0,27 ммоль) та ацетату калію (35 мг, 0,35 ммоль) в діоксані (5,0 мл) при кімнатній температурі барботували газоподібним азотом протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фєроцен]дихлорпаладію(II) (15 мг, 0,02 ммоль), яку барботували газоподібним азотом протягом наступних 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником при 110 °C протягом 3 годин. Реакційній суміші охолоджували до 40 °C, та додавали 2-бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензонітрил, (Одержання 25, 60 мг, 0,21 ммоль), карбонат натрію (74 мг, 0,70 ммоль) в H₂O (0,3 мл) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фєроцен]дихлорпаладію(II) (16,0 мг, 0,02 ммоль), та реакційну суміш барботували газоподібним азотом протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, елюючи EtOAc (20 мл). Фільтрат промивали водою (20 мл), сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском, одержуючи темно-коричневу олію. Олію чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої олії. Далі речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH 1:1:0,1 з наступним елюванням через картридж SCX-2, використовуючи CH₂Cl₂, MeOH та NH₃/MeOH. Заявлену сполуку одержували у вигляді майже білої твердої речовини, вихід 26 %, 21 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,39 (д, 6H), 1,70 (т, 3H) 3,30 (кв, 2H) 4,61 (м, 1H) 7,50 (м, 1H) 7,85 (м, 1H) 8,19 (м, 1H) 8,33-8,43 (м, 4H) 9,45 (с, 1H).

PX-МС (Система 12) Rt=2,46 хвилин, МС m/z 450 [M+H]⁺

Приклад 6

4-(4'-(Циклобутилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин



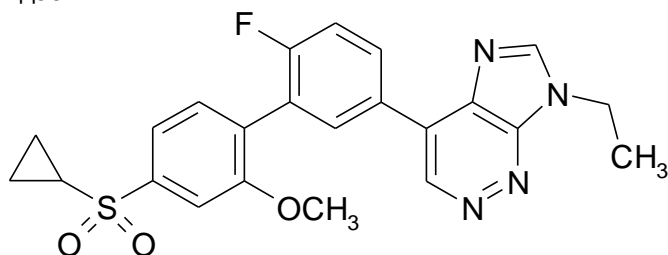
Суміш 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-етил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 11, 50 мг, 0,156 ммоль), 2-(4-(циклобутилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 30, 82 мг, 0,233 ммоль) та карбонату натрію (50 мг, 0,468 ммоль) в діоксані (2,5 мл) та воді (0,5 мл) барботували азотом протягом 10 хвилин. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (18 мг, 0,02 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 98 °С протягом 16 годин. Суміш розбавляли CH_2Cl_2 (30 мл), промивали водою (10 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті смолу чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи EtOAc , з наступною препаративною ВЕРХ, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини, вихід 44 %, 32 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,70 (т, 3H), 2,05(м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,82-2,95, (м, 4H), 4,61 (кв, 2H), 6,38 (м, 1H), 6,42-6,58 (м, 3H), 8,25 (м, 1H), 8,33 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 9,42 (с, 1H).

РХ-МС (Система 11) $R_t=2,88$ хвилин, МС m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 7

4-(4'-(Циклопропілсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



Стадія 1

До дегазованого розчину 1-бром-4-(циклопропілсульфоніл)-2-метоксибензолу (Одержання 33, 85 мг, 0,29 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (111 мг, 0,44 ммоль) та ацетату калію (86 мг, 0,88 ммоль) в діоксані (2 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (24 мг, 0,03 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, перемішували при 100°C протягом 3 годин.

Стадія 2

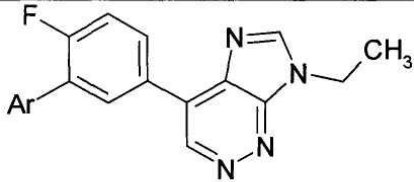
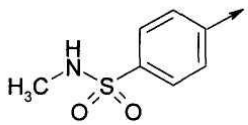
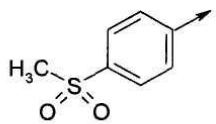
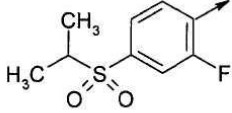
Після охолодження до кімнатної температури додавали 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-етил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 11, 84 мг, 0,26 ммоль), карбонат натрію (96 мг, 0,88 ммоль) та воду (0,5 мл), та суміш, що утворилася в результаті, дегазували та продували газоподібним азотом, з наступним додаванням тетра(трифеніл фосфін)паладію(0) (34 мг, 0,03 ммоль). Після перемішування при 90°C протягом 1,5 годин, суміш охолоджували до кімнатної температури та залишали стояти протягом 16 годин. Додавали воду (3 мл) та етилацетат (3 мл), та суміш, що утворилася в результаті, пропускали через невисокий шар арбоцелу, далі розділяли. Водну фракцію екстрагували етилацетатом (2 × 3 мл), та об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , потім концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елюванням сумішшю 1:39:60 $\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давала коричневу тверду речовину, яку розтирали з метанолом, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 37 %, 49 мг,


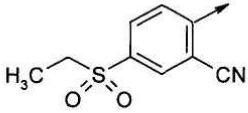
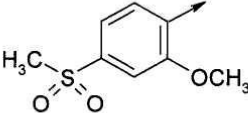
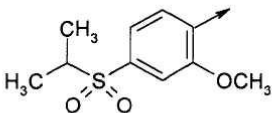
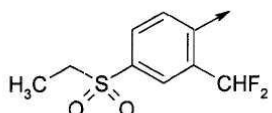
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,15 (м, 2H), 1,41 (м, 2H), 1,71 (т, 3H), 2,54 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,59 (кв, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,46 (с, 1H).

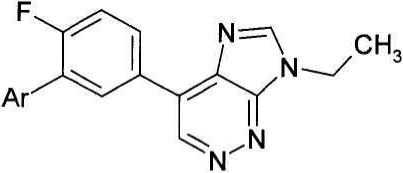
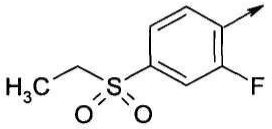
РХ-МС (Система 12): $R_t=2,51$ хвилин, МС m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклади 8-15 одержували відповідно до способу, що описано вище в прикладі 7, використовуючи або комбіновані Стадію 1 та Стадію 2, або тільки одну Стадію 2, як описано, використовуючи 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-етил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 11)

або 4-хлор-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8) та відповідний арилбромід або бороновий естер, як описано.

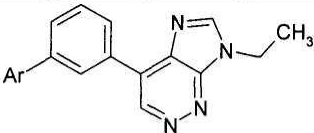
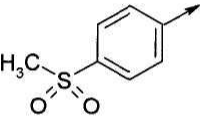
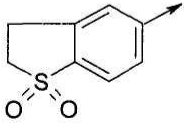
Приклад	
8	<p><u>5'-(7-Етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-2'-флуор-N-метилбіфеніл-4-сульфонамід</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 4-бром-N-метилбензолсульфонамід. PX-MC (Система 16): Rt = 2,73 хв. MC m/z 412 [M+H]⁺</p>
9	<p><u>7-Етил-4-[6-флуор-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-3-іл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 4-бромфенілметилсульфон PX-MC (Система 16): Rt = 2,70 хв. MC m/z 397 [M+H]⁺</p>
10	<p><u>4-(2',6-Дифлуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 1-бром-2-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)бензол (Одержання 34) PX-MC (Система 11): Rt = 2,60 хв. MC m/z 443 [M+H]⁺</p>

Приклад	
11	<p><u>5'-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил</u></p> <p>Використовуючи 4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил (Одержання 79) та Стадію 2</p> <p>PX-МС (Система 13): Rt = 2,42 хв. МС m/z 436 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
12	<p><u>7-Етил-4-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 2-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 18) та Стадію 2</p> <p>PX-МС (Система 11): Rt = 2,18 хв. МС m/z 427 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
13	<p><u>7-Етил-4-(6-флуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 2-(6-флуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 38) та Стадію 2</p> <p>PX-МС (Система 11): Rt = 2,44 хв. МС m/z 455 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
14	<p><u>4-(2'-(Дифлуорметил)-4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 1-бром-2-(дифлуорметил)-4-(етилсульфоніл)бензол (Одержання 52)</p> <p>PX-МС (Система 12): Rt = 2,54 хв. МС m/z 461 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

Приклад	
15	<p><u>4-(4'-(Етансульфоніл)-6,2'-дифлуорбіфеніл-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 2-[4-(етилсульфоніл)-2-флуорфеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 45) та Стадію 2.</p> <p>PX-MC (Система 7) Rt = 3,05 хв.</p> <p>MC m/z 429 [M+H]⁺</p>

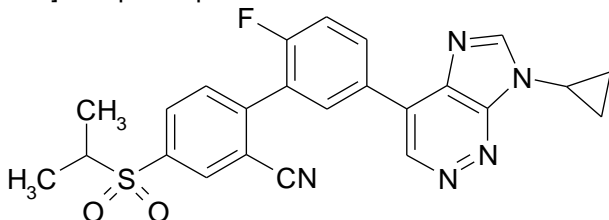
Приклади 16 та 17 одержували відповідно до способу, що описано вище для Стадії 2 Прикладу 7, використовуючи 3-(7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)бензол боронову кислоту (Одержання 63), карбонат цезію, як основу, та відповідний арилбромід, як описано. Сирі залишки чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 1), елюючи з 33-67 % органічної фази протягом градієнту часу 10 хвилин.

Умови, які застосовували для PX-MC: Система 16

Приклад	
16	<p><u>7-Етил-4-[4'-(метилсульфоніл)біфеніл-3-іл]-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 4-бромфенілметилсульфон</p> <p>PX-MC Rt = 2,55 хв.</p> <p>MC m/z 379 [M+H]⁺</p>
17	<p><u>4-[3-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1-бензотіофен-5-іл)феніл]-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 5-бром-2,3-дигідробензо[б]тіофен-1,1-діоксид (Між. заявка РСТ WO2004/009086)</p> <p>PX-MC Rt = 2,56 хв.</p> <p>MC m/z 391 [M+H]⁺</p>

Приклад 18

5'-(7-циклопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-2'-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил



Стадія 1

Розчин 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 84, 50,0 мг, 0,150 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (57,0 мг, 0,23 ммоль), ацетату калію (29,0 мг, 0,30 ммоль) в діоксані (3,5 мл) при кімнатній температурі барботували азотом протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (11,0 мг, 0,02 ммоль), яку потім продували азотом протягом 20 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 62 годин.

Стадія 2

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали 2-бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензонітрил (Одержання 25, 48,0 мг, 0,165 ммоль), карбонат натрію (56,0 мг, 0,530 ммоль) у воді (0,2 мл). Суміш барботували азотом протягом 20 хвилин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-паладію(II) дихлорид (11,0 мг, 0,0150 ммоль), та суміш барботували азотом протягом 10 хвилин та нагрівали до 110 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури після 1,5 годин, фільтрували через целіт та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc/гептани від 1:1 до 1:0, одержуючи помаранчовий розчин, який кристалізувався при концентруванні. Тверду речовину промивали EtOAc (3 × 5 мл), після чого розбавляли в ацетонітрилі та концентрували в вакуумі 3 рази. Заявлену сполуку одержували у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 13 %, 10 мг.

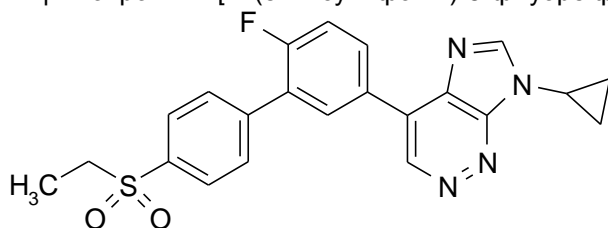
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,25 (ш с, 2H), 1,30–1,39 (м, 8H), 3,29 (м, 1H), 3,70 (ш с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,84 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,32–8,45 (м, 3H), 9,49 (с, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃ з краплею CD₃OD): δ -111,27 м.ч...

PX-МС (Система 13): Rt=2,59 хвилин МС m/z 462 [M+H]⁺

Приклад 19

7-Циклопропіл-4-[4'-(етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазин



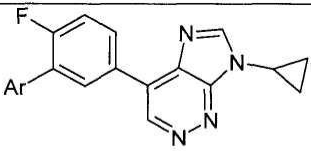
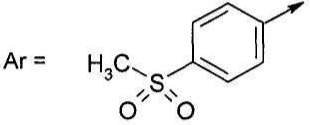
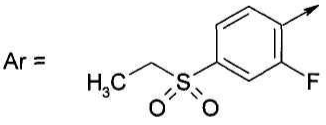
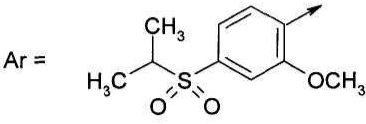
4-Етилсульфонілфенілборонова кислота (19 мг, 0,09 ммоль) та 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 84, 25 мг, 0,075 ммоль) реагували, як описано в Прикладі 18, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини з виходом 38 %, 12 мг.

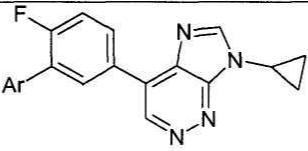
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,24-1,35 (м, 7H), 3,17 (кв, 2H), 3,69-3,72 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,83 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 8,18-8,20 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 9,39 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=2,99 хвилин, МС m/z 423 [M+H]⁺

Приклади 20-25 одержували відповідно до способу, описаного вище в прикладі 18, використовуючи 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 84) або 6-(3-йод-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 94) або альтернативу, як описано, та відповідну боронову кислоту або естер, як описано.

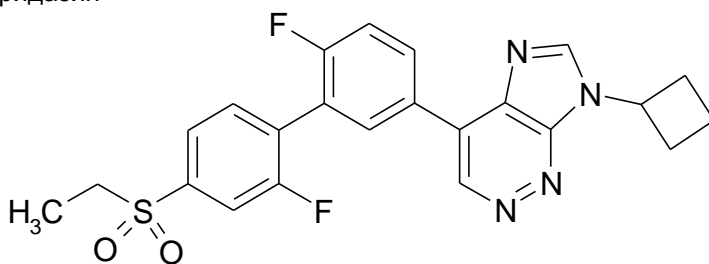
Приклад	
20	<p>5'-(7-Циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-2'-флуор-[1,1'-біфеніл]-4-сульфонамід</p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 4-бром-N-метилбензол сульфонамід PX-МС (Система 11) Rt = 2,32 хв. МС m/z = 410 [M+H]⁺</p>

Приклад	
21	<p><u>7-Циклопропіл-4-(6-флуор-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 6-(3-хлор-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 92) та 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід (Одержання 80) та Стадію 2, використовуючи ацетат паладію, cataCXium A та флуорид цезію в метанолі</p> <p>PX-MC (Система 14): Rt = 0,74 хв.</p> <p>MC m/z 409 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
22	<p><u>7-Циклопропіл-4-(4'-(етилсульфоніл)-2',6-дифлуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 2-[4'-(етилсульфоніл)-2',6-дифлуорбіфеніл-3-іл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 47) та 4-хлор-7-циклопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 91) та Стадію 2</p> <p>PX-MC (Система 13): Rt = 2,55 хв.</p> <p>MC m/z 441 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
23	<p><u>7-Циклопропіл-4-(6-флуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 2-(4-(ізопропілсульфоніл)-2'-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 36) та Стадію 2.</p> <p>PX-MC (Система 13): Rt = 2,62 хв.</p> <p>MC m/z 467 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

Приклад	
24	<p><u>7-Циклопропіл-4-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Використовуючи 2-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 18) та 4-хлор-7-циклопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 91) та Стадію 2.</p> <p>PX-МС (Система 13): Rt = 2,42 хв. МС m/z 439 [M+H]⁺</p>
25	<p><u>5'-(7-Циклопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил</u></p> <p>Використовуючи 2-бром-5-(етилсульфоніл)бензонітрил (Одержання 75).</p> <p>PX-МС (Система 13): Rt = 2,45 хв МС m/z 448 [M+H]⁺</p>

Приклад 26

7-Циклобутил-4-(4'-(етилсульфоніл)-2',6-дифлуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



Розчин 2-(4'-(етилсульфоніл)-2',6-дифлуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-діоксаборолану (**Одержання 83**, 64 мг, 0,16) в діоксані (2,5 мл) додавали до 6-хлор-9-циклобутил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазину (**Одержання 99**, 33 мг, 0,16 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (18 мг, 0,016 ммоль), карбонату натрію (50 мг, 0,471 ммоль) та води (0,5 мл). Газоподібний азот барботували через розчин протягом 10 хвилин, та реакційну суміш потім нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли EtOAc (10 мл), фільтрували через шар целіту, промиваючи EtOAc (10 мл). Органічні шари промивали водою (10 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину пропускали через SCX-2 картридж, промиваючи спочатку MeOH, та потім 25 % 7М NH₃ (в MeOH) в MeOH (50 мл). Залишок далі чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Система X), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 15 %, 11 мг.

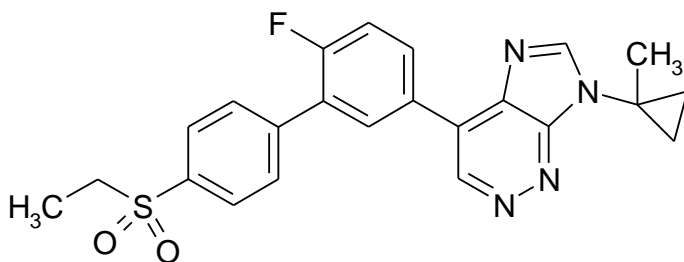
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,18 (т, 3H), 1,92-2,00 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 3,46 (кв, 2H), 5,33 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,92 (м, 3H), 8,62 (м, 2H), 9,02 (с, 1H), 9,61 (с, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -111,4 (м, 1F), -112,6 (м, 1F) м.ч.

