



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87856

(13) C2

(51) МПК

C07D 277/22 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 215/06 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЛКІЛЬНІ ПОХІДНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОТРОПНИХ РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ

1

(21) а200700380

(22) 17.06.2005

(24) 25.08.2009

(86) PCT/IB2005/002390, 17.06.2005

(31) 0413605.7

(32) 17.06.2004

(33) GB

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) БЕССИС АННЕ-СОФІ, СН, БОЛЕА ХРИСТЕЛ,
СН, БОННЕТ БЕАТРИС, СН, ЕППІНГ-ДЖОРДАН
МАРК, СН, ПОЙРЕР НІХОЛАС, СН, ПОЛІ СОНЯ-
МАРІЯ, СН, РОХЕР ЖАН-ФІЛІП, СН

(73) АДДЕКС ФАРМА СА, СН

(56) WO 99/02497 A 21.01.1999

WO 01/16121 A 08.03.2001

WO 92/07831 A 14.05.1992

US 6 166 060 A 26.12.2000

WO 02/46166 A 13.06.2002

WO 03/050087 A 19.06.2003

WO 03/104206 A 18.12.2003

WO 03/013247 A 20.02.2003

GB 2 124 227 A 15.02.1984

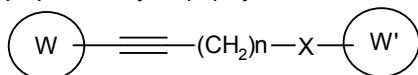
DE 102 50 708 A1 19.05.2004

WO 2005/044267 A 19.05.2005

WO 2005/044265 A 19.05.2005

WO 2005/044266 A 19.05.2005

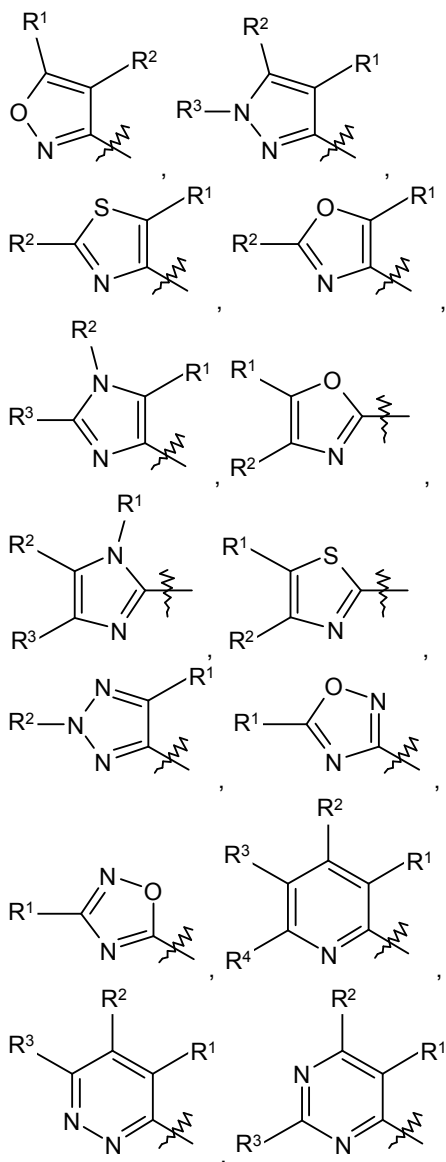
(57) 1. Сполука формули I

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або
сольват вказаної сполуки,

де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце,
що містить N, суміжний з етинільним зв'язком,
причому кільце необов'язково може бути з'єднане
з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або
більше атомів, незалежно вибраних з групи, що
складається з C, N, O та S; за умови, що W являє
собою гетероарил, вибраний з групи формул:

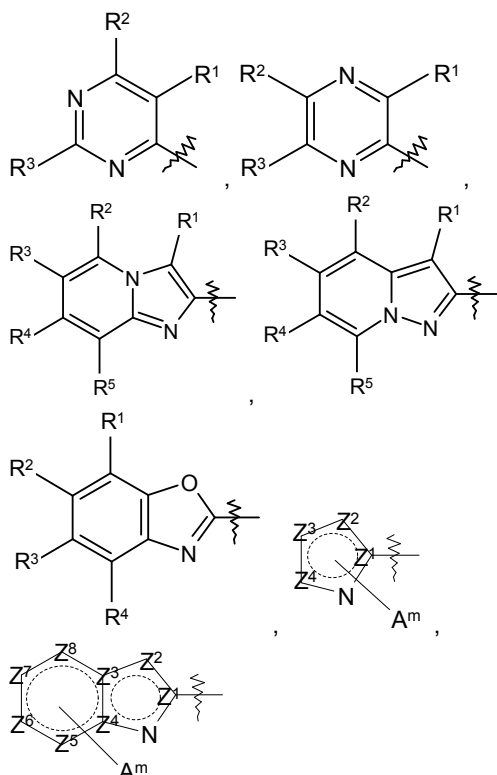
2



(13) C2

(11) 87856

(19) UA



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $S(=O)_2R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^6 - $S(=O)_2R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)$ - R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)$ - R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$ - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $C(=O)$ - OR^7 , C_0 - C_6 -алкіл- O - $C(=O)$ - NR^6R^7 або C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $C(=O)$ - NR^7R^8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, що переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл,

C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

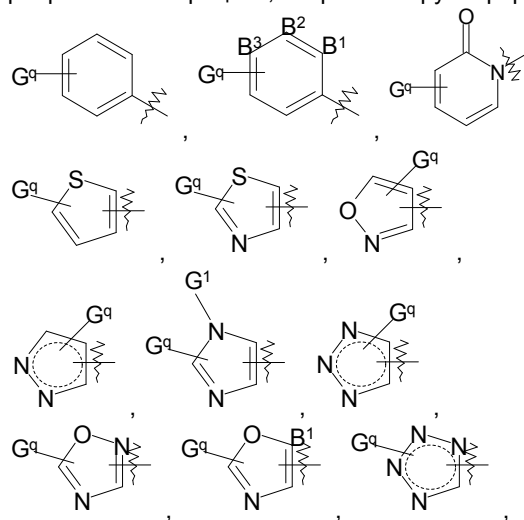
кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: $-C=$, $-C=C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ; m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

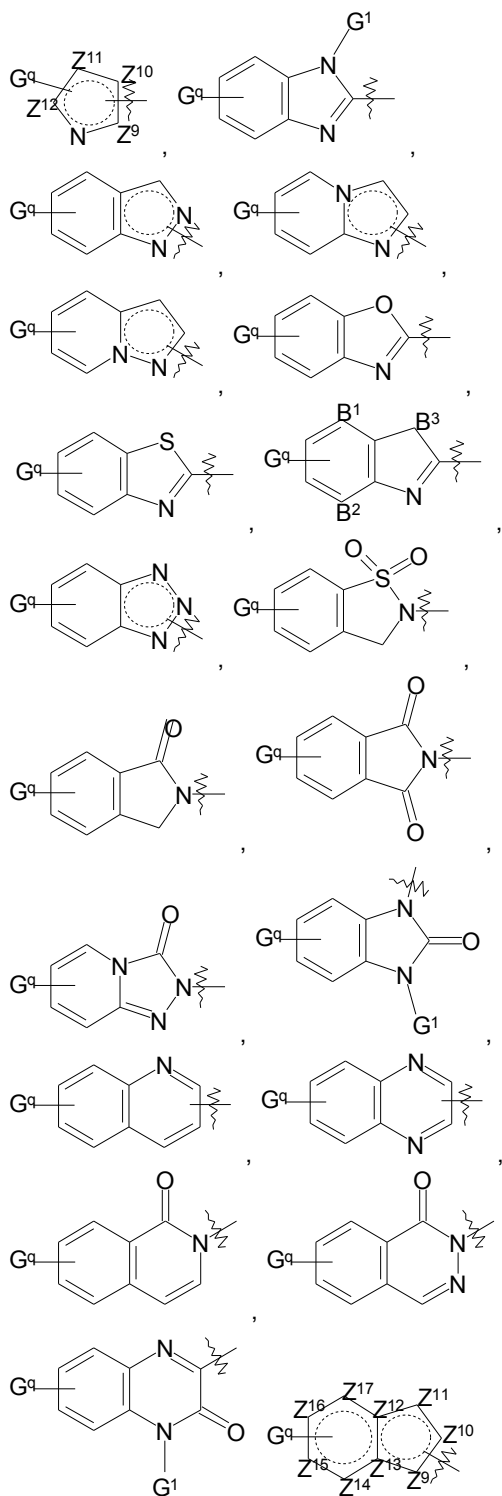
n дорівнює цілому числу від 1 до 6;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - $NR^9S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- O - $C(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=O)$ - NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=NR^{10})NR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $(C=NR^9)NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NOR^9)$ або C_0 - C_6 -алкіл- O - $N=CR^9$ замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