PX-МС (Система 13): Rt=2,77 хв; m/z=455 [M+H]⁺

Приклад 27

4-[4'-(Етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7-(1-метилциклопропіл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



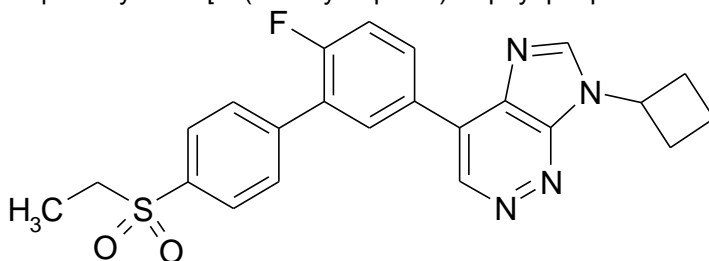
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 26, використовуючи 4-хлор-7-(1-метилциклопропіл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 97) та 2-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан (Одержання 48), одержуючи

заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 32 %, 20 мг
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,02 (т, 3H), 1,33 (т, 3H), 2,06-2,12 (м, 2H), 3,16 (кв, 2H), 4,48 (кв, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,84 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 8,21-8,23 (т, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 9,37 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=3,10 хвилин МС m/z 437 [M+H]⁺

Приклад 28

7-Циклобутил-4-[4'-(етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



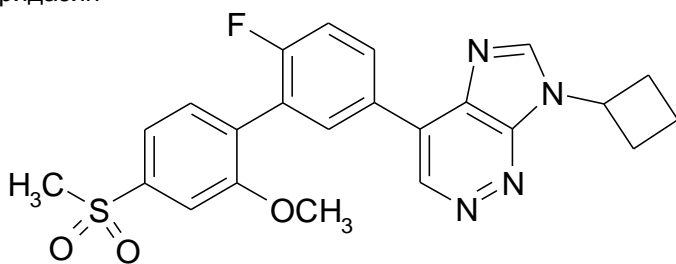
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 26, використовуючи 4-хлор-7-циклобутил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 99) та 2-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан (Одержання 48), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 10 %, 10 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,33 (т, 3H), 2,01-2,11 (м, 2H), 2,71-2,83 (м, 4H), 3,16 (кв, 2H), 5,28-5,34 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,83 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 8,21-8,23 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 9,36 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=3,35 хвилин, МС m/z 437 [M+H]⁺

Приклад 29

7-Циклобутил-4-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 26, використовуючи 2-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 18) та 6-хлор-9-циклобутил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 99), одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 50 %, 200 мг.

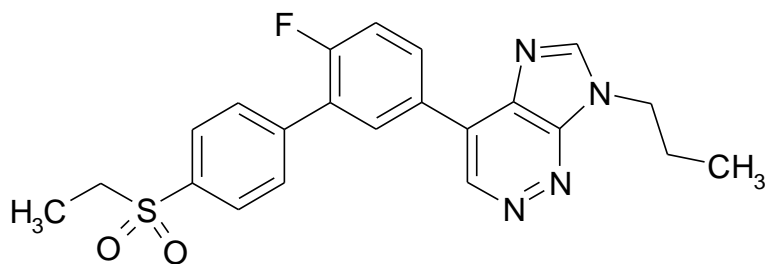
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,01-2,14 (м, 2H), 2,69-2,85 (м, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,31 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,64 (дд, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 9,37 (с, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -111 м.ч.

PX-МС (Система 13): Rt=2,61 хвилин МС m/z 453 [M+H]⁺

Приклад 30

4-[4'-(Етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7-пропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



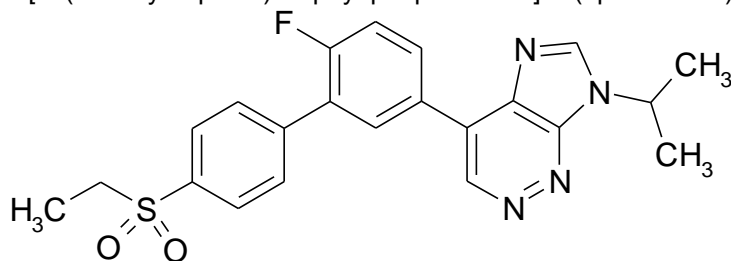
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 26, використовуючи 4-хлор-7-пропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 101) та 2-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (Одержання 48), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 10 %, 10 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,02 (т, 3H), 1,33 (т, 3H), 2,06-2,12 (м, 2H), 3,16 (кв, 2H), 4,48 (кв, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,84 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 8,21-8,23 (т, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 9,37 (с, 1H) м.ч.

PX-МС (Система 7): Rt=3,27 хвилин, МС m/z 425 [M+H]⁺

Приклад 31

4-[4'-(Етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7-(пропан-2-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



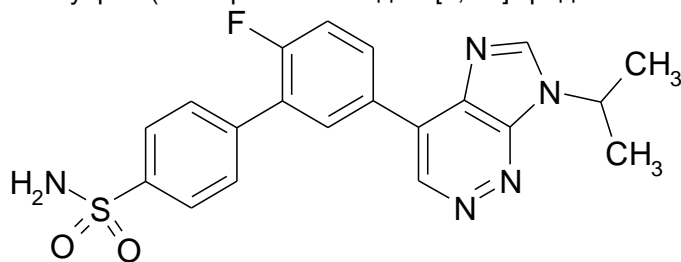
Розчин, що перемішується, з 4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл-боронової кислоти (Одержання 65, 30 мг, 0,097 ммоль), 4-хлор-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 6, 15 мг, 0,077 ммоль) та фосфіту калію (33 мг, 0,154 ммоль) в діоксані (3 мл) та воді (0,7 мл) дегазували аргоном протягом 10 хвилин з наступним додаванням трициклогексилфосфіну (1,72 мг, 0,006 ммоль) та три(ди бензиліденацетон)паладію(0) (2,82 мг, 0,003 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, щоб видалити неорганічні речовини, та фільтрат концентрували в вакуумі, щоб видалити летючі речовини. Чистка сирого залишку, застосовуючи препаративну ТШХ, елюючи 2 % MeOH в ДХМ, давала заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 27 %, 9 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,33 (т, 3H), 1,76 (д, 6H), 3,18 (кв, 2H), 5,20-5,24 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,82 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 8,20-8,23 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 9,36 (с, 1H).

PX-МС (Система 9): Rt=3,27 хвилин, МС m/z 425 [M+H]⁺

Приклад 32

2'-Флуор-5'-(7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)біфеніл-4-сульфонамід



До 4-хлор-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 6, 50 мг, 0,254 ммоль) та 2'-флуор-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)біфеніл-4-сульфонамід (Одержання 2, 131 мг, 0,254 ммоль) в діоксані (2,5 мл) додавали Na₂CO₃ (80 мг, 0,759 ммоль), попередньо розчинений у воді (0,5 мл), та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид (7,3 мг, 0,009 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом та нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 90 °С протягом 15 хвилин. Після охолодження, додавали етилацетат та Na₂SO₄, та суміш декантували та промивали етилацетатом. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елюванням сумішшю ДХМ:MeOH від 1:0 до 9:1 давала заявлену сполуку з виходом 50 %, 57 мг.

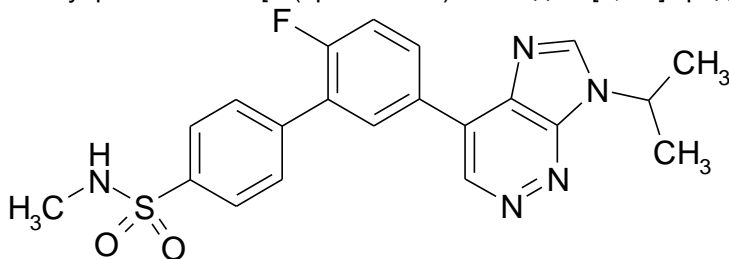
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆):δ м.ч. 1,68 (д, 6H), 5,13 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,62 (дд, 1H), 7,85-

7,91 (м, 2H), 7,94-8,01 (м, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,63 (дд, 1H), 8,95 (с, 1H), 9,62 (с, 1H).

PX-MC Rt=0,68 хвилин; MC m/z 412 [M+H]⁺

Приклад 33

2'-Флуор-N-метил-5'-[7-(пропан-2-іл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин-4-yl]біфеніл-4-сульфонамід



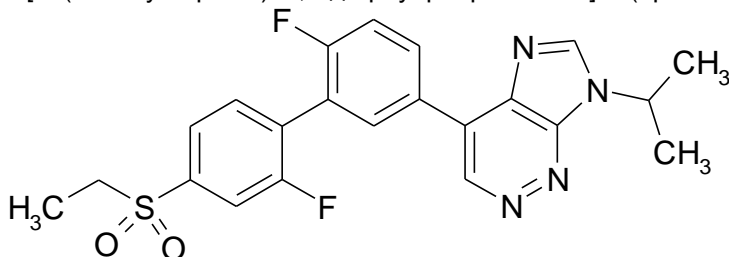
До розчину 2'-флуор-N-метил-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) біфеніл-4-сульфонаміду (Одержання 44, 112 мг, 0,29 ммоль) та 4-хлор-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 6, 54 мг, 0,27 ммоль) в безводному діоксані (1,6 мл) додавали водний розчин Na₂CO₃ (2М, 0,41 мл, 0,81 ммоль) та струмень газоподібного азоту барботували через суспензію протягом 5 хвилин. Додавали тетратрифенілфосфін паладію(0) (5,8 мг, 0,005 ммоль), та суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 120 °С протягом 12 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли EtOAc (15 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу екстрагували, та водний шар знову екстрагували EtOAc (2 × 15 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та фільтрат випаровували в вакуумі, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину, яку суспендували в EtOAc (2,5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Тверду речовину фільтрували, промивали EtOAc (2 × 1 мл) та потім сушили, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 82 %, 120 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,79 (д, 6H), 2,75 (д, 3H), 4,52 (кв, 1H), 5,24 (спт, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,99 (д, 2H), 8,26 (ддд, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,43 (дд, 1H), 9,42 (с, 1H).

MC m/z 426 [M+H]⁺

Приклад 34

4-[4'-(Етилсульфоніл)-2',6-дифлуорбіфеніл-3-іл]-7-(пропан-2-іл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин



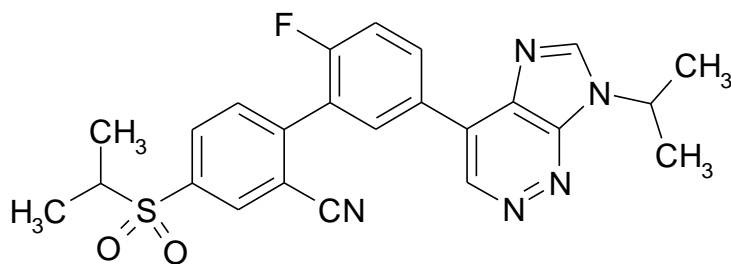
До розчину 2-[4'-(етилсульфоніл)-2',6-дифлуорбіфеніл-3-іл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 47, 48 мг, 0,12 ммоль) та 4-хлор-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 6, 22 мг, 0,11 ммоль) в безводному діоксані (0,56 мл) додавали водний розчин Na₂CO₃ (2М, 0,17 мл, 0,34 ммоль) та струмень газоподібного азоту барботували через суспензію протягом 5 хвилин. Додавали тетратрифенілфосфін паладію(0) (2,3 мг, 0,002 ммоль), та суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінювання при 120 °С протягом загалом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою (20 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та фільтрат випаровували в вакуумі, одержуючи жовто-коричневу в'язку тверду речовину, яку чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини з виходом 80 %, 40 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,37 (т, 3H), 1,78 (д, 6H), 3,21 (кв, 2H), 5,23 (спт, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,83 (дд, 1H), 8,30-8,39 (м, 3H), 9,40 (с, 1H).

PX-MC (Система 8): Rt=3,12 хвилин; MC m/z 443 [M+H]⁺

Приклад 35

2'-Флуор-5'-(7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-4-(ізопропілсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил




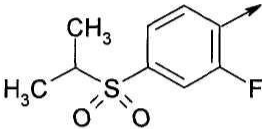
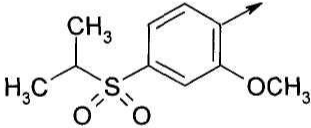
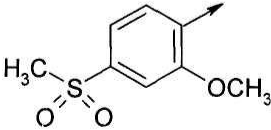
Розчин 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-ізопропіл-9H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 87, 50,0 мг, 0,150 ммоль), біс(пінаколато)диборону (57,0 мг, 0,225 ммоль), ацетату калію (29,0 мг, 0,300 ммоль) в діоксані (3,5 мл) при кімнатній температурі барботували азотом протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] паладію(II) дихлорид (11,0 мг, 0,0150 ммоль), яку далі продували азотом протягом 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 62 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали 2-бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензонітрил (Одержання 25, 48,0 мг, 0,165 ммоль), карбонат натрію (56,0 мг, 0,530 ммоль) у воді (0,2 мл), продували азотом протягом 0,25 годин. Додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид (11,0 мг, 0,0150 ммоль), та реакційну суміш барботували азотом протягом 10 хвилин та нагрівали до 110 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури через 1,5 години, фільтрували через целіт та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc/гептани від 1:1 до 0:1, одержуючи жовтий розчин, який кристалізувався при концентруванні. Тверду речовину промивали EtOAc (3 × 5 мл), перед тим як розбавляли в ацетонітрилі та концентрували в вакуумі. Заявлену сполуку одержували у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 12 %, 9,1 мг.

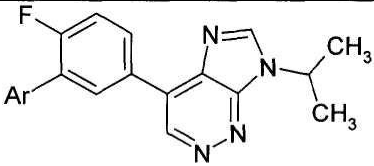
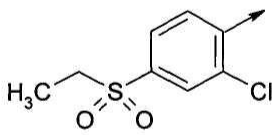
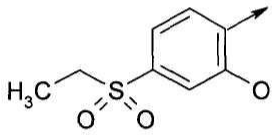
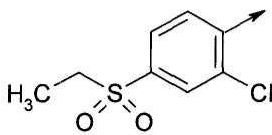
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,39 (д, 6H), 1,78 (д, 6H), 3,30 (ш м, 1H), 5,22 (ш м, 1H), 7,50 (ш с, 1H), 7,84 (ш с, 1H), 8,20 (ш с, 1H), 8,30-8,49 (м, 4H), 9,44 (с, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -111,53 м.ч.

PX-МС (Система 13): Rt=2,61 хвилин; МС m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

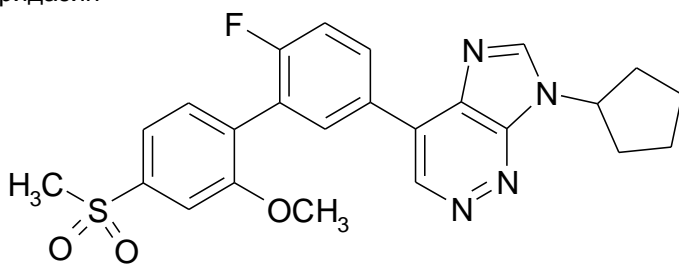
Приклади 36-41 одержували відповідно до способу, описаного вище в прикладі 35, виходячи з 6-(3-бром-4-флуорфеніл)-9-циклопропіл-9H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 87), якщо не описано інше, та відповідного броміду або боронової кислоти, як описано.

Приклад	
36	<p><u>4-(2',6-Дифлуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 1-бром-2-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)бензол (Одержання 34) PX-МС (Система 12): Rt = 2,74 хв. МС m/z 457 [M+H]⁺</p>
37	<p><u>4-(6-Флуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4-ізопропіл-4Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 2-(4-(ізопропілсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 36) та Стадію 2 PX-МС (Система 13): Rt = 2,76 хв. МС m/z 469 [M+H]⁺</p>
38	<p><u>4-(6-Флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</u></p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 4-хлор-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 6) та 2-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 18) та Стадію 2. PX-МС (Система 13): Rt = 2,51 хв. МС m/z 441 [M+H]⁺</p>

Приклад	
39	<p>4-(2'-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 1-бром-4-(етилсульфоніл)-2-хлорбензол (Одержання 102). PX-MC (Система 13): Rt = 2,76 хв. MC m/z 459 [M³⁵Cl+H]⁺</p>
40	<p>4-(4'-(Етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин</p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 2-(4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 42) та 4-хлор-7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 6) та Стадію 2. PX-MC (Система 12): Rt = 2,66 хв. MC m/z 455 [M+H]⁺</p>
41	<p>4-(Етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-(7-ізопропіл-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил</p> <p>Ar = </p> <p>Використовуючи 2-бром-5-(етилсульфоніл)бензонітрил (Одержання 75). PX-MC (Система 12): Rt = 2,49 хв. MC m/z 450 [M+H]⁺</p>

Приклад 42

7-Циклопентил-4-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



До розчину 2-(6-флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (**Одержання 18**, 376 мг, 0,99 ммоль) та 6-хлор-9-циклопентил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазину (**Одержання 13**, 200 мг, 0,90 ммоль) в діоксані (20 мл) додавали Na₂CO₃ (286 мг, 2,70 ммоль) у воді (5 мл). Одержаний в результаті розчин дегазували азотом, потім додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (104 мг, 0,09 ммоль), та реакційну суміш дегазували знову та нагрівали при 110 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали водою (150 мл). Водний шар знову екстрагували EtOAc (2 × 100 мл), та об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи сирий продукт. Дану речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 30-60 % сумішшю EtOAc:гептан, з наступним елюванням через картридж SCX, використовуючи CH₂Cl₂, EtOAc, ТГФ, MeOH та 7N аміак в MeOH, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 26 %, 108 мг.

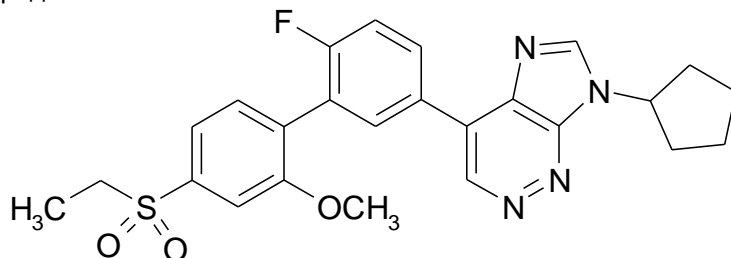
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,81-1,93 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 2H), 2,12-2,21 (м, 2H), 2,38-2,46 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,25 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,64 (дд, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,37 (с, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -111 м.ч.

5 РХ-МС (Система 13): Rt=2,73 хвилин, МС m/z 467 [M+H]⁺

Приклад 43

7-Циклопентил-4-(4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



10 Суспензія 6-хлор-9-циклопентил-9Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 13, 52 мг, 0,23 ммоль), 2-(4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетра метил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 42, 100 мг, 0,24 ммоль), карбонату натрію (2,0 М водні розчин, 0,36 мл) в діоксані (6 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (28 мг, 0,024 ммоль), та реакційній суміші нагрівали до 110 °С
15 та перемішували протягом 18 годин. Реакційній суміші охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт, та шар целіту промивали CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали воду (10 мл), та продукт екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептани 8:2 з наступним елюванням через картридж SCX, використовуючи MeOH, EtOAc, ТГФ, ДХМ, та 7N NH₃ в MeOH, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої олії з виходом 14 %, 15,2 мг.

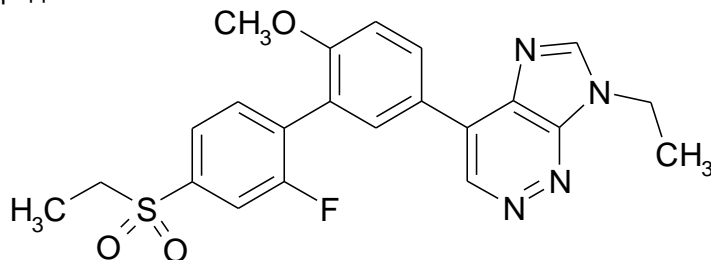
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,38 (т, 3H), 1,88 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,20 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 3,19 (кв, 2H), 3,89 (с, 3H), 5,22 (м, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H), 8,38 (м, 2H), 9,38 (с, 1H).

25 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): -111,3 м.ч...

РХ-МС (Система 12): Rt=2,81 хвилин, МС m/z 481 [M+H]⁺

Приклад 44

7-Етил-4-(4'-(етилсульфоніл)-2'-флуор-6-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



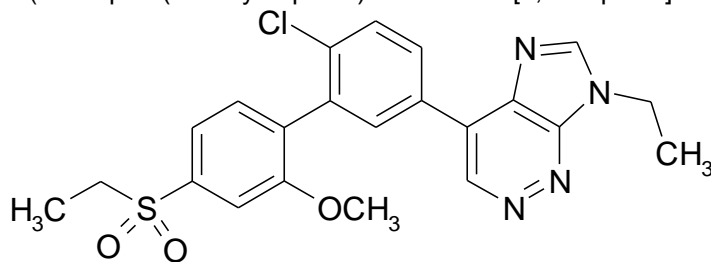
30 До 2-(4'-(етилсульфоніл)-2'-флуор-6-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 69, 90 мг, 0,21 ммоль) в діоксані (2,5 мл) та воді (1 мл) додавали 4-хлор-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8, 40 мг, 0,21 ммоль) та карбонат натрію (68 мг, 0,64 ммоль). Реакційній суміші дегазували, та додавали тетра(трифенілфосфін) паладію(0) (25 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш далі дегазували, та потім нагрівали до 110 °С протягом 2 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (40 мл), пропускали через целіт та, розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з оберненою фазою, елюючи градієнтом 0,1 % мурашиної кислоти в MeCN/вода. Одержаний в результаті залишок розчиняли в ДМСО (1мл) та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 26 %, 24 мг.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,37 (т, 3H), 1,68 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,57 (кв, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,76-7,78 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,33-8,36 (м, 1H), 9,37 (с, 1H).

45 РХ-МС (Система 13): Rt=2,22 хвилин, МС m/z 441 [M+H]⁺

Приклад 45

4-(6-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин



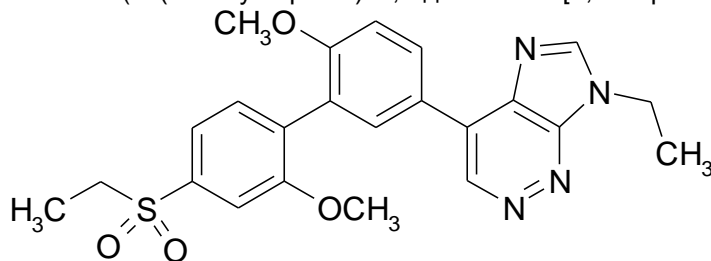
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 45, використовуючи 2-(6-хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 56) та 4-хлор-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 19 %, 9,9 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,37 (т, 3H), 1,68 (т, 3H), 3,21 (кв, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,57 (кв, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,60 (дд, 1H), 7,68 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,27 (с, 1H), 9,36 (с, 1H).

PX-МС (система 11): $R_t=2,44$ хвилин, МС m/z 456 $[\text{M}^{35}\text{Cl}+\text{H}]^+$

Приклад 46

7-Етил-4-(4'-(етилсульфоніл)-2',6-диметокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с] піридазин



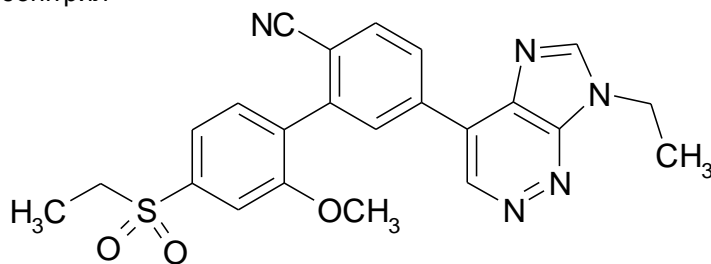
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 45, використовуючи 2-(4'-(етилсульфоніл)-2',6-диметокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 59) та 4-хлор-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 13 %, 14,7 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,38 (т, 3H), 1,68 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 3,87 (с, 6H), 4,56 (кв, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 8,12 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,35 (дд, 1H), 9,36 (с, 1H).

PX-МС (Система 11): $R_t=2,33$ хвилин, МС m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 47

5-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил



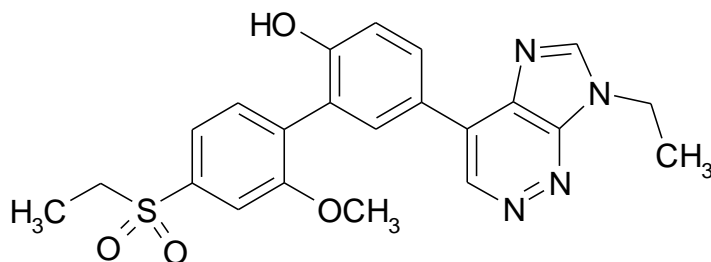
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 45, використовуючи (6-ціано-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)боронову кислоту (Одержання 67) та 4-хлор-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8), одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 10 %, 10,1 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,38 (т, 3H), 1,71 (т, 3H), 3,21 (кв, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,61 (кв, 2H), 7,56-7,58 (м, 2H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,35-8,38 (м, 1H), 9,40 (с, 1H).

PX-МС (Система 11): $R_t=2,30$ хвилин, МС m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 48

5-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-ол



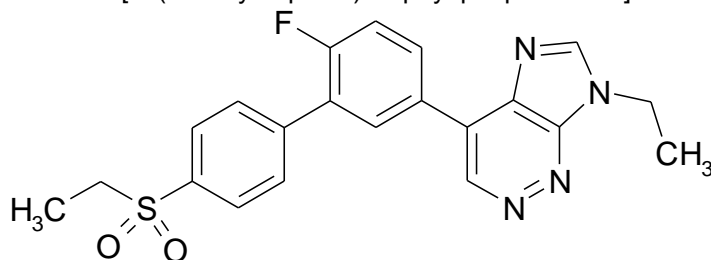
До розчин, що перемішується, 4-хлор-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 8, 80 мг, 0,44 ммоль) та 4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-5-(4,4,5,5-тетра метил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-олу (Одержання 89, 167 мг, 0,44 ммоль) в діоксані (15 мл) та воді (5 мл) додавали карбонат натрію (106 мг, 1,0 ммоль) та реакційну суміш дегазували, перед тим як додавати тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (46 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 18 годин. Після цього часу реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, фільтрували через целіт, та фільтрат випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂:MeOH від 95:5 до 9:1 та потім додатково чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини 11 %, 19 мг.

¹H ЯМР (400МГц CDCl₃): δ м.ч. 1,38 (т, 3H), 1,69 (т, 3H), 3,21 (кв, 2H), 4,03 (с, 3H), 4,57 (кв, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,64-7,69 (м, 2H), 8,22-8,25 (м., 3H), 9,37 (с, 1H).

PX-МС: (Система 13) Rt=2,02 хвилин, МС m/z 439 [M+H]⁺

Приклад 49

7-Етил-4-[4'-(етилсульфоніл)-6-флуорбіфеніл-3-іл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазин



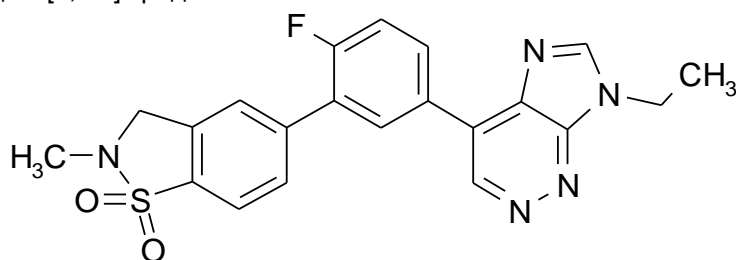
Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 44, використовуючи 4-хлор-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 8) та 2-(4'етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан (Одержання 48). Сирий залишок розтирали з EtOAc, з наступною перекристалізацією з MeCN, одержуючи заявлену сполуку.

¹H ЯМР (400МГц CDCl₃): δ м.ч. 1,34 (т, 3H), 1,70 (т, 3H), 3,17 (кв, 2H), 4,61 (кв, 2H), 7,42 (дд, 1H), 7,85 (д, 2H), 8,03 (д, 2H), 8,24 (ддд, 1H), 8,42 (дд, 1H), 9,39 (с, 1H).

PX-МС Rt=1,15 хвилин МС m/z 411 [M+H]⁺

Приклад 50

7-Етил-4-[4-флуор-3-(2-метил-1,1-діоксидо-2,3-дигідро-1,2-бензізотіазол-5-іл)феніл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазин



Розчин 7-етил-4-[4-флуор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл)феніл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 95, 70 мг, 0,190 ммоль), 5-бром-2-метил-2,3-дигідро-1,2-бензізотіазолу 1,1-діоксиду (Одержання 39, 50 мг, 0,190 ммоль), карбонату цезію (124 мг, 0,380 ммоль) в ДМФ (2 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид (12 мг, 0,019 ммоль) додавали, та реакційну суміш нагрівали до 95 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували та чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 0-100 % EtOAc в ДХМ, одержуючи заявлену сполуку (26 мг, 32 %).

¹H ЯМР (400МГц CDCl₃): δ м.ч. 1,68 (т, 3H), 3,00 (с, 3H), 4,42 (с, 2H), 4,59 (кв, 2H), 7,41 (т,

¹H), 7,63 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 9,38 (с, 1H).

PX-MC Rt=2,19 хвилин, MC m/z 424 [M+H]⁺

Розділ одержання

Одержання 1

5 5'-Бром-2'-флуорбіфеніл-4-сульфонамід

До 4-бром-1-флуор-2-йодбензолу (361 мг, 1,2 ммоль) та 4-сульфамойлфенілборонової кислоти (240 мг, 1,20 ммоль) в сумішші 4:1 діоксан/H₂O (5 мл) додавали Na₂CO₃ (382 мг, 3,60 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] паладію(II) дихлориду (34,3 мг, 0,042 ммоль). Реакційну суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 120 °C протягом 15 хвилин, охолоджували та розбавляли EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли в вакуумі, та одержаний в результаті залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептан від 0:1 до 1:1 одержуючи бажаний продукт 55 %, 218 мг, 55 %.

PX-MC Rt=0,79 хвилин, MC m/z 331 [M+H]⁺

15 Одержання 2

2'-Флуор-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)біфеніл-4-сульфонамід

5'-бром-2'-флуорбіфеніл-4-сульфонамід (Одержання 1, 118 мг, 0,303 ммоль) та біс(пінаколато)диборон (199 мг, 0,785 ммоль), KOAc (123 мг, 1,25 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (14,7 мг, 0,018 ммоль) суспендували в діоксані (5 мл) та ДМСО (0,2 мл). Реакційну суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 90 °C протягом 20 хвилин, та розчинники видаляли під зниженим тиском. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, елюючи сумішшю EtOAc:гептан від 0:1 до 1:1, давала заявлену сполуку з виходом 81 %, 110 мг.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,25 (с, 12H), 6,20-6,29 (м, 2H), 7,04-7,11 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,89 (д, 2H).

25 PX-MC Rt=0,89 хвилин, MC m/z 378 [M+H]⁺

Одержання 3

3,4,5-Трихлорпіридазин

4,5-дихлорпіридазин-3(2H)-он (10,0г, 60,6 ммоль) в POCl₃ (60 мл, 642 ммоль) перемішували при 110 °C протягом 18 годин. Додавали толуол, та розчинники видаляли під зниженим тиском. До одержаного в результаті залишку додавали EtOAc (200 мл) та воду, та органічний шар промивали водою та сольовим розчином та потім сушили над MgSO₄. Концентрування під зниженим тиском давало бажаний продукт у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 90 %, 10 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 9,10 (д, 1H).

35 ВЕРХ (Спосіб 2): Rt=3,35 хвилин

Одержання 4

3,5-Дихлорпіридазин-4-амін

Суміш 3,4,5-трихлорпіридазину (Одержання 3, 500 мг, 2,73 ммоль) в EtOH (5,5 мл) та NH₄OH (5,5 мл) нагрівали під дією мікрохвильового випромінення 120 °C протягом 25 хвилин. Концентрування під зниженим тиском та очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, елюючи сумішшю ацетон:дихлорметан (0-15 % ацетон), давало названий продукт з виходом 36 %, 163 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 5,11 (ш с, 2H), 8,74 (с, 1H).

PX-MC Rt=0,27 хвилин MC m/z 164 [M+H]⁺

45 Одержання 5

5-Хлор-N³-ізопропілпіридазин-3,4-діамін

HOAc (2,47 мл, 42,7 ммоль) додавали по краплям до суміші 3,5-дихлорпіридазин-4-аміну (Одержання 4, 1000 мг, 6,098 ммоль) та ізопропіламіну (7,27 мл, 85,4 ммоль), охолодженої до 0 °C. Одержану в результаті тверду речовину/суспензію нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 105 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш розчиняли в мінімальній кількості MeOH та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептан: 10 %-90 %, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-коричнуватої твердої речовини з виходом 74 %, 2,52 г.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,22-1,25 (м, 6H), 4,37 (д, 1H), 4,91 (д, 1H), 5,06 (с, 2H), 8,29 (с, 1H).

PX-MC Rt=0,4 хвилин, MC m/z 187 [M³⁵Cl+H]⁺

Одержання 6

4-Хлор-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суміш 5-хлор-N³-ізопропілпіридазин-3,4-діаміну (Одержання 5, 1020 мг, 5,47 ммоль) в триетилортоформаті (9 мл) нагрівали при 130 °C протягом 80 хвилин. Розчинник видаляли в

вакуумі, та залишок розчиняли в MeOH/ДХМ та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептан 0-63 %, одержуючи названий продукт у вигляді білої твердої речовини з виходом 76 %, 816 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,76 (д, 6H), 5,10-5,23 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

5 PX-МС Rt=1,1 хвилини, МС m/z 197 [$\text{M}^{35}\text{Cl}+\text{H}$] $^+$

Одержання 7

5-Хлор-N³-етилпіридазин-3,4-діамін

Суміш 3,5-(дихлорпіридазин-4-іл)аміну (Одержання 4, 15 г, 92 ммоль) та безводного етиламіну (50 мл) нагрівали до 120 °С протягом 48 годин в герметизованій трубці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та потім додавали до суміші води (500 мл) та EtOAc (50 мл). Одержаний в результаті осад відокремлювали фільтрацією та відфільтрований корж промивали tBME, та сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 51 %, 8,1 г.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,18 (т, 3H), 3,41 (кв, 2H), 6,08-6,11 (м, 3H), 8,09 (с, 1H).

15 Одержання 8

4-Хлор-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суміш 5-хлор-N³-етил-піридазин-3,4-діаміну (Одержання 7, 10,0 г, 58 ммоль) та триетилортоформіату (60 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) та фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc, та потім органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 45 %, 4,8 г.

Одержання 9

7-Етил-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

25 До кімнатної температури розчину 4-хлор-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 8, 9,6 г, 52,4 ммоль) в діоксані (300 мл) додавали 4-флуорбензолборонову кислоту (8,8 г, 63 ммоль) та водний розчин Na_2CO_3 (1M, 260 мл, 262 ммоль). Реакційну суміш дегазували та продували газоподібним азотом 3 рази. Потім додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (1,2 г, 1,0 ммоль), та суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Органічний розчинник видаляли в вакуумі, та одержану в результаті водну суміш фільтрували. Відфільтрований корж сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 55 %, 7 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,62 (т, 3H), 4,50 (кв, 2H), 7,19 (т, 2H), 8,14-8,18 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 9,27 (с, 1H).