W' означає 5- або 6-членне кільце, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C , N , O та S , причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C , N , O та S , за умови, що W являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, вибраний з групи формул:





кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_5 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 -

C_6 -алкіл- S - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - $S(=O)_2R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^{12} - $S(=O)_2R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)$ - R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)$ - R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - $C(=O)$ - OR^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- O - $C(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - $C(=O)$ - $NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, що переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з Z^9 , Z^{10} , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 G^q ;

кожен з B^1 , B^2 та B^3 незалежно вибраний з C , $C=C$, $C=N$, S , O або N , що може бути додатково заміщений однією групою G^q ;

будь-який N може являти собою N -оксид, за умови, що:

якщо X незалежно вибраний з NR^{15} , O , S або необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, n дорівнює 1, W являє собою необов'язково заміщений 2-піридиніл та R^{15} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил або арил, W' не може бути необов'язково заміщеним арилом;

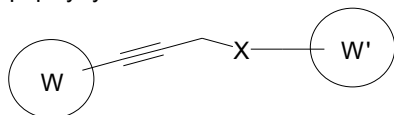
якщо X являє собою O , n дорівнює 1 та W' являє собою необов'язково заміщений арил або гетероарил, W не може бути необов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 2-піримідинілом;

якщо X являє собою CH_2 , n дорівнює 1 та W' являє собою арил, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілітіазол-2-ілом, 4-метилтіазол-2-ілом або бензо[d]оксазол-2-ілом, бензо[d]тіазол-2-ілом;

якщо X являє собою O, n дорівнює 1 та W' являє собою необов'язково заміщений піридиніл, W не може бути необов'язково заміщеним 2-піридинілом;

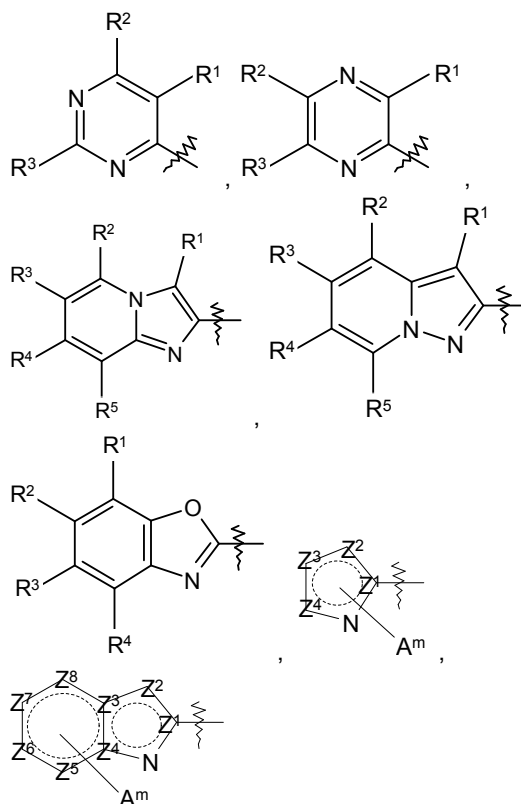
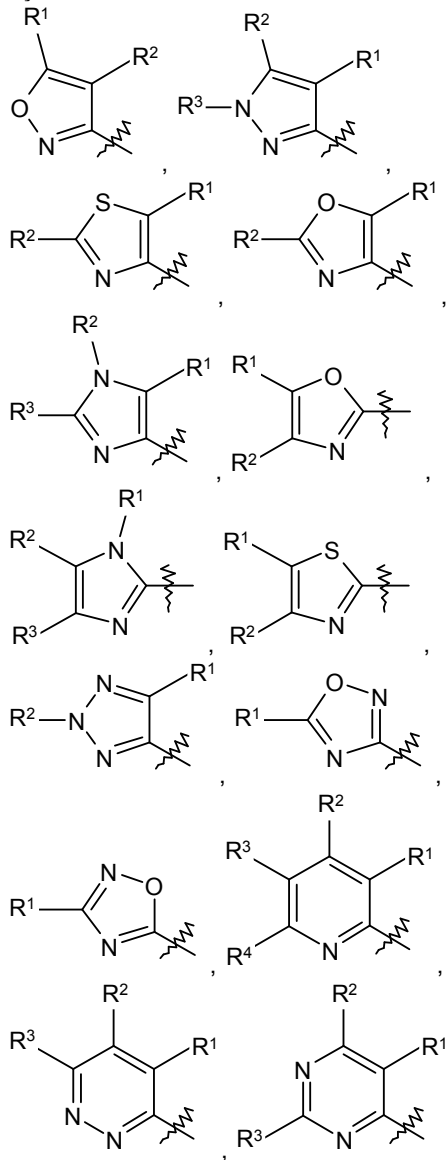
якщо X являє собою CH₂, n дорівнює 2 та W' являє собою арил, W не може бути 4-імідазолілом.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має формулу II