35 Одержання 10

7-Етил-4-(4-флуор-3-йодфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

40 Концентровану сульфатну кислоту (10 мл) обережно додавали до 7-етил-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 9, 825 мг, 2,4 ммоль), оточеного крижаною банею, та одержану в результаті реакційну суміш обережно перемішували при кімнатній температурі до одержання гомогенного розчину. До одержаного розчину додавали 1,3-дийод-5,5-диметилгідантіон (1,36 г, 3,58 ммоль) порціями, та перемішування продовжували протягом 5 хвилин. В'язку суміш потім повільно виливали у водний розчин гідроксиду натрію (1M, 10 мл) при 0 °С з перемішуванням. Чорну суспензію повільно розчиняли, одержуючи блакитний розчин. Додавали CH_2Cl_2 (20 мл), та шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бісульфіту натрію (20 мл), потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc від 1:1 до 0:100, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 95 %, 1,19 г.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,70 (т, 3H), 4,58 (кв, 2H), 8,19-8,23 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,65 (дд, 1H), 9,32 (с, 1H).

50 PX-МС Rt=1,44 хвилин, МС m/z 369 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Одержання 11

4-(3-Бром-4-флуорфеніл)-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

55 Концентровану сульфатну кислоту (66 г, 0,67 моль) обережно додавали 7-етил-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 9, 2,3 г, 9,5 ммоль) оточеного крижаною банею, та одержану в результаті реакційну суміш обережно перемішували при кімнатній температурі до одержання гомогенного розчину. До даного розчину порціями додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантіон (2,7 г, 9,5 ммоль), та перемішування продовжували при 0 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали обережно у водний розчин бісульфіту натрію (200 мл), та потім підлучнювали водним розчином гідроксиду натрію (2 M) до рН=8 підтримуючи

температуру нижче 20 °С. Додавали EtOAc (50 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю петролейний етер:CH₂Cl₂ 1:1 з наступним розтиранням з EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 41 %, 1,25 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,70 (т, 3H), 4,58 (кв, 2H), 7,26-7,34 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H), 9,32 (с, 1H).

ВЕРХ (Система 15): Rt=2,98 хвилин PX-МС m/z 323 [M⁸¹Br+H]⁺

Одержання 12

5-Хлор-N³-циклопентилпіридазин-3,4-діамін

3,5-Дихлорпіридазин-4-амін (Одержання 4, 1 г, 6,09 ммоль) додавали до циклопентиламіну (3,0 мл, 30,41 ммоль) та води (1 мл) в герметизованому контейнері з нержавіючої сталі. Суміш нагрівали протягом 16 годин при 150 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім випаровували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 90 %, 1,17 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,43 (м, 2H), 1,76 (м, 4H), 2,21 (м, 2H), 4,17 (м, 1H), 4,39 (ш с, 2H), 4,48 (м, 1H), 8,39 (с, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=1,15 хвилин МС m/z 213 [M+H]⁺

Одержання 13

4-Хлор-7-циклопентил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суміш 5-хлор-N-3-циклопентилпіридазин-3,4-діаміну (Одержання 12, 1,2 г, 5,64 ммоль) та триетилортоформіату (10 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, концентрували в вакуумі та розтирали з EtOAc (20 мл). Тверду речовину фільтрували, та фільтрат випарювали досуха. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію елюючи EtOAc одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 51 %, 902 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ м.ч. 1,85 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 5,22 (дт, 1H), 8,82 (с, 1H), 9,19 (с, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=1,97 хвилин МС m/z 223 [M+H]⁺

Одержання 14

1-Бром-2-флуор-4-(метилсульфоніл)бензол

Розчин 4-бром-3-флуорбензолсульфонілхлориду (10 г, 36,56 ммоль) в ТГФ (100 мл) охолоджували до 0 °С та по краплям додавали гідрозину моногідрат (6,2 мл, 127,96 ммоль). Після додавання, реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1 години, перед тим як додавати гептан (500 мл). Осад, що утворився, відфільтровували та знову розчиняли технічному метильованому спирті (200 мл). Додавали ацетат натрію (18 г, 219,36 ммоль), потім йодметан (11,38 мл, 182,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та розчинник концентрували до половини від початкового об'єму. Додавали воду (300 мл) та продукт екстрагували EtOAc (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (300 мл) та сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю від 15 % до 35 % EtOAc/гептан, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 48 %, 4,40 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,04 (с, 3H), 7,62 (дд, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,80 (дд, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -102 м.ч....

PX-МС (Система 13): Rt=2,50 хвилин МС m/z без іонізації.

Одержання 15

1-Бром-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензол

До розчину 1-бром-2-флуор-4-(метилсульфоніл)бензолу (Одержання 14, 1,5 г, 5,93 ммоль) в MeOH (12 мл) додавали метоксид натрію (480 мг, 8,89 ммоль) та реакційну суміш піддавали опроміненню при 100 °С в мікрохвильовій печі протягом 1,5 годин. Після цього періоду часу реакційну суміш гасили водою (50 мл), та продукт екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 20-40 % EtOAc в гептан, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 53 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,06 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,39-7,41 (м, 2H), 7,75 (д, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=2,49 хвилин МС m/z без іонізації.

Одержання 16

2-(2-Метокси-4-(метилсульфоніл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензолу (Одержання 15, 4,39 г, 16,56 ммоль) в діоксані (100 мл) додавали біс(пінаcolato)диборон (4,62 г, 18,21 ммоль) та ацетат калію (4,88 г, 49,68 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, дегазували потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид (1,21 г, 1,66 ммоль) та дегазували знову. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин та охолоджували до кімнатної температури протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали воду (300 мл), потім суміш фільтрували через целіт, та целіт промивали EtOAc (300 мл). Фільтратні фази розділяли, та органічний шар промивали сольовим розчином (300 мл), потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю 20-50 % EtOAc:гептан, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 59 %, 3,04 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (с, 12H), 3,04 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,82 (д, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=2,71 хвилин, MC m/z 330 [M+NH₄]⁺

Одержання 17

5'-Бром-2'-флуор-2-метокси-4-(метилсульфоніл)-1,1'-біфеніл

Розчин 2-(2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 16, 3,04 г, 9,74 ммоль), 5-бром-2-флуор-йодбензолу (2,66 г, 8,85 ммоль) та Na₂CO₃ (2,80, 26,55 ммоль) в діоксані (60 мл) та води (15 мл) дегазували, додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0), та реакційну суміш дегазували знову. Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 3 годин, перед охолодженням до кімнатної температури та концентруванням під зниженим тиском. Залишок розподіляли між водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, та водний шар знову екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи сирий продукт. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю 10-30 % EtOAc/гептан, одержуючи заявлену сполуку з виходом 71 %, 2,25 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,11 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,04 (т, 1H), 7,43-7,51 (м, 4H), 7,60 (дд, 1H).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 376 МГц): δ -116 м.ч...

PX-МС (Система 13): Rt=3,10 хвилин, MC m/z без іонізації.

Одержання 18

2-(6-Флуор-2'-метокси-4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 5'-бром-2'-флуор-2-метокси-4-(метилсульфоніл)-1,1'-біфенілу (Одержання 17, 2,25 г, 6,26 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (1,75 г, 6,89 ммоль) та ацетату калію (1,84 г, 18,78 ммоль, 3 eq) в діоксані (75 мл) дегазували, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид (511 мг, 0,626 ммоль) та суміш дегазували знову. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли CH₂Cl₂ (100 мл), та фільтрували через целіт, та целіт промивали CH₂Cl₂. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, одержуючи сиру речовину, яку чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 15 % - 30 % EtOAc в гептані, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з кількісним виходом, 2,80 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,33 (с, 12H), 3,10 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 7,13 (дд, 1H), 7,46-7,49 (м, 2H), 7,58 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,81-7,85 (м, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -109 м.ч...

PX-МС (Система 13): Rt=3,38 хвилин, MC m/z без іонізації.

Одержання 19

1-Бром-4-(етилсульфоніл)-2-флуорбензол

До розчину 4-бром-3-флуорбензол-1-сульфонілхлориду (50 г, 0,184 моль) в ТГФ (800 мл) при 0°C по краплям додавали гідазину моногідрат (40-50 %, 41,26 г, 0,644 моль) протягом 45 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, та потім розчинник видаляли під зниженим тиском до невеликого об'єму. Додавали гептан (100 мл), та тверду речовину фільтрували та промивали декілька разів гептанами. Одержану в результаті тверду речовину розчиняли в етанолі (800 мл). Додавали ацетат натрію (90,56 г, 1,104 моль) та етилийодид (143,49 г, 0,92 моль), та реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним

холодильником протягом 18 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, розчинник видаляли під зниженим тиском до 30 % від початкового об'єму. Реакційну суміш розбавляли водою (500 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарюють досуха, одержуючи жовту олію. Сирий продукт абсорбували на силікагелі та чистили (використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю циклогексан/ EtOAc 8/2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 64 %, 31,70 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,29 (т, 3H), 3,14 (кв, 2H), 7,57-7,59 (м, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H).

PX-МС (Система 13): $R_t=2,26$ хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 20

1-Бром-4-(етилсульфоніл)-2-метоксибензол

В герметизованій ємності в MeOH (400 мл) розчиняли 1-бром-4-(етилсульфоніл)-2-флуорбензол (Одержання 19, 34,89 г, 0,131 моль), та додавали метоксид натрію (35,3 г, 0,653 моль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 12 годин та потім давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (750 мл), та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали досуха, одержуючи тверду речовину. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю циклогексан/ EtOAc з градієнтом від 95/5 до 8/2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини з виходом 75 %, 27,32 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,29 (т, 3H), 3,12 (кв, 2H), 3,97 (с, 3H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,74 (д, 1H).

PX-МС (Система 13): $R_t=2,26$ хвилин, МС m/z без іонізації.

1-Бром-4-(етилсульфоніл)-2-метоксибензол також можуть одержувати відповідно до наступного одержання:

Стадія 1

До попередньо охолодженої суспензії 2-бром-5-флуорфенолу (5 г, 26,18 ммоль) та карбонату калію (10,84 г, 78,54 ммоль) в ДМФ (15 мл) при $0-5^\circ\text{C}$, додавали метилйодид (4,75 мл, 39,27 ммоль), та одержану в результаті реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (20 мл) та EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи 1-бром-4-флуор-2-метоксибензол у вигляді безбарвної рідини з виходом 93 %, 5,00 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 3,86 (с, 3H), 6,74-6,79 (м, 1H), 7,06 (дд, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H).

Стадія 2

До кімнатної температури розчину 1-бром-4-флуор-2-метоксибензолу (5,00 г, 24,39 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали етантіолат натрію (2,66 г, 31,71 ммоль), та одержану в результаті реакційну суміш перемішували протягом 72 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (20 мл) та EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гексан: EtOAc 98:2, одержуючи 1-бром-4-етилтіо-2-метоксибензол у вигляді безбарвної рідини з виходом 17 %, 1,00 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,24 (т, 3H), 3,01 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 6,82 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,48 (д, 1H) м.ч.

Стадія 3

До кімнатної температури розчину 1-бром-4-етилтіо-2-метоксибензолу (1,00 г, 4,05 ммоль) в оцтовій кислоті (60 мл) додавали перборат натрію моногідрат (889 мг, 8,91 ммоль), та одержану в результаті реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та одержаний в результаті сирий продукт розподіляли між водою (20 мл) та CH_2Cl_2 (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували одержуючи названий продукт у вигляді безбарвної рідини з виходом 88 %, 900 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,11 (т, 3H), 3,34 (кв, 2H), 3,96 (с, 3H), 7,38 (дд, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,88 (д, 1H).

Одержання 21

2-(4-(Етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Суспензія 1-бром-4-(етилсульфоніл)-2-метоксибензолу (Одержання 20, 2,00 г, 7,17 ммоль), біс(пінаколато)диборону (3,16 г, 10,75 ммоль), біс(дифенілфосфіно)фероцен[паладію(II)] дихлориду (293 мг, 0,359 ммоль) та ацетату калію (1,76 г, 17,93 ммоль) в діоксані (40 мл) дегазували азотом протягом 20 хвилин та розміщали на попередньо нагрітій гарячій плиті при 100 °С. Реакційній суміші перемішували при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та промивали EtOAc (50 мл). Додавали воду (75 мл), та продукт екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 15-65 % tBME в гептанах, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 42 %, 985 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,22 (т, 3H), 1,33 (с, 12H), 3,08 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,27 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,99 (с, 1H).

Одержання 22

2-Бром-5-(хлорсульфоніл)бензойна кислота

2-Бромбензойну кислоту (10,2 г, 50,8 ммоль) додавали декількома порціями до хлорсульфонової кислоти (50 мл) при 0 °С, та одержаний в результаті розчин витримують при даній температурі протягом 15 хвилин. Суміш потім нагрівали при 115 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та обережно по краплям додавали до криги. Одержаний в результаті суспензії давали досягти кімнатної температури та фільтрували. Тверду речовину сушили в вакуумі при 40 °С протягом 16 годин. Заявлену сполуку одержували у вигляді бежевої твердої речовини з виходом 85 %, 12,8 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 8,01 (м, 1H) 8,60 (с, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=2,26 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 23

2-Бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензойна кислота

Гідразин гідрат (3,29 мл, 66,9 ммоль) додавали по краплям до розчину 2-бром-5-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти (Одержання 22, 10,0 г, 33,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С. Після того, як додавання було завершено, суміші давали нагрітися до кімнатної температури та тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину промивали гептаном (3 × 20 мл) та сушили в вакуумі при 50 °С протягом 18 годин. Тверду речовину розчиняли в EtOH (100мл) та додавали NaOAc (16,4 г, 198 ммоль) та 2-йодпропан (16,7 мл, 165 ммоль). Суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури, та розчинник випаровували під зниженим тиском, залишаючи майже білу тверду речовину. Тверду речовину розподіляли між EtOAc (50 мл) та 1M NaOH (100 мл). Водний шар відокремлювали, підкислювали до pH=1 2M HCl та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані EtOAc екстракти сушили над MgSO₄ та розчинник випаровували під зниженим тиском, одержуючи помаранчеву олію. Олію чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю MeOH/CH₂Cl₂/AcOH 5:95,5:0,5, з наступною додатковою хроматографією, елюючи сумішшю гептани/EtOAc 4:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 8 %, 0,78 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,34 (д, 6H) 3,24 (м, 1H) 7,86 (д, 1H) 7,92 (д, 1H) 8,45 (с, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=1,88 хвилин, МС m/z=307 [M+H]⁺

Одержання 24

2-Бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензамід

2-Бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензойну кислоту (Одержання 23, 623 мг, 2,03 ммоль) та НАТУ (925 мг, 2,44 ммоль) розчиняли в ДМФ (10 мл) та до суміші по краплям додавали діізопропілетиламін (1,74 мл, 10,0 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години та потім розподіляли між водою (50 мл) та EtOAc (25 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 10 мл), та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили (MgSO₄). Розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи світло-жовту тверду речовину. Дану речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю MeOH/CH₂Cl₂ 3:97, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 59 %, 362 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,15 (д, 6H) 3,50 (м, 1H) 7,76 (м, 3H) 7,94 (дд, 1H) 8,08 (с, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=1,64 хвилин, МС m/z 306, 308 [M⁷⁹Br+H]⁺

Одержання 25

2-Бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензонітрил

Триетиламін (0,23 мл, 1,65 ммоль) додавали до розчину 2-бром-5-(ізопропілсульфоніл)бензаміду (Одержання 24, 338 мг, 1,11 ммоль) в ТГФ (10 мл), потім ангідрид трифлуороцтової кислоти (0,18 мл, 1,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли EtOAc (30 мл) та промивали 2М розчином

NaHCO₃ (20 мл), сольовим розчином (20 мл), та органічний шар сушили (MgSO₄). Розчинник випаровували під зниженим тиском, одержуючи безбарвну тверду речовину, вихід 86 %, 273 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,32 (д, 6H) 3,22 (м, 1H) 7,92 (м, 2H) 8,15 (т, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=2,45 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 26

4-Бром-3-флуорбензолтіол

Охолоджений кригою розчин, що перемішувався, трифенілфосфіну (23,0 г, 87,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) та ДМФ (1,6 мл) обробляли розчином 4-бром-3-флуорбензол-1-сульфонілхлориду (8,00 г, 29,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш промивали 1N водним розчином HCl (80 мл) та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті тверду речовину розбавляли 1N водним розчином NaOH (160 мл), тверду речовину фільтрували, та фільтрат промивали 2-метокси-2-метилпропаном (3 × 150 мл) та підкислювали до pH 1 1M водним розчином HCl. Екстракція водного шару 2-метокси-2-метилпропаном (3 × 100 мл), з наступним висушуванням над сульфатом натрію та концентруванням в вакуумі, gave Заявлену сполуку у вигляді жовтої олії з виходом 66 %, 3,97 г.

¹ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,53 (с, 1H), 6,92 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,39 (м, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=3,17 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 27

(4-Бром-3-флуорфеніл)(циклобутил)сульфан

Суміш, що перемішували, з 4-бром-3-флуорбензолтіолу (Одержання 26, 400 мг, 1,93 ммоль), карбонату цезію (691 мг, 2,12 ммоль) та бромциклобутану (287 мг, 2,12 ммоль) в ДМСО (8 мл) нагрівали при 70 °C протягом 19 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в воду (30 мл) та екстрагували 2-метокси-2-метилпропаном (30 мл), промивали водою (30 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Це давало Заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом 95 %, 480 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,75-1,90 (м, 6H), 3,63 (м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 7,17 (м, 1H) м.ч.

Одержання 28

1-Бром-4-(циклобутилсульфоніл)-2-флуорбензол

3-хлорбензоперокси кислоту (1,12 г, 4,55 ммоль) додавали порціями до охолодженого кригою розчину (4-бром-3-флуорфеніл)(циклобутил)сульфану (Одержання 27, 475 мг, 1,82 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержаний в результаті осад відфільтровували, та фільтрат промивали 1N водним розчином гідроксиду натрію (3 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, одержуючи тверду речовину. Дану речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/гептани від 1:1 до 3:1 та одержану в результаті тверду речовину розтирали з гептаном (5 × 2 мл) та сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 55 %, 410 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,02 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

Одержання 29

1-Бром-4-(циклобутилсульфоніл)-2-метоксибензол

Натрій (235 мг, 10,2 ммоль) додавали в MeOH (6 мл) в атмосфері азоту, та суміш перемішували доки весь натрій прореагує. Додавали 1-бром-4-(циклобутилсульфоніл)-2-флуорбензол (Одержання 28, 300 мг, 1,02 ммоль), та суміш перемішували при 60 °C протягом 10 годин. Додавали 2 % водний розчин бікарбонату натрію (36 мл), та суміш екстрагували EtOAc (2 × 36 мл), органічні шари сушили над сульфатом натрію та потім концентрували в вакуумі. Одержаний в результаті залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/EtOAc 3:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 87 %, 270 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,03 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,57(м, 2H), 3,81 (м, 1H), 3,96, (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,71 (м, 1H).

PX-МС (Система 11): Rt=3,07 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 30

2-(4-(Циклобутилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Суміш 1-бром-4-(циклобутилсульфоніл)-2-метоксибензолу (Одержання 29, 345 мг, 1,13 ммоль), біс(пінаколато)диборону (316 г, 1,24 ммоль) та ацетату калію (332 мг, 2,26 ммоль) в діоксані (6 мл) барботували азотом протягом 10 хвилин та потім обробляли 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлоридом (92 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш

5 перемішували при 80°C протягом 90 хвилин. Додавали додаткову кількість [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] паладію(II) дихлориду (300 мг, 0,04 ммоль) та біс(пінаколато)диборону (115 мг, 0,45 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 115 °C протягом 6 годин. Суміш фільтрували через арбоцель та випаровували, одержуючи смолу. Дану речовину розтирали з гептаном (15 мл), одержуючи чорну тверду речовину, яку виділяли

10 фільтрацією, та потім повторювали розтирання. Одержаний в результаті тверду речовину потім перемішували в гептанах (20 мл) при 70 °C протягом 30 хвилин потім фільтрували та сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді чорної твердої речовини з виходом 94 %, 375 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,37 (с, 12H), 1,98 (м, 2H), 2,15(м, 2H), 2,55 (м, 2H), 3,78, (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

PX-МС (Система 11): Rt=3,25 хвилин МС m/z без іонізації.

Одержання 31

(4-Бром-3-флуорфеніл)(циклопропіл)сульфан

Суміш, що перемішували, з 4-бром-3-флуорбензолтіолу (Одержання 26, 400 мг, 1,93 ммоль), трет-бутоксиду калію (238 мг, 2,12 ммоль) та бромциклопропану (701 мг, 5,80 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість калію трет-бутоксиду (43 мг, 0,386 ммоль) та бромциклопропану (467 мг, 3,86 ммоль), та нагрівання продовжували при 90 °C протягом 30 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали в 2-метокси-2-метилпропан (30 мл). Суміш промивали водою (2 × 30 мл), сушили над

25 Na₂SO₄, концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи гептанами, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом 27 %, 130 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,71-1,90 (м, 2H), 1,12 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,42 (м, 1H).

Одержання 32

1-Бром-4-(циклопропілсульфоніл)-2-флуорбензол

3-Хлорбензоперокси кислоту (307 мг, 1,25 ммоль) додавали порціями до охолодженого кригою розчину (4-бром-3-флуорфеніл)(циклопропіл)сульфану (Одержання 31, 123 мг, 0,50 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Одержаний в результаті осад фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи

35 тверду речовину. Дану тверду речовину розчиняли в EtOAc (10 мл), промивали 1M водним розчином гідроксиду натрію (8 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, одержуючи білий порошок. Дану речовину розтирали з гептаном (10 мл), фільтрували та сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 83 %, 115 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,09 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

Одержання 33

1-Бром-4-(циклопропілсульфоніл)-2-метоксибензол

Натрій (95 мг, 4,12 ммоль) додавали порціями в MeOH (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, даний розчин додавали по краплям до суспензії 1-бром-4-(циклопропілсульфоніл)-2-флуорбензолу (Одержання 32, 115 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (2 мл), та суміш, що утворилася в результаті, перемішували при 60°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду (10 мл) та CH₂Cl₂ (10 мл), та суміш, що утворилася в результаті, розподіляли. Водну фракцію екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 10 мл), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елюванням сумішшю гептани/CH₂Cl₂ 1:2 давала заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 73 %, 88 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,05 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 7,36 (м, 2H), 7,73 (д, 1H).

PX-МС (Система 13): Rt=2,76 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 34

1-Бром-2-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)бензол

До розчину 4-бром-3-флуорбензол-1-сульфонілхлориду (5,40 мл, 36,5 ммоль) в ТГФ (150

60 мл) при 0 °C додавали гідазину моногідрат (6,20 мл, 63,9 ммоль) по краплям в атмосфері

азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Розчинник видаляли в вакуумі та заміняли гептанами (150 мл), та одержаний в результаті осад збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в технічному метильованому спирті (150 мл), та до даного розчину додавали ацетат натрію (17,9 г, 218 ммоль) та 2-бромпропан (17,2 мл, 183 ммоль). Одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (300 мл), перед тим як екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (300 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та випаровували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептани 20/80 одержуючи, Заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 12 %, 1,19 г.

^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): δ м.ч. 1,30 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=2,71 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 35

1-Бром-4-(ізопропілсульфоніл)-2-метоксибензол

До діоксану (5 мл) та MeOH (0,216 мл) додавали розчин калію трет-бутоксиду (1М в ТГФ, 5,16 мл), та суміш перемішували протягом 15 хвилин. До суміші додавали 1-бром-2-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)бензол (Одержання 34, 500 мг, 1,78 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 60 °C. Охолоджену реакційну суміш гасили водою (15 мл), та екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували та випаровували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc/гептани 33/67-100/0, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 75 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,31 (д, 6H), 3,20 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 7,32-7,35 (м, 2H), 7,74 (д, 1H).

Одержання 36

2-(4-(ізопропілсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 1-бром-4-(ізопропілсульфоніл)-2-метоксибензолу (Одержання 35, 858 мг, 2,93 ммоль) додавали ацетат калію (862 мг, 8,78 ммоль) та біс(пінаколато)дидоборон (817 мг, 3,22 ммоль), та реакційну суміш дегазували азотом протягом 30 хвилин. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлорид (119 мг, 0,15 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через целіт, потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептани (0:100-50:50-100:0), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (1,30 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,28 (д, 6H), 1,37 (с, 12H), 3,18 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H).

Одержання 37

5'-Бром-2'-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)-2-метокси-1,1'-біфеніл

До розчину 2-(4-(ізопропілсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 36, 374 мг, 1,10 ммоль) та 5-бром-2-флуорйодбензолу (300 мг, 1,00 ммоль) в діоксані (6 мл) та воді (2,5 мл) додавали карбонат натрію (317 мг, 3,00 ммоль). Суміш дегазували азотом протягом 20 хвилин, додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (58,0 мг, 0,05 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 12 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували та випаровували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc/циклогексан 25/75, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої олії з виходом в 69 %, 0,27 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,35 (д, 6H), 3,25 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 7,03 (т, 1H), 7,41-7,50 (м, 4H), 7,54 (д, 1H).

PX-МС: (Система 11): Rt=2,79 хвилин, МС m/z 406 [$\text{M}^{81}\text{Br}+\text{NH}_4$] $^+$

Одержання 38

2-(6-Флуор-4'-(ізопропілсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 5'-бром-2'-флуор-4-(ізопропілсульфоніл)-2-метокси-1,1'-біфенілу (Одержання 37, 267 мг, 0,69 ммоль) та біс(пінаколато)дидоборону (193 мг, 0,76 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали ацетат калію (202 мг, 2,07 ммоль), та реакційну суміш дегазували азотом протягом 20 хвилин. Додавали 1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлорид (28,0 мг, 0,03 ммоль), та

реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 14 годин в атмосфері азоту. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через целіт, потім концентрували в вакуумі. Без проведення додаткової очистки, речовину використовували на наступній стадії. Заявлену сполуку одержували у вигляді темної олії з кількісним виходом, 299 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,26 (с, 12H), 1,35 (д, 6H), 3,24 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 7,14 (дд, 1H), 7,42-7,55 (м, 3H), 7,76 (дд, 1H), 7,84 (м, 1H).

PX-МС (Система 11): Rt=2,98 хвилин, МС m/z 452 [M+NH₄]⁺

Одержання 39

5-Бром-2-метил-2,3-дигідро-1,2-бензізотіазол 1,1-діоксид

До суспензії 5-бром-2,3-дигідро-1,2-бензізотіазол 1,1-діоксиду (200 мг, 0,92 ммоль) та карбонату калію (128 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (2 мл) додавали йодметан (0,2 мл, 3,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, з наступним нагріванням до 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували в вакуумі та розбавляли ДХМ (20 мл). Розчин промивали водою (20 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,75 г, 83 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,98 (с, 3H), 4,34 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,70 (с, 2H).

PX-МС Rt=2,54 хвилин, МС m/z 262 [M⁷⁹Br+H]⁺

Одержання 40

Етил (3,5-дихлорпіридазин-4-іл)імідоформіат

До суспензії, що перемішували, з 3,5-дихлор-4-амінопіридазину (5 г, 31 ммоль) в триетилортоформіат (205 мл) додавали піридинію пара-толуолсульфонат (387 мг, 1,5 ммоль), та одержаний в результаті розчин нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім випаровували в вакуумі, та сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (80:20), одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-коричневої олії з виходом 60 %, 4 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,34 (т, 3H), 4,36 (кв, 2H), 8,17 (с, 1H), 9,28 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=2,92 хвилин, МС m/z 220 [M+H]⁺

Одержання 41

5'-Бром-4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-2-метокси-1,1'-біфеніл

Суспензію з 4-бром-1-флуор-2-йодбензолу (420 мг, 1,39 ммоль), 2-(4-(етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 21, 500 мг, 1,53 ммоль), 2М водного розчину карбонату натрію (2,5 мл) та діоксану (10 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (80 мг, 0,07 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 110 °С та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (10 мл), екстрагували EtOAc (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc 7/3, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини з виходом 73 %, 418 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,37 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,03 (1H, dd), 7,46 (м, 4H), 7,59 (д, 1H).

PX-МС (Система 12): Rt=3,21 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 42

2-(4'-(Етилсульфоніл)-6-флуор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Суспензію 5'-бром-4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-2-метокси-1,1'-біфенілу (Одержання 41, 400 мг, 1,07 ммоль), біс(пінаколато)диборону (300 мг, 1,18 ммоль), біс(дифенілфосфіно)фероцен[паладію(II) дихлориду (87,4 мг, 0,107 ммоль) та ацетату калію (315 мг, 3,21 ммоль) в діоксані (20 мл) дегазували азотом протягом 20 хвилин та розташовували на попередньо нагрітій гарячій плиті при 100 °С. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та промивали CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали воду (20 мл), та водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептани:EtOAc 8:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини з виходом 93 % 391 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (т, 3H), 1,37 (12H, с), 3,19 (кв, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,14 (дд, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H).

PX (Система 12): Rt=3,49 хвилин

Одержання 43

5'-Бром-2'-флуор-N-метилбіфеніл-4-сульфонамід

До розчину 4-бром-1-флуор-2-йодбензолу (207 мг, 0,69 ммоль) в безводному діоксані (3,4 мл) додавали [4-(метилсульфамойл)феніл]боронову кислоту (148 мг, 0,69 ммоль) та водний розчин Na_2CO_3 (2М, 1,03 мл, 2,06 ммоль). Струмень газоподібного азоту барботували через реакційну суміш протягом 6 хвилин. Додавали тетратрифенілфосфін паладію(0) (24 мг, 0,021 ммоль), та суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 120 °С протягом 12 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли EtOAc, обробляли безводним Na_2SO_4 та фільтрували, промиваючи тверді речовини EtOAc, доки сполуку повністю елюювали. Фільтрат випаровували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 60:40, одержуючи заявлену сполуку у вигляді прозорого безбарвного залишку з виходом 67 %, 159 мг.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 2,74 (д, 3H), 4,38 (кв, 1H), 7,10 (дд, 1H), 7,51 (ддд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 2H).

PX-МС (Система 8) $R_t=3,40$ хвилин, МС m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 44

2'-Флуор-N-метил-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)біфеніл-4-сульфонамід

5'-Бром-2'-флуор-N-метилбіфеніл-4-сульфонамід (Одержання 43, 157 мг, 0,46 ммоль), біс(пінаколато)диборон (128 мг, 0,50 ммоль) та ацетат калію (134 мг, 1,37 ммоль) суспендували в безводному діоксані, що містить 1 % диметилсульфоксиду (об./об.) (2,30 мл) в мікрохвильовій ємності, та струмень газоподібного азоту барботували через суспензію протягом 5 хвилин. Потім додавали дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (19 мг, 0,023 ммоль), ємність герметизували, та червону суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли EtOAc (30 мл) та водою (30 мл), та фільтрували через шар целіту. Органічну фазу екстрагували, та водний шар знову екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Органічні фази об'єднували, промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та фільтрат випаровували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 60:40, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світлої жовто-коричневої твердої речовини з виходом 86 %, 153 мг.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,36 (с, 12H), 2,72 (д, 3H), 4,25-4,43 (м, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,74 (дд, 2H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,89-7,96 (м, 3H).

PX-МС (Система 8) $R_t=3,77$ хвилин МС m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 45

2-[4-(Етилсульфоніл)-2-флуорфеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

1-Бром-4-(етилсульфоніл)-2-флуорбензол (Одержання 19, 200 мг, 0,75 ммоль), біс(пінаколато)диборон (200 мг, 0,79 ммоль) та ацетат калію (220 мг, 2,25 ммоль) суспендували в диметилсульфоксиді (5,0 мл), та струмень газоподібного азоту барботували через суспензію протягом 5 хвилин. Потім додавали дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (18 мг, 0,022 ммоль), та суміш нагрівали при 90 °С 16,5 годин. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли EtOAc (30 мл) та напівнасиченим водним сольовим розчином (10 мл). Органічну фазу екстрагували, та водний шар знову екстрагували EtOAc (10 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та фільтрат випаровували в вакуумі. Одержану в результаті речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 1:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світлої жовтої твердої речовини з виходом 70 %, 170 мг.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,27-1,30 (м, 3H), 1,39 (с, 12H), 3,13 (кв, 2H), 7,58 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H).

Одержання 46

5'-Бром-4-(етилсульфоніл)-2,2'-дифлуорбіфеніл

До розчину 2-[4-(етилсульфоніл)-2-флуорфеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 45, 102 мг, 0,33 ммоль) та 4-бром-1-флуор-2-йодбензолу (108 мг, 0,36 ммоль) в толуолі (0,56 мл) та етанолі (0,14 мл) додавали водний розчин Na_2CO_3 (1М, 0,55 мл, 0,55 ммоль). Струмень газоподібного азоту барботували через реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім додавали дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (13 мг, 0,016 ммоль), та суміш нагрівали при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою (20 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та фільтрат випаровували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 70:30, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світлої жовтої твердої речовини з виходом 57 %, 67 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 7,12 (т, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,61 (т, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,80 (дд, 1H).

GCMS Rt=5,39 хвилин, МС m/z 361 [M⁷⁹Br+H]⁺

Одержання 47

2-[4'-(Етилсульфоніл)-2',6-дифлуорбіфеніл-3-іл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан
Одержували відповідно до способу, описаного для Одержання 42 використовуючи 5'-бром-4-(етилсульфоніл)-2,2'-дифлуорбіфеніл (Одержання 46) та біс(пінаcolato)диборон, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світлої жовтої твердої речовини з виходом 62 %, 53 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,34 (т, 3H), 1,36 (с, 12H), 3,18 (кв, 2H), 7,21 (дд, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H).

Одержання 48

2-(4'-Етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан

Розчин 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлориду (314 мг, 0,38 ммоль), ацетату калію (2,26 г, 23,1 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (2,15 г, 8,46 ммоль) та 5'-бром-2'-флуорбіфеніл-4-іл етилсульфону (Одержання 49, 2,64 г, 7,71 ммоль) в безводному діоксані (80 мл) нагрівали при 120 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури потім фільтрували через целіт та промивали CH₂Cl₂ (100 мл). Фільтрат випаровували в вакуумі, одержуючи сирий продукт у вигляді темно-коричневої олії. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc 1:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 72 %, 2,15 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,31 (т, 3H), 1,35 (с, 12H), 3,15 (кв, 2H), 7,18 (дд, 1H), 7,75-7,79 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,94-7,98 (м, 2H).

PX-МС (Система 1): Rt=2,95 хвилин, МС m/z 391[M+H]⁺

Одержання 49

5'-Бром-2'-флуорбіфеніл-4-yl етил сульфон

До дегазованого, кімнатної температури розчину 4-бром-1-флуор-2-йодбензолу (2,80 г, 9,30 ммоль) та 4-(етилсульфоніл)бензолборонової кислоти (2,27 г, 10,6 ммоль), в безводному 1,4-діоксані (120 мл) додавали водний розчин Na₂CO₃ (1M, 46,5 мл, 46,5 ммоль), з наступним додаванням тетратрифенілфосфін паладію(0) (537 мг, 0,465 ммоль). Світло-жовтий розчин дегазували 3 рази шляхом вакуумування/наповнення азотом, потім нагрівали до 100 °C з перемішуванням протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім суспендували в CH₂Cl₂ (50 мл) та фільтрували через шар целіту. Шар добре промивали CH₂Cl₂ (100 мл), та фільтрат промивали водою (2 × 50 мл), потім сушили над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випаровували в вакуумі, одержуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елюванням гептан:EtOAc 1:1 давала заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом 84 %, 2,696 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,32 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 7,09 (дд, 1H), 7,50 (ддд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,98 (д, 2H).