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де: W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-

C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

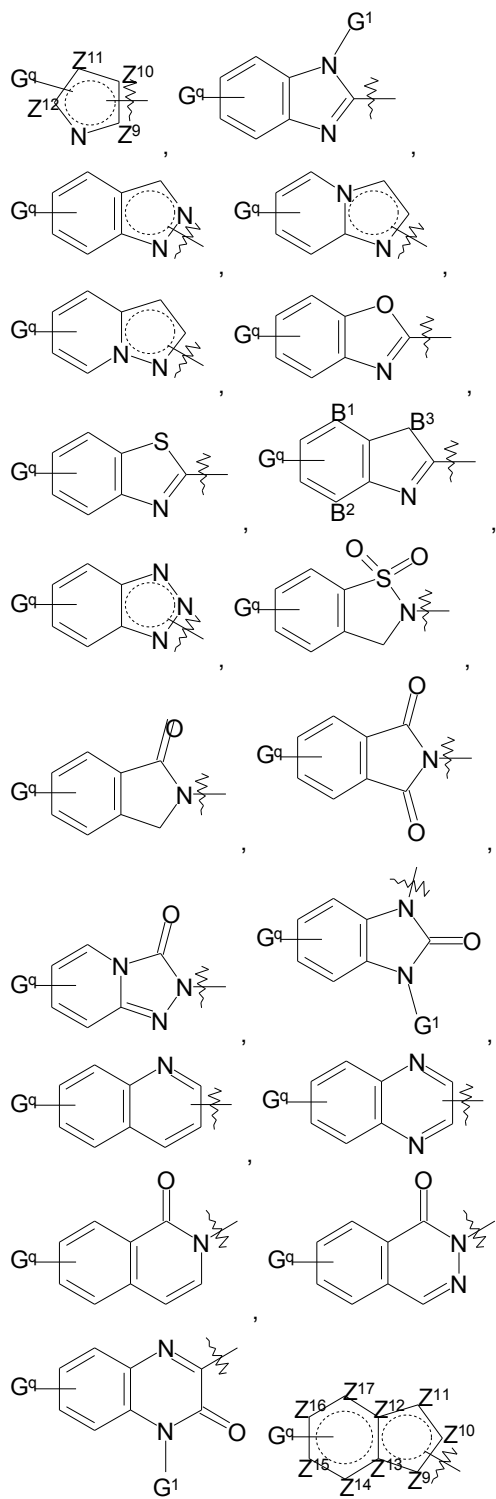
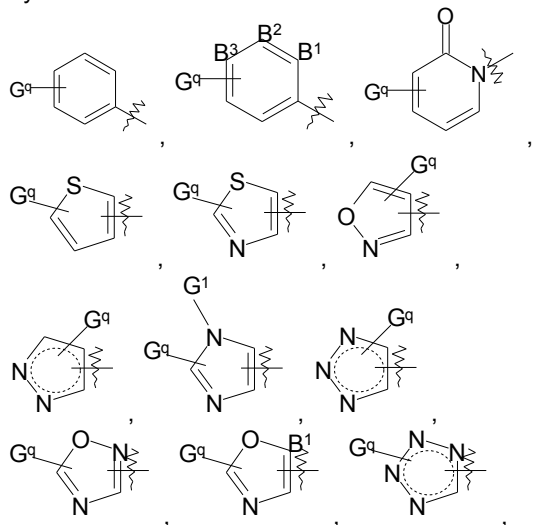
кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

W' означає 5- або 6-членне кільце, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, за умови, що W' являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, вибраний з групи формул:



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₂-алкеніл-OR¹², C₀-

C_6 -алкіл-S- R^{12} , O- C_2 - C_6 -алкіл-S- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)- R^{12} , O- C_2 - C_6 -алкіл-S(=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ - R^{12} , O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 R^{13} , O- C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 12 R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -S(=O) $_2$ R^{13} , O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 12 R^{13} , O- C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 -S(=O) $_2$ R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)NR 12 R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 C(=O)- R^{13} , O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 12 R^{13} , O- C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 C(=O)- R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 12 , O- C_2 - C_6 -алкіл-OC(=O)- R^{12} , O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 12 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O) R^{12} , O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -C(=O)-OR 13 , C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR 12 R^{13} або C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -C(=O)-NR 13 R^{14} замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгало, O- C_3 - C_6 -алкініл, O- C_3 - C_6 -алкеніл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O- C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного; водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил; кожен з Z^9 , Z^{10} , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C-, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами G^q ;

кожен з B^1 , B^2 та B^3 незалежно вибраний з групи, що складається з C, C=C, C=N, S, O або N, що може бути додатково заміщений однією групою G^q ; будь-який N може являти собою N-оксид, за умови, що:

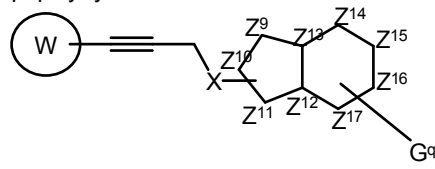
якщо X незалежно вибраний з NR 15 , O, S або необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, W являє собою необов'язково заміщений 2-піридиніл та R^{15} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_1 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил або арил, W' не може бути необов'язково заміщеним арилом;

якщо X являє собою O та W' являє собою необов'язково заміщений арил або гетероарил, W не може бути необов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 2-пиримідинілом;

якщо X являє собою CH_2 та W' являє собою арил, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилоксипропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілітіазол-2-ілом, 4-метилтіазол-2-ілом або бензо[d]оксазол-2-ілом, бензо[d]тіазол-2-ілом;