PX-МС (Система 4): Rt=1,37 хвилин, МС m/z 345 [M⁸¹Br+H]⁺

Одержання 50

1-Бром-2-(дифлуорметил)-4-флуорбензол

До розчину 2-бром-5-флуорбензальдегіду (1,00 г, 4,92 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0 °C додавали розчин діетиламіносурфору трифлуориду (0,98 мл, 7,38 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл), та органічні фази екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді помаранчевої олії (928 мг, 84 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 6,81 (т, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,58 (м, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -115,7 (д, 2F), -112,1 (с, 1F) м.ч...

PX-МС (Система 12): Rt=2,87 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 51

(4-Бром-3-(дифлуорметил)феніл)(етил)сульфан

1-Бром-2-(дифлуорметил)-4-флуорбензол (Одержання 50, 772 мг, 3,43 ммоль) та етантіолат натрію (352,7 мг, 3,77 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагрівали при 50 °C протягом 18 годин. При охолодженні, до реакційної суміші додавали воду (70 мл), продукт екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари концентрували, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи гептаном, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом (260 мг, 28 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,33 (3H, t), 2,98 (2H, q), 6,88 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,50 (1H, d),

7,56 (1H, c).

РХ-МС (Система 12): Rt=3,40 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 52

1-Бром-2-(дифлуорметил)-4-(етилсульфоніл)бензол

Розчин (4-бром-3-(дифлуорметил)феніл)(етил)сульфану (Одержання 51, 260 мг, 0,97 ммоль) та 3-хлорпероксибензойної кислоти (722 мг, 2,92 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемішували протягом 66 годин. Додавали карбонат калію (2М, 20 мл), та водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл x 2). Об'єднані органічні шари концентрували, та продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з оберненою фазою, елюючи сумішшю ацетонітрил+0,1 % мурашиної кислоти та вода+0,1 % мурашиної кислоти від 3:97 до 60:40, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії 35 %, 120 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,30 (3H, t), 3,16 (2H, q), 6,94 (1H, t), 7,04-7,89 (2H, m), 8,19 (1H, c).

РХ-МС (Система 12): Rt=2,56 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 53

трет-Бутил(4-хлор-3-йодфенокси)диметилсилан

До розчину 4-хлор-3-йодфенолу (2 г, 7,86 ммоль) в безводному 2-метилтетрагідрофурані (10 мл) додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (1,25 г, 8,28 ммоль), з наступним додаванням імідазолу (642 мг, 68,1 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали EtOAc (10 мл), та суміш промивали водним розчином гідроксиду натрію (2М, 3 x 10 мл), водою (10 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептан:EtOAc 90:10, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом 30 %, 870 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 0,00 (с, 6H), 0,78 (с, 9H), 6,57 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,17 (д, 1H).

РХ-МС (Система 11) Rt=3,55 хвилин без іонізації.

Одержання 54

6-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-ол

Розчин трет-бутил(4-хлор-3-йодфенокси)диметилсилану (Одержання 53, 102 мг, 0,28 ммоль), 2-(4-(етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 21) (90 мг, 0,28 ммоль) та водного розчину карбонату цезію (1М, 0,55 мл, 0,55 ммоль) в діоксані (4 мл) дегазували азотом протягом 10 хвилин, з наступним додаванням 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлориду (11,0 мг, 0,014 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 100 °C протягом 3 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розподіляли між водою (15 мл) та EtOAc (15 мл), водний шар потім екстрагували EtOAc (2 x 15 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 та потім концентрували в вакуумі. 4М HCl в діоксані (4 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин. Після концентрування в вакуумі, до залишку додавали розчин NH_3 (7М в MeOH, 2 мл), та суміш знову концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю циклогексан/EtOAc 70:30, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої смоли з виходом 72 %, 65 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,35 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 5,23 (ш с, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,82 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H).

РХ-МС (Система 13): Rt=2,30 хвилин, МС m/z 325 [M-H]⁻

Одержання 55

6-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл трифлуорметансульфонат

До охолодженого кригою розчину 6-хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-олу (Одержання 54, 100 мг, 0,31 ммоль) та 2,6-лутидину (42,0 мкл, 0,37 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали трифлуорметансульфонової ангідрид (62,0 мкл, 0,37 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали додаткову кількість 2,6-лутидину (21,0 мкл, 0,19 ммоль) та трифлуорметансульфонової ангідриду (31,0 мкл, 0,19 ммоль), та суміш перемішували протягом наступної 1 години. Після концентрування в вакуумі, залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю циклогексан/EtOAc 70:30, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої олії з виходом 96 %, 135 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,36 (т, 3H), 3,19 (кв, 2H), 3,87 (с, 3H), 7,22 (д, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,57 (м, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -72,7 (с) м.ч.

РХ-МС (Система 12): Rt=3,28 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 56

2-(6-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 6-хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл трифлуорметансульфонату (Одержання 55, 130 мг, 0,28 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (86,0 мг, 0,34 ммоль) та ацетату калію (97,0 мг, 3,50 ммоль) в безводному діоксані (5 мл) дегазували азотом протягом 10 хвилин, з наступним додаванням 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлориду (23,0 мг, 0,028 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 80°C протягом 1 години. Додавали додаткову кількість 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлориду (23,0 мг, 0,028 ммоль), та суміш нагрівали протягом наступної 1 години. Після охолодження до кімнатної температури концентрували в вакуумі, залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи CH_2Cl_2 , одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої олії з виходом 40 %, 50 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,33 (м, 15H), 3,17 (кв, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H).

Одержання 57

4-Бром-2-йод-1-метоксибензол

Йодметан (103 мкл, 1,65 ммоль) додавали до розчину 4-бром-2-йодфенолу (450 мг, 1,51 ммоль) та карбонату калію (271 мг, 1,96 ммоль) в ацетоні (10 мл). Суміш, що утворилася в результаті, перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування в вакуумі, суміш розподіляли між водою (20 мл) та EtOAc (20 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (2×15 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO_4 (s), та концентрували в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді помаранчевої олії з виходом 93 %, 439 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 3,86 (с, 3H), 6,68 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,88 (д, 1H).

РХ-МС (Система 13): Rt=2,73 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 58

5'-Бром-4-(етилсульфоніл)-2,2'-диметокси-1,1'-біфеніл

Розчин 4-бром-2-йод-1-метоксибензолу (Одержання 57, 350 мг, 1,12 ммоль), 2-(4-(етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 21, 365 мг, 1,12 ммоль) та водний розчин карбонату цезію (1М, 2,23 мл, 2,23 ммоль) в діоксані (18 мл) дегазували азотом протягом 10 хв., з наступним додаванням 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлориду (46,0 мг, 0,0056 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури та концентрування в вакуумі, сирий залишок розподіляли між водою (30 мл) та EtOAc (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (70:30), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 45 %, 150 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,35 (т, 3H), 3,16 (кв, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,86 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,52 (дд, 1H).

РХ-МС (Система 13): Rt=2,58 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 59

2-(4'-(Етилсульфоніл)-2',6'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 5'-бром-4-(етилсульфоніл)-2,2'-диметокси-1,1'-біфенілу (Одержання 58, 150 мг, 0,39 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (119 мг, 0,47 ммоль) та ацетату калію (134 мг, 1,36 ммоль) в безводному діоксані (8 мл) дегазували азотом протягом 10 хвилин, з наступним додаванням 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлориду (32 мг, 0,039 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 90°C протягом 9 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розподіляли між водою (30 мл) та EtOAc (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над MgSO_4 , та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH_2Cl_2 /гептани/EtOAc 55:40:5, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 62 %, 105 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,32 (м, 15H), 3,16 (кв, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,98 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,51 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H).

РХ-МС (Система 11): Rt=2,82 хвилин, МС m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 60

2-(3-Бромфеніл)-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафенален

Розчин 3-бромбензолборонової кислоти (20 г, 0,1 моль) та нафталін-1,8-діаміну (17,3 г, 0,11 моль) в безводному толуолі (600 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю петролейний етер:EtOAc 5:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді сірої твердої речовини з виходом 54 %, 23 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 5,91 (с, 2H), 6,35 (д, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 2H), 7,69 (с, 1H).

Одержання 61

2-[3-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)феніл]-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафенален

До кімнатної температури розчину 2-(3-бромфеніл)-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафеналену (Одержання 60, 23 г, 0,071 моль), біс(пінаcolato)диборону (22 г, 0,086 моль) та трициклогексилфосфіну (1 г, 3,6 ммоль) в безводному діоксані (400 мл) додавали і ацетат калію (28 г, 0,284 моль). Одержаний в результаті розчин дегазували. Потім однією порцією додавали біс(добензиліденацетон) дипаладію (2 г, 36 ммоль), та реакційну суміш барботували азотом тирчі, перед тим як перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю петролейний етер:EtOAc 5:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 61 %, 16 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,37 (с, 12H), 6,12 (д, 1H), 6,43 (д, 2H), 7,04-7,16 (м, 4H), 7,41-7,42 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,89-7,90 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

Одержання 62

2-[3-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)феніл]-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафенален

Кімнатної температури розчин 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)феніл]-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафеналену (Одержання 61, 7,8 г, 21,1 ммоль), 4-хлор-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 8, 2,6 г, 14,1 ммоль) та карбонату цезію (13,8 г, 42,3 ммоль) в діоксані (160 мл) та воді (13 мл) дегазували. Потім однією порцією додавали 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероценпаладію дихлорид (0,91 г, 1,4 ммоль), та реакційну суміш знову тричі продували газоподібним азотом. Одержаний в результаті розчин потім перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂:MeOH, 50:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 83,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,69 (т, 3H), 4,58 (кв, 2H), 6,23 (с, 2H), 6,44 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,12-7,16 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 8,21 (д, 1H) 8,28 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 9,39 (с, 1H).

Одержання 63

3-(7-Етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)бензолборонова кислота

До кімнатної температури розчину 2-[3-(7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазин-4-іл)-феніл]-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафеналену (Одержання 62, 10,5 г, 26,9 ммоль) в ТГФ (400 мл) додавали 5N водний розчин гідрогенхлориду (110 мл, 0,55 моль), та одержану в результаті реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували, та фільтрат нейтралізували карбонатом калію до pH=6. Одержаний в результаті осад фільтрували, та відфільтрований корж промивали невеликою кількістю EtOAc. Зібрану тверду речовину сушили в вакуумі, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 62,4 %, 4,5 г. Брали безпосередньо на наступну стадію.

Одержання 64

2-(4'-Етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафенален

До кімнатної температури розчину 4-(етилсульфоніл)бензолборонової кислоти (0,90 г, 4,22 ммоль) в безводному ДМФ (20 мл) додавали 2-(3-хлор-4-флуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-1,3-діаза-2-борафенален (Одержання 81, 1,00 г, 3,37 ммоль) та калію фосфіт (2,87 г, 13,5 ммоль), та реакційну суміш дегазували аргоном протягом 30 хвилин. До даної суміші додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (276,7 мг, 0,67 ммоль), з наступним додаванням три(добензиліденацетон)паладію (0) (154 мг, 0,168 ммоль), та одержаний в результаті розчин нагрівали до 100 °C з перемішуванням протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім

фільтрували через шар целіту. Шар добре промивали EtOAc (100 мл), та фільтрат промивали водою (2 × 50 мл), потім насиченим сольовим розчином та сушили над безводним MgSO₄ (s), фільтрували та випаровували в вакуумі, одержуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю

5 CH₂Cl₂:MeOH 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом в 42 %, 600 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,31 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 5,99 (с, 1H), 6,42 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,14 (т, 2H), 7,68-7,70 (м, 2H), 7,78 (д, 2H), 8,00 (д, 2H).

Одержання 65

10 (4'-Етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)боронова кислота

Даний продукт одержували за способом, аналогічним до того, який описаний вище для Одержання 63, використовуючи 2-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-2,3-дигідро-1H-1,3-діаза-2-борафенален (Одержання 64), одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом в 88 %, 378 мг.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,39 (т, 3H), 3,35 (кв, 2H), 7,33 (дд, 1H), 7,83-7,88 (м, 3H), 7,98-8,03 (м, 3H), 8,23 (с, 2H).

PX-МС (Система 9): Rt=3,04 хвилин, МС m/z 309 [M+H]⁺

Одержання 66

5-Хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил

20 До розчину 2-(4-(етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 21, 542 мг, 1,66 ммоль) в діоксані (10 мл) та воді (2 мл) додавали 2-бром-4-хлорбензонітрил (300 мг, 1,38 ммоль) та карбонат натрію (441 мг, 4,16 ммоль). Реакційну суміш дегазували та потім додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (160 мг, 0,14 ммоль), та реакційну суміш додатково дегазували. Реакційну суміш розташовували на попередньо нагрітій

25 горячій плиті (110 °C) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт, та розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:циклогексан 1:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді темної твердої речовини з виходом 62 %, 0,345 г.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,35 (т, 3H), 3,16 (кв, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,40 – 7,53 (м, 4H), 7,59 – 7,62 (дд, 1H) 7,70 (д, 1H).

PX-МС (Система 11): Rt=2,62 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 67

(6-Ціано-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)боронова кислота

35 До розчину 5-хлор-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрилу (Одержання 66, 330 мг, 0,985 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) дихлорид (30 мг, 0,12 ммоль), ацетат калію (290 мг, 2,95 ммоль) та біс(пінаколато)диборон (3,75 мг, 1,48 ммоль). Реакційній суміші дегазували та потім розташовували на попередньо нагрітій горячій плиті (100 °C) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

40 температури, фільтрували через целіт, та розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з оберненою фазою, елюючи сумішшю MeCN/H₂O, щоб гідролізувати бороновий естер, одержуючи заявлену сполуку з виходом 25 %, 85 мг.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (т, 3H), 1,38 (кв, 2H), 3,87 (с, 3H), 7,39–7,59 (м, 4H), 7,81–8,06 (м, 2H).

PX-МС (Система 11): Rt=2,20 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 68

5'-Хлор-4-(етилсульфоніл)-2-флуор-2'-метокси-1,1'-біфеніл

50 До розчину (5-хлор-2-метоксифеніл)боронової кислоти (714 мг, 1,68 ммоль) в діоксані (5 мл) та воді (1 мл) додавали 1-бром-4-(етилсульфоніл)-2-флуорбензол (Одержання 19, 450 мг, 1,68 ммоль) та карбонат натрію (534 мг, 5,04 ммоль). Реакційну суміш дегазували, та потім додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (194 мг, 0,17 ммоль), та реакційну суміш додатково дегазували. Реакційну суміш розташовували на попередньо нагрітій горячій плиті (110 °C) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували

55 через целіт, та розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:циклогексан 40:60, одержуючи заявлену сполуку у вигляді коричневої олії з виходом 90 %, 500 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,35 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,80 (с, 3H), 6,94 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,53 – 7,56 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,74 (д, 1H).

60 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -109,69 м.ч.

РХ-МС (Система 13): Rt=2,60 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 69

2-(4'-(Етилсульфоніл)-2'-флуор-6-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 5'-хлор-4-(етилсульфоніл)-2-флуор-2'-метокси-1,1'-біфенілу (Одержання 68, 500 мг, 1,52 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (7 мл) додавали ацетат калію (448 мг, 4,56 ммоль), біс(пінаколато)диборон (425 мг, 1,68 ммоль), трициклогексилфосфін (46,2 мг, 0,18 ммоль) та три(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (69,6 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш дегазували та потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником при 85 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розбавляли EtOAc (50 мл) та промивали водою (50 мл), потім сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою (MeCN/вода, 0,1 % мурашиної кислоти, градієнт) та флеш хроматографію (EtOAc:гептани 40:60), одержуючи названий продукт у вигляді білої піни з виходом 15 %, 85 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,31 – 1,35 (м, 15H), 3,17 (кв, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,00 (д, 1H), 7,55 – 7,59 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,69 – 7,72 (м, 2H), 7,88 (д, 1H) м.ч.

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -109,53 м.ч.

Одержання 70

2-Бром-1-флуор-4-((4-метоксибензил)окси)бензол

До розчину 3-бром-4-флуорфенолу (2,18 г, 11,4 ммоль) в ДМФ (15 мл) порціями додавали карбонат калію (3,15 г, 22,8 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім по краплям додавали 4-метоксибензилхлорид (1,55 мл, 11,4 ммоль). По завершенню додавання реакційну суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері азоту протягом 15 годин. Охолоджену реакційну суміш гасили водою (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані екстракти промивали 1М водним розчином NaOH (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сире Заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з кількісним виходом, 3,62 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,82 (с, 3H), 4,93 (с, 2H), 6,83 – 6,87 (м, 1H), 6,91 (дт, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,34 (м, 2H).

РХ (Система 11): Rt=2,99 хвилин

Одержання 71

2-(2-Флуор-5-((4-метоксибензил)окси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 2-бром-1-флуор-4-((4-метоксибензил)окси)бензолу (Одержання 70, 3,55 г, 11,4 ммоль) в диметоксіетані (15 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (3,19 г, 12,6 ммоль) та ацетат калію (1,68 г, 17,1 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш дегазували та продували газоподібним азотом 3 рази, потім додавали три(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (313 мг, 0,34 ммоль) та трициклогексилфосфін (384 мг, 1,37 ммоль). Суміш дегазували та продували газоподібним азотом, потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) та фільтрували через арбоцель, щоб видалити сліди каталізатору, промиваючи свіжим EtOAc (2 × 25 мл). Фільтрат промивали водою (20 мл) та сольовим розчином (20 мл), потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт. Очистка із застосуванням колоночної хроматографії, елюючи сумішшю (гептани:EtOAc від 95:5 до 90:10) давала заявлену сполуку у вигляді жовтої пухнастої твердої речовини з виходом 65 %, 2,65 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (с, 12H) 3,82 (с, 3H), 4,96 (с, 2H), 6,89–6,93 (м, 3H), 6,95 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,33–7,36 (м, 1H).

РХ (Система 13): Rt=2,90 хвилин

Одержання 72

2-Бром-5-(хлорсульфоніл)бензойна кислота

До хлорсульфонової кислоти (100 мл), охолодженої до 0 °С, порціями додавали 2-бромбензойну кислоту (20,0 г, 99,5 ммоль) понад 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та потім до кипіння зі зворотним холодильником обережно з кроком в 10 °С понад 30 хвилин, з наступним кип'ятінням зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин гасили порціями 1 мл в кризі-вода (2л). За необхідності додатково додавали кригу, щоб підтримувати температуру нижче 5 °С. Одержаний в результаті осад фільтрували в вакуумі та сушили в вакуумній шафі протягом 4 годин, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини з виходом 95 %, 28,6 г.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 8,00 (с, 2H), 8,60 (с, 1H).

РХ-МС (Система 13): Rt=2,07 хвилин

Одержання 73

2-Бром-5-(етилсульфоніл)бензойна кислота

До 2-бром-5-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти (Одержання 72, 10,1 г, 33,8 ммоль), розчиненої в ТГФ (100 мл), обережно додавали гідазину моногідрат (3,32 мл, 67,6 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Утворювався гарний осад, реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури понад 126 годин, потім фільтрували. Тверду речовину промивали гептанами, сушили під зниженим тиском та розчиняли в технічному метильованому спирті (100 мл). До даного розчину додавали ацетат натрію (16,6 г, 203 ммоль) та етилідид (13,5 мл, 169 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник видаляли під зниженим тиском, та залишок розподіляли між EtOAc (500 мл) та розчином гідроксиду натрію (1М, 500 мл). Шари розділяли та органічний шар відкидали. Водний шар підкислювали до pH=1 HCl (1М, 500 мл) та екстрагували EtOAc (5 × 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, та розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи заявлену сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини з виходом 48 %, 4,82 г.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,20 (т, 3H), 3,10 (кв, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,40 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): Rt=1,90 хвилин, МС m/z 293 [M⁸¹Br-H]⁺

Одержання 74

2-Бром-5-(етилсульфоніл)бензамід

До 2-бром-5-(етилсульфоніл)бензойної кислоти (Одержання 73, 8,10 г, 27,6 ммоль), розчиненої в ТГФ (200 мл), додавали карбонілдіімідазол (8,72 г, 41,4 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 5 хвилин в атмосфері азоту, потім через розчин барботували аміак. Зростання температури від 22 °С до 41 °С спостерігали понад 10 хвилин. Потім температура починала падати, досягаючи 35 °С через 5 хвилин, після чого потік аміаку зупиняли. Реакційну суміш залишали стояти як насичений розчин аміаку протягом 30 хвилин перед видаленням розчинника під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc (500 мл) та водою (500 мл) та шари розділялись. Органічний шар сушили над MgSO₄, та розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи сирий продукт. Розтирання з CH₂Cl₂ давало Заявлену сполуку у вигляді твердої речовини з виходом 28 %, 2,23 г. Додаткову порцію названої сполуки виділяли шляхом висушування фільтрату, та додаткового розтирання, одержуючи додатково 8 %, 650 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,10 (т, 3H), 3,40 (кв, 2H), 7,75-7,85 (м, 3H), 8,00 (д, 1H), 8,10 (с, 1H).

РХ-МС (Система 11): Rt=1,80хвилин, МС m/z 292 [M⁷⁹Br+H]⁺

Одержання 75

2-Бром-5-(етилсульфоніл)бензонітрил

До 2-бром-5-(етилсульфоніл)бензаміду (Одержання 74, 2,20 г, 7,53 ммоль) в ТГФ (50 мл) з триетиламіном (1,57 мл, 11,3 ммоль) по краплям додавали ангідрид трифлуороцтової кислоти (1,26 мг, 9,04 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 16 годин, потім розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали розчином бікарбонату натрію (насичений 100 мл), HCl (1М, 100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄, та розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 80 %, 1,64 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,30 (т, 3H), 3,15 (кв, 2H), 7,90–8,00 (м, 2H), 8,20 (с, 1H) м.ч....

РХ-МС (Система 11): Rt=2,29 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 76

4-(Етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-((4-метоксибензил)окси)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил

До 2-бром-5-(етилсульфоніл)бензонітрилу (Одержання 75, 1,09 г, 3,96 ммоль) в діоксані/воді (5:1 об./об., 66 мл) додавали 2-(2-флуор-5'-((4-метоксибензил)окси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (Одержання 71, 1,56 г, 4,35 ммоль) та карбонат натрію (1,26 г, 11,9 ммоль). Реакційну суміш дегазували та додавали тетра(трифенілфосфін) паладію(0) (462 мг, 0,40 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 110 °С в атмосфері азоту протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали силікагель, та розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc/циклогексан 1:3 з наступною колоночною хроматографією з оберненою фазою, елюючи сумішшю MeCN/вода, з 0,1 % NH₃ 0-100 %, одержуючи заявлену сполуку у вигляді твердої речовини з виходом 51 %, 851 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,40 (т, 3H), 3,20 (кв, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,00 (с, 2H), 6,50 (д, 2H), 7,00 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,30 (с, 1H).

РХ (Система 12): Rt=3,08 хвилин

5 Одержання 77

4-(Етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-гідрокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил

До 4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-((4-метоксибензил)окси)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрилу (Одержання 76, 850 мг, 1,99 ммоль), розчиненого в CH₂Cl₂ (6 мл) при 0 °С в атмосфері азоту, по краплям додавали трифлуороцтова кислоту (2 мл). При додаванні реакційна суміш ставала пурпурною. Після перемішування протягом 20 хвилин при 0 °С розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи коричневу тверду речовину. Розтирання з CH₂Cl₂ давало Заявлену сполуку у вигляді безбарвної речовини з виходом 53 %, 325 мг. Висушування фільтрату під зниженим тиском, з наступним додатковим розтиранням давало другу порцію речовини з виходом 46 %, 279 мг.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ м.ч. 1,30 (т, 3H), 3,30 (кв, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,40 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): Rt=2,39 хвилин, МС m/z 304 [М-Н]⁺

Одержання 78

2'-Ціано-4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл трифлуорметансульфонат

20 До 4-(етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-гідрокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрилу (Одержання 77, 600 мг, 1,96 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл), охолодженого до 0 °С, в атмосфері азоту, по краплям додавали трифлуорметансульфоновий ангідрид (496 мкл, 2,95 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури понад 1 годину та потім перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, потім розбавляли CH₂Cl₂ (80 мл) та промивали розчином бікарбонату натрію (насичений, 50 мл) та розчином NH₄Cl (насичений, 50 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄, та розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:циклогексан від 1:4 до 2:3, одержуючи заявлену сполуку з виходом 82 %, 707 мг.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,40 (т, 3H), 3,20 (кв, 2H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,40 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): Rt=3,06 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 79

4-(Етилсульфоніл)-2'-флуор-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил

35 До 2'-ціано-4'-(етилсульфоніл)-6-флуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл трифлуорметансульфонату (Одержання 78, 350 мг, 0,80 ммоль) в діоксані (7 мл) додавали ацетат калію (236 мг, 2,4 ммоль) та біс(пінаколато)диборон (224 мг, 0,88 ммоль). Реакційну суміш дегазували та додавали адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) - ацетон (65 мг, 0,08 ммоль), потім нагрівали до 110 °С в атмосфері азоту протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептан від 1:4 до 1:1, одержуючи 3:1 суміш вихідної речовини та продукту. Сиру речовину розчиняли в діоксані (7 мл), та додавали ацетат калію (236 мг, 2,4 ммоль), потім біс(пінаколато)диборон (224 мг, 0,88 ммоль). Реакційну суміш дегазували, та додавали адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) - ацетон (65 мг, 0,08 ммоль), потім нагрівали до 110 °С в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт та чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептани від 7:93 до 60:40, одержуючи заявлену сполуку з виходом 77 %, 257 мг.

50 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,20 (с, 12H), 1,30 (т, 3H), 3,20 (кв, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,30 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): Rt=3,29 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 80

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід

55 До розчину 4-бромбензолсульфонамід (2,00 г, 9,32 ммоль) та біс(пінаколато)диборону (2,40 г, 9,32 ммоль) в ДМСО (20 мл) додавали ацетат калію (2,5 г, 24,4 ммоль), та суміш дегазували протягом 45 хвилин. Потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (220 мг, 0,26 ммоль), та суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 годин. Потім охолоджену реакційну суміш розбавляли EtOAc (30 мл), промивали водою (3 × 30 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок розтирали з Et₂O (50 мл) та HCl (1M, 50 мл), тверду речовину, яка утворилась, розчиняли в CH₂Cl₂ (30 мл) та фільтрували через шар кремнезему,

промиваючи Et₂O, потім концентрували, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 13 %, 550 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,36 (с, 12H), 4,87 (с, 2H), 7,89-7,95 (м, 4H).

PX-МС (Система 11): Rt=2,30 хвилин МС m/z 282 [M-H]⁻

5 Одержання 81

2-(3-Хлор-4-флуорфеніл)-2,3-дигідро-1H-1,3-діаза-2-борафенален

Розчин 3-хлор-4-флуорбензолборонової кислоти (4 г, 22,8 ммоль) та нафталін-1,8-діаміну (3,62 г, 22,9 ммоль) в безводному толуолі (80 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували в вакуумі. Залишок розтирали з гексаном, одержуючи заявлену сполуку у вигляді сірої твердої речовини з виходом 88 %, 6 г.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 5,93 (с, 2H), 6,41 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,19 (т, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,64-7,66 (м, 1H).

Одержання 82

15 5'-Хлор-4-(етилсульфоніл)-2,2'-дифлуор-1,1'-біфеніл

Розчин 2-(4-(етилсульфоніл)-2-флуорфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 45, 1,77 г, 5,64 ммоль), 4-хлор-1-флуор-2-йодбензолу (1,28 г, 5,00 ммоль) та карбонату натрію (1,59 г, 15,00 ммоль) в діоксані (40 мл) та воді (10 мл) дегазували. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (577 мг, 0,50 ммоль), та суміш дегазували ще два рази, та реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували та розбавляли EtOAc (50 мл) та водою (50 мл), шари розділяли, та водну фракцію екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над MgSO₄, та розчинник видаляли в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю EtOAc:гептан від 1:19 до 1:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді безбарвної олії з виходом 28 %, 443 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,34 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -110,2 (м, 1F), -116,9 (м, 1F).

PX-МС (Система 13): Rt=3,17 хвилин, МС m/z без іонізації.

30 Одержання 83

2-(4'-(Етилсульфоніл)-2',6'-дифлуор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 5'-хлор-4-(етилсульфоніл)-2,2'-дифлуор-1,1'-біфенілу (Одержання 82, 100 мг, 0,32 ммоль), біс(пінаколато)диборону (241 мг, 0,949 ммоль), паладію(II) ацетату (2,0 мг, 0,01 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (9,0 мг, 0,190 ммоль) та ацетат калію (93 мг, 0,95 ммоль) в діоксані (4 мл) нагрівали до 110 °C в герметизованій трубці. Після 2 годин в реакційну суміш завантажували додаткову кількість ацетату паладію(II) (10 мг, 0,044 ммоль) та 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфенілу (20 мг, 0,042 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 110 °C. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через шар целіту, промиваючи EtOAc (20 мл). Леткі речовини видаляли в вакуумі. Сиру речовину використовували без додаткової очистки, приймаючи 100 % перетворення (128 мг).

PX-МС (Система 13): Rt=3,54 хвилин, МС m/z без іонізації.

Одержання 84

4-(3-Бром-4-флуорфеніл)-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

45 Його отримували за способом аналогічним до того, який описаний для Одержання 87, використовуючи 7-циклопропіл-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 93, 450 мг, 1,77 ммоль) та 1,3-дибром-5,5-диметилгідантіон (253,3 мг, 0,885 ммоль), одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 25 %, 500 мг.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,18-1,24 (м, 4H), 3,77-3,78 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 8,45-8,51 (м, 1H), 8,82-8,85 (м, 2H), 9,58 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=3,10 хвилин, МС m/z 333 [M+H]⁺

Одержання 85

1-Бром-4-(етилтію)-2-хлорбензол

55 До кімнатної температури розчину 1-бром-4-флуор-2-хлорбензолу (1,9 г, 0,97 ммоль) в DMSO (10 мл) додавали етантілат натрію (0,84 г, 1 ммоль), та одержану в результаті реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (20 мл) та EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи гептаном, одержуючи

заявлену сполуку у вигляді безбарвної рідини з виходом 70 %, 1,6 г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,31 (с, 3H), 2,95 (кв, 2H), 7,04 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,50 (д, 1H).

РХ (Система 1): $R_t=3,65$ хвилин

5 Одержання 86

4-(4-Флуорфеніл)-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суспензію 4-хлор-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 6, 575 мг, 2,92 ммоль), (4-флуорфеніл)боронової кислоти (534 мг, 3,81 ммоль), карбонату цезію (1,66 г, 5,08 ммоль) у воді (2 мл) та діоксані (10 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (293 мг, 0,254 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 100 °С та перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та промивали EtOAc (5 мл). Фільтрат розподіляли з водою (20 мл) та продукт екстрагували EtOAc (2 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елююванням EtOAc /гептани, 7/3 давала заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої олії з виходом 100 %, 751 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,79 (д, 6H), 5,21 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 8,22 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 9,39 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): $R_t=2,27$ хвилин МС m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Одержання 87

4-(3-Бром-4-флуорфеніл)-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

До розчину 4-(4-флуорфеніл)-7-ізопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 86, 770 мг, 3,00 ммоль) в концентрованій сульфатній кислоті (7,00 мл) при 0 °С порціями додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантрон (687 мг, 2,40 ммоль) понад 1,5 годин, та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш по краплям додавали в насичений водний розчин тіосульфату натрію (20 мл) при 0 °С. Після завершення додавання реакційну суміш підлучнювали до $\text{pH}=9$ твердим карбонатом калію. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали CH_2Cl_2 (20 мл) та екстрагували в CH_2Cl_2 (3 × 40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи світло-жовту тверду речовину. Очистка із застосуванням силікагелевої колоночної хроматографії, з елююванням сумішшю $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 давала заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (558 мг, 55 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,79 (д, 6H), 5,22 (м, 1H), 7,38 (т, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 9,39 (с, 1H).

РХ-МС (Система 12): $R_t=2,65$ хвилин МС m/z 337 $[\text{M}^{81}\text{Br}+\text{H}]^+$

35 Одержання 88

5-Бром-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-ол

До розчину, що перемішувався, 2-(4-(етилсульфоніл)-2-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Одержання 21, 600 мг, 1,84 ммоль) в діоксані (30 мл) та воді (10 мл) додавали 4-бром-2-йодфенол (604 мг, 2,02 ммоль), карбонат натрію (488 мг, 4,6 ммоль) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (106 мг, 0,092 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційній суміші давали охолонути до температури та потім фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали досуха та потім чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю циклогексан: EtOAc 1:1, потім другу силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини з виходом 44 %, 301 мг.

^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): δ м.ч. 1,33 (т, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,99 (с, 3H), 5,82 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H).

РХ-МС: (Система 11): $R_t=2,55$ хвилин, МС m/z 371 $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

50 Одержання 89

4'-(Етилсульфоніл)-2'-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-ол

До розчину 5-бром-4'-(етилсульфоніл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-олу (Одержання 88, 150 мг, 0,40 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали ацетат калію (159 мг, 1,62 ммоль) та біс(пінаколато)диборон (153 мг, 0,61 ммоль), та суспензію дегазували в атмосфері азоту. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (33 мг, 0,04 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та потім фільтрували через целіт, шар целіту промивали EtOAc , та фільтрат випарювали досуха, одержуючи заявлену сполуку, яку використовували без додаткової очистки (235 мг).

^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): δ м.ч. 1,32-1,34 (м, 15H), 3,17 (кв, 2H), 3,97 (с, 3H), 7,03 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H).

PX (Система 10): $R_t=2,64$ хвилин

Одержання 90

5 5-Хлор-N³-циклопропілпіридазин-3,4-діамін

3,5-Дихлор-4-амінопіридазин (5,12 г, 31,2 ммоль) додавали до циклопропіламіну (37,0 г, 650 ммоль) в герметизованому контейнері з нержавіючої сталі (ємність 100 мл), одержуючи гомогенний розчин. Суміш нагрівали протягом 12 годин при 120 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім випаровували в вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (150 мл), застосовуючи ультразвук та перемішування. EtOAc розчин промивали 10 % водним розчином карбонату калію (2 × 200 мл), сушили над безводним MgSO_4 , потім фільтрували та випаровували в вакуумі. Суміш знову розчиняли в CH_2Cl_2 та чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи CH_2Cl_2 (100 мл), потім EtOAc (150 мл), одержуючи заявлену сполуку у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини з виходом 73 %, 4,2 г.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 0,2-0,5 (м, 2H), 0,38-0,40 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 1H), 5,75 (ш с, 2H), 6,0-6,05 (ш с, 1H), 7,80 (с, 1H).

Одержання 91

4-Хлор-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

20 Суміш 5-хлор-N³-циклопропілпіридазин-3,4-діаміну (Одержання 90, 10,0 г, 54 ммоль) та триетилортоформіату (120 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH_2Cl_2 :MeOH 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді коричневої твердої речовини з виходом 48 %, 5 г.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.ч. 1,05-1,30 (м, 4H), 3,75-3,85 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,26 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): $R_t=1,69$ хвилин, МС m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 92

4-(3-йод-4-флуорфеніл)-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

30 Одержували відповідно до способу, описаного для Одержання 93, використовуючи 4-хлор-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]-піридазин (Одержання 91) та 3-хлор-4-флуорбензолборонову кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,25-1,36 (м, 4H), 3,69-3,73 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 8,08-8,12 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,31-8,34 (м, 1H), 9,33 (с, 1H).

35 Одержання 93

7-Циклопропіл-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

40 До кімнатної температури розчину 4-хлор-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 91, 1,00 г, 5,1 ммоль) в діоксані (20 мл) додавали 4-флуорбензолборонову кислоту (1,08 г, 7,71 ммоль) та розчин Na_2CO_3 (2,72 г, 25,7 ммоль в 12,8 мл води). Реакційну суміш дегазували. Потім додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (297 мг, 0,26 ммоль), та суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляли в вакуумі, та водний шар фільтрували. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи EtOAc, одержуючи заявлену сполуку у вигляді червоної твердої речовини з виходом 73 %, 949 мг.