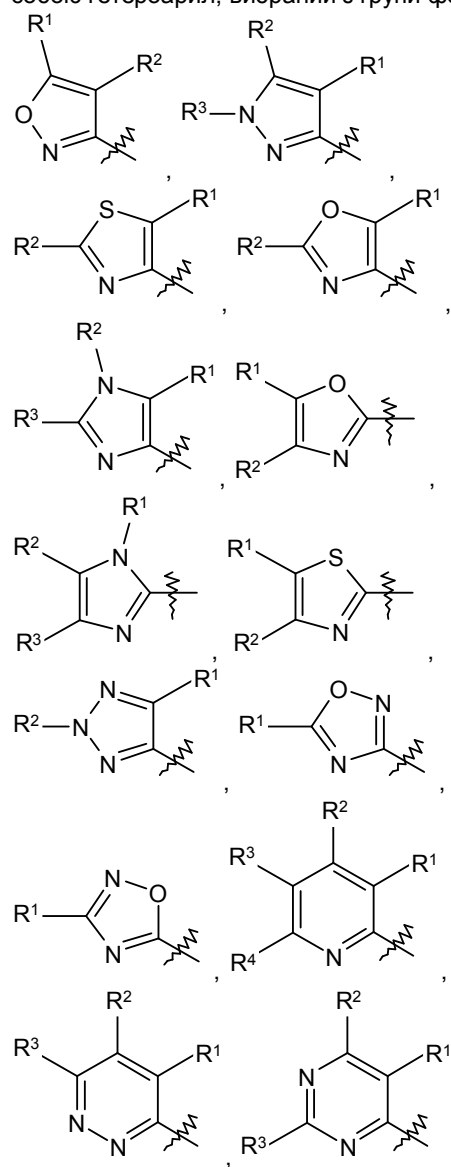
якщо X являє собою O та W являє собою необов'язково заміщений піридиніл, W' не може бути необов'язково заміщеним 2-піридинілом; якщо X являє собою CH_2CH_2 та W' являє собою арил, W не може бути 4-імідазолілом.

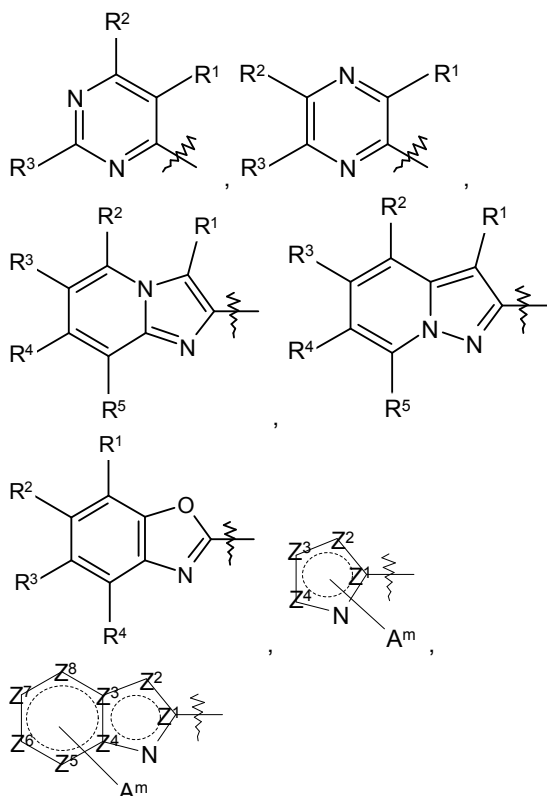
3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S, за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:





кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-OR^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^6R^7$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -

алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N-, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ; m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - $NR^9S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=NR^{10})NR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $(C=NR^9)NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NOR^9)$ або C_0 - C_6 -алкіл- $O-N=CR^9$ замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з Z^9 , Z^{10} , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами G^q ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S-R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-CR^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл-

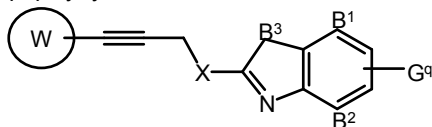
$OC(=O)-R^{12}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-OR^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5; кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил;