45 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,25-1,37 (м, 4H), 3,69-3,73 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 2H), 8,19-8,23 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 9,36 (с, 1H).

PX-МС (Система 4): $R_t=1,03$ хвилин, МС m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 94

4-(3-Йод-4-флуорфеніл)-7-циклопропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

50 Отримували за способом аналогічним до того, який описаний вище для Одержання 87, використовуючи 7-циклопропіл-4-(4-флуорфеніл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин (Одержання 93) та 1,3-дйод-5,5-диметилгідантіон, одержуючи заявлену сполуку з виходом 79 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,24-1,37 (м, 4H), 3,68-3,74 (м, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 8,17-8,21 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H), 9,32 (с, 1H).

55 PX-МС (Система 3): $R_t=1,45$ хвилин, МС m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 95

7-Етил-4-[4-флуор-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

60 Суміш 4-(3-бром-4-флуорфеніл)-7-етил-7H-імідазо[4,5-с]піридазину (Одержання 11, 50 мг, 0,16 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілу] (59 мг, 0,23 ммоль), 1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлориду (13 мг, 0,016 ммоль) та ацетату калію (46 мг, 0,47 ммоль) в безводному діоксані (2,0 мл), в атмосфері азоту, нагрівали при 100 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрували через целіт, та фільтрат розподіляли в CH_2Cl_2 (10 мл) та воді (10 мл). Органічні шари екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 10 мл), сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та випаровували в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 10:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді смоли з виходом 74 %, 42,5 мг.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,38 (с, 12H), 1,68 (т, 3H), 4,57 (кв, 2H), 7,20-7,29 (м, 1H), 8,19-8,24 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,41-8,47 (м, 1H), 9,39 (с, 1H).

PX-МС (Система 6): $R_t=1,50$ хвилин, MS $m/z=369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 96

N-(3,5-Дихлорпіридазин-4-іл)-N'-(1-метилциклопропіл)імідоформамід

До охолодженого кригою розчину, який перемішували, з гідрохлоридної солі 1-метилциклопропіламіну (2 г, 18,6 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додавали гідрід натрію (60 мас. % дисперсія в олії, 1,48 г, 37,2 ммоль) при 0°C, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержану суспензію по краплям додавали до розчину етил (3,5-дихлорпіридазин-4-іл)імідоформіату (Одержання 40, 2 г, 9,3 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) в іншій колбі при 0°C та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили подрібненою кригою та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гексан: EtOAc 60:40, одержуючи заявлену сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 15 %, 340 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 0,73-0,75 (м, 2H), 0,90-0,93 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 5,96 (ш с, 1H), 7,43, 7,79 (д, 1H), 8,88 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): $R_t=2,74$ хвилин MS m/z 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 97

4-Хлор-7-(1-метилциклопропіл)-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суспензію з N-(3,5-дихлорпіридазин-4-іл)-N'-(1-метилциклопропіл)імідоформаміду (Одержання 96, 340 мг, 1,39 ммоль) та карбонату цезію (908 мг, 2,78 ммоль) в безводному ДМФ (10 мл) дегазували аргоном протягом 10 хвилин з наступним додаванням 1,10-фенантроліну (25 мг, 0,14 ммоль) та броміду купруму (I) (10 мг, 0,07 ммоль). Суміш, що утворилася в результаті, нагрівали при 90°C протягом 16 годин та потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі. Сирий залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (20 мл) та водою (5 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали водою (5 мл) та насиченим сольовим розчином (5 мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю гексан: EtOAc (60:40), одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 21 %, 60 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,08-1,11 (м, 2H), 1,32-1,35 (м, 2H), 1,67 (с, 3H), 8,94 (с, 1H), 9,26 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): $R_t=1,65$ хвилин, MS m/z 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 98

5-Хлор-N³-циклобутилпіридазин-3,4-діамін

Суміш 3,5-дихлор-4-амінопіридазину (Одержання 4, 200 мг, 1,22 ммоль), циклобутиламіну (0,56 мл) та води (1,12 мл) нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 125 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді коричневої твердої речовини з виходом 58 %, 140 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,68-1,75 (м, 2H), 1,84-1,92 (м, 2H), 2,30-2,37 (м, 2H), 4,40-4,46 (м, 1H), 6,15 (ш с, 2H), 6,33 (ш с, 1H), 8,10 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): $R_t=2,17$ хвилин, MS m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання 99

4-Хлор-7-циклобутил-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суміш 5-хлор-N³-циклобутилпіридазин-3,4-діаміну (Одержання 98, 140 мг, 0,70 ммоль) та триетилортоформіату (4 мл) нагрівали при 140°C протягом 4 годин. Після випаровування в вакуумі, сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99:1, одержуючи заявлену сполуку у вигляді майже білої твердої речовини з виходом 54 %, 80 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.ч. 1,90-1,98 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,73-2,83 (м, 2H),

5,23-5,31 (м, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,25 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=2,29 хвилин, МС m/z 209 [M+H]⁺

Одержання 100

5-Хлор-N³-пропілпіридазин-3,4-діамін

Суміш 3,5-дихлор-4-амінопіридазину (Одержання 4, 2 г, 12,3 ммоль) та 70 % водного пропіламіну (8 мл) нагрівали при 125°C в ємності автоклаву протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та випаровували досуха. Сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂:MeOH 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді коричневої твердої речовини з виходом 35 %, 800 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,94 (т, 3H), 1,53-1,64 (м, 2H), 3,26-3,34 (м, 2H), 6,45 (ш с, 1H), 6,58 (ш с, 2H), 8,23 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=2,05 хвилин, МС m/z 187 [M+H]⁺

Одержання 101

4-Хлор-7-пропіл-7H-імідазо[4,5-с]піридазин

Суміш 5-хлор-N³-пропілпіридазин-3,4-діаміну (Одержання 100, 800 мг, 4,30 ммоль) та триетилортоформіату (10 мл) нагрівали при 140°C протягом 4 годин. Після випаровування в вакуумі, сирий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю CH₂Cl₂:MeOH 98:2, одержуючи заявлену сполуку у вигляді коричневої твердої речовини з виходом 47 %, 400 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,88 (т, 3H), 1,91-2,00 (м, 2H), 4,41 (т, 2H), 8,92 (с, 1H), 9,25 (с, 1H).

PX-МС (Система 7): Rt=2,12 хвилин МС m/z 197 [M+H]⁺

Одержання 102

1-Бром-4-(етилсульфоніл)-2-хлорбензол

До кімнатної температури розчину 1-бром-4-етилтіо-2-хлорбензолу (Одержання 85, 1,6 г, 6,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (3,13 г, 12,7 ммоль), та одержану в результаті реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували та промивали 1М водний розчином Na₂CO₃, сушили та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи 5-15 % EtOAc в гептанах, одержуючи заявлену сполуку (1,51 г, 83 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,30 (т, 3 H), 3,13 (кв, 2H), 7,63 (дд, 1 H), 7,84 (д, 1 H), 7,98 (д, 1 H).

PX-МС Rt=2,85 хвилин, МС m/z без іонізації

Способи аналізу

Конструювання та підтримування клітинної лінії

Клітини ембріональної нирки людини (HEK) трансфікували з GABRA2-GABRB2-GABRG2 конструктором, використовуючи стандартні методики. Клітини, які стабільно експресуються GABRA2-GABRB2-GABRG2 конструкторами, ідентифікували щодо їх резистентності до генетицину G-418 (320 мкг/мл), гігromіцину (160 мкг/мл) та зеоцину (40 мкг/мл). Клоні піддавали скринінгу щодо експресії, використовуючи систему зображення BD Pathway 855 (BD Biosciences, Rockville, MD, USA) та автоматизовану електрофізіологічну платформу QPatch (Sophion, Copenhagen, Denmark).

Клітинна культура

HEK клітини, стабільно трансфіковані з GABRA2-GABRB2-GABRG2, утримували в середовищі MEM з солями Ерла, 10 % FBS, 1x L-Glutamax, 1 % mM замінними амінокислотами (MEM) та 1 mM піруватом натрію, з генетицином G-418 (320 мкг/мл), гігromіцином (160 мкг/мл) та зеоцином (40 мкг/мл), в інкубаторі при 37 °C зі зволоженою атмосферою 5 % CO₂. Для QPatch електрофізіологічного дослідження, клітини збирали з колб шляхом ферментативної дисоціації та знову суспендували в середовищі без сироватки. Клітини, як правило, використовували для електрофізіологічних експериментів в межах від 24 до 72 годин після розщеплення.

Аналіз зв'язування

Афінність сполук, які досліджували, визначали, застосовуючи радіолігандний аналіз конкурентного зв'язування, використовуючи відому сполуку [3H]Ro-15-1788 (Flumazenil) (Perkin Elmer, 85,4 Сі/ммоль) та людський рекомбінантний ГАМК А рецептор, що містить альфа2, бета2 та гама3 субодиниці.

Мембрани одержували з HEK клітин, що експресують лГАМК А альфа2бета2гама3 рецептор, та перевіряли, щоб встановити концентрацію протеїну, експресію рецептора, та визначити K_d флумазенілу, а також K_i стандартного набору сполук перед тим як застосовувати в дослідженні нові сполуки.

Аналіз проводили в 96 лункових планшетах; сполуки, що досліджують, використовуючи 10

точок напів-логарифмічного діапазону розбавлення від 19 мкМ верхньої концентрації. 100 мкл радіоліганду та 100 мкл мембрани в 50 мМ Tris-HCl та 0,05 % F127 з 1 мкл досліджуваної сполуки інкубували протягом 2 годин, щоб дозволити реакції досягти рівноваги, та потім збирали в фільтрувальних планшетах, сушили та підраховували на TopCount NXT. Дані аналізували, та значення K_i були представлені як середнє геометричне, щонайменше, двох повторів.

Електрофізіологічний запис

Клітинну суспензію, що містить HEK клітини, які експресують GABRA2-GABRB2-GABRG2, розташовували в приладі QPatch в середовищі без сироватки, в інструментальну клітинну мішалку. Клітини в приладі промивали один раз, використовуючи позаклітинний буфер та потім їх диспергували в QPlate HT планшеті для вимірювання з концентрацією 3-4е6/мл. Позаклітинний розчин представляв собою наступну композицію: 137 мМ NaCl, 1,8 мМ CaCl_2 , 4 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ глюкози, та 10 мМ HEPES, pH 7,4 з NaOH, 300-310 мОсм/кг. Внутрішню сторону QPlate планшету для вимірювання заповнювали внутрішньоклітинним розчином з наступним складом: 90 мМ KCl, 50 мМ KF, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ HEPES, 11 мМ EGTA, та 2 мМ Mg-ATP, pH 7,35, з KOH, 295-305 мОсм/кг. Всі записи були зроблені при кімнатній температурі (22-24 °C).

GABRA2-GABRB2-GABRG2 хлоридні струми в HEK клітинах вимірювали, використовуючи конфігурацію цілої клітини способу фіксування потенціалу (Hamill et al., 1981). Поточні записи одержували на 1 кГц та фільтрували на 0,3 кГц, використовуючи фільтр Бесселя. Серії резистентного вирівнювання були представлені до 80 % в програмному забезпеченні QPatch.

Всі сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді, щоб одержати 30 мм або 10 мм вихідні розчини, які потім розбавляли в 1000 разів до бажаної кінцевої концентрації в диметилсульфоксиді. Розбавляли в позаклітинному розчині до кінцевих концентрацій, які потрібно досягти. Знаходили кінцеву концентрацію диметилсульфоксиду (<0,1 % диметилсульфоксиду), щоб мати незначний вплив на GABRA2-GABRB2-GABRG2 хлоридні струми. Дана концентрація диметилсульфоксиду була присутньою в усіх хрзках.

Струми реєстрували при -60 мВ, використовуючи наближену EC10 концентрацію гама-аміномасляної кислоти (ГАМК). Дану дозу гама-аміномасляної кислоти застосовували протягом 6 секунд та змивали, використовуючи позаклітинний буфер, як програму, яку не реєстрували, використовуючи систему піпетування QPatch приладу. Таку саму дозу гама-аміномасляної кислоти потім застосовували протягом 9 секунд, потім досліджувану сполуку спільно застосовували з цією дозою гама-аміномасляної кислоти протягом 15 секунд, та відмивали, використовуючи позаклітинний розчин, використовуючи систему піпетування QPatch приладу.

Ефект сполуки (% посилення струму гама-аміномасляної кислоти) розраховували, використовуючи наступну формулу:

$$(((\text{пiк модуляторної амплітуди струму-витоку}) - (\text{ГАМК амплітуди струму-витоку})) / (\text{ГАМК амплітуди струму-витоку})) * 100,$$

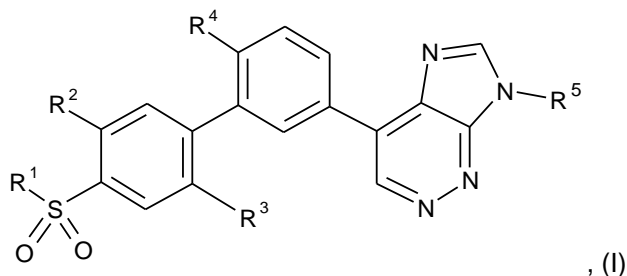
де 'витік' є витоком струму при -60 мВ, 'пiк модуляторної амплітуди струму-витоку' є поточним викликане спільним застосуванням гамма-аміномасляної кислоти і випробуваного з'єднання, і 'ГАМК амплітуди струму' є струмом, викликаним застосуванням тільки гамма-аміномасляної кислоти.

Здатність сполук формули (I) модулювати ГАМК канали, які експресують $\alpha 1$ субодиницю (або GABRA1), також можуть вимірювати, використовуючи аналіз аналогічний до того, що описаний вище, але із заміною GABRA2-GABRB2-GABRG2 генного конструкту на GABRA1-GABRB3-GABRG2 генний конструкт. Всі інші умови залишають такими самими, включаючи таку саму клітинну лінію та умови для клітинного росту. % Значення збільшення, згенерований в аналізі, використовуючи GABRA1-GABRB3-GABRG2 конструкт, можуть порівнювати з результатами, згенерованими, використовуючи GABRA2-GABRB2-GABRG2 конструкт, щоб визначити селективність наданої сполуки.

Результати			
Приклад	ГАМК-α2 Кі (нМ)	α1 РАМ (%)	α2 РАМ (%)
1	31,1	1,05	124
2	10,9	-4,67	1,69
3	5,08	-51,1	27,6
4	<2,47	18,1	124
5	108		
6	9,51		
7	9,71		
8	7,45	-55,1	19,4
9	17,7	-14,6	38,9
10	61,3		
11	39,2	-0,474	46,7
12	7,48	3,66	39,1
13	11,7	40,1	111
14	35,4	13,3	58,0
15	18,2	-31,4	39,4
16	56,0		
17	102		
18	296		
19	31,1	-6,17	84,3
20	19,0		36,3
21	43,3	-5,78	31,6
22	67,8		
23	40,5		
24	37,1	-0,441	55,3
25	170	-5,82	23,9
26	147		
27	34,8		
28	74,3		
29	101	69,4	173
30	120		
31	23,9	21,3	118
32	5,82	-29,5	77,2
33	16,4	-27,0	79,9
34	34,5	4,99	94,7
35	38,8		
36	87,4		
37	19,1		
38	8,56	14,6	62,5
39	14,4		
40	14,0		
41	29,1	14,9	81,3
42	91,4	112	199
43	118		
44	678		
45	29,7	20,8	61,1
46	1750		
47	40,6	18,3	68,7
48	92,2	-5,53	47,8
49	21,7	-14,3	83,9
50	69,5	0,408	50,1

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука відповідно до формули (I)



де

R^1 вибирають з (C_1-C_4) алкілу, (C_3-C_4) циклоалкілу, NH_2 та $NH(C_1-C_4)$ алкілу та R^2 є H; або

5 R^1 та R^2 разом є $-CH_2-CH_2-$ або $-N(CH_3)-CH_2-$;

R^3 вибирають з H, F, CHF_2 , OCH_3 та CN;

R^4 вибирають з H, F, Cl, OH, OCH_3 та CN; та

R^5 вибирають з (C_2-C_4) алкілу, (C_3-C_5) циклоалкілу та метилзаміщеного (C_3-C_5) циклоалкілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 2. Сполука за п. 1, де R^1 є (C_2-C_4) алкілом та R^2 є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R^3 вибирають з F та OCH_3 , або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де R^4 вибирають з H та F, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де R^5 є (C_2-C_4) алкілом, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, вибрана з:

7-етил-4-(6-флуор-4'-((1-метилетил)сульфоніл)біфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину;

4-(4'-етансульфоніл-6-флуор-2'-метоксибіфеніл-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину;

7-циклопропіл-4-(4'-етилсульфоніл-6-флуорбіфеніл-3-іл)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину та

20 4-(4'-етансульфоніл-2',6-дифлуорбіфеніл-3-іл)-7-(1-метилетил)-7Н-імідазо[4,5-с]піридазину.

7. Сполука за п. 1, яка є 4-(4'-етансульфоніл-6-флуор-2'-метоксибіфеніл-3-іл)-7-етил-7Н-імідазо[4,5-с]піридазином.

8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7 для застосування як лікарського засобу.

9. Сполука за п. 8 для застосування в лікуванні болю.

25 10. Сполука за п. 8 для застосування в лікуванні епілепсії.

11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-7 та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

12. Спосіб лікування болю, за яким суб'єкту, що потребує такого лікування, вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пп. 1-7.

30 13. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-7 для виробництва лікарського засобу для лікування болю.

14. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-7 для виробництва лікарського засобу для лікування епілепсії.

15. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-7 для лікування болю.

35 16. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-7 для лікування епілепсії.

17. Комбінація, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-7 та другий фармацевтично активний агент.