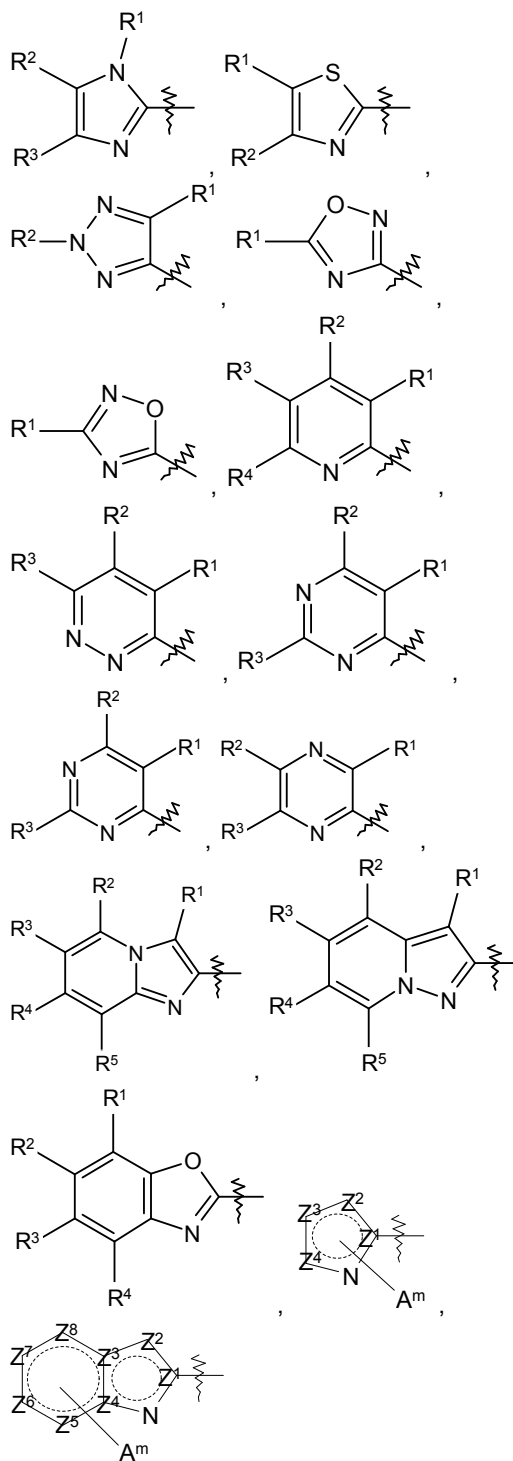
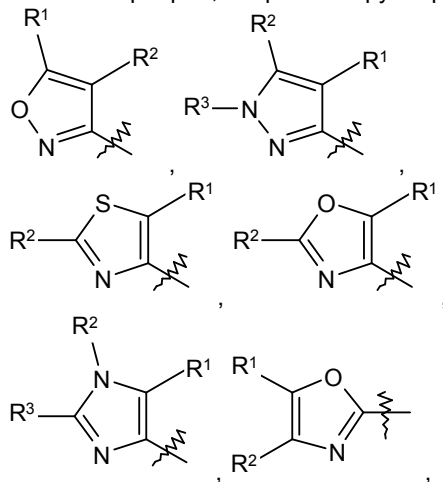
будь-який N може являти собою N-оксид.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A1



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл- OR^6 , $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл- OR^6 , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3-C_6 -алкініл- OR^6 , C_3-C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0-C_6 -алкіл-S- R^6 , $O-C_2-C_6$ -алкіл-S- R^6 ,

C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)- R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл-S(=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 6 R 7 , O - C_2 - C_6 -алкіл-NR 6 R 7 , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 6 R 7 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 6 -S(=O) $_2$ R 7 , O - C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 6 R 7 , O - C_1 - C_6 -алкіл-NR 6 -S(=O) $_2$ R 7 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 6 R 7 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 6 C(=O)-R 7 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 6 R 7 , O - C_2 - C_6 -алкіл-NR 6 C(=O)-R 7 , C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R 6 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 6 , O - C_2 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R 6 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 6 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-R 6 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-R 6 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 6 -C(=O)-OR 6 , C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR 6 R 7 або C_0 - C_6 -алкіл-NR 6 -C(=O)-NR 7 R 8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N-, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл-O, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S- C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало-O, C_3 - C_6 -алкініл-O, C_3 - C_6 -алкеніл-O, C_0 - C_6 -алкіл-S, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O), C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл-NR 9 , C_0 - C_6 -NR 9 S(=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 9 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 9 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 9 C(=O), C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O), C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-O, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O), C_0 - C_6 -алкіл-NR 9 -C(=O)-O, C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR 9 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 9 -C(=O)-NR 10 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 9 -C(=NR 10)NR 11 , C_0 - C_6 -алкіл-(C=NR 9)NR 10 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-O- C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл-C(=NOR 9) або C_0 - C_6 -алкіл-O-N=CR 9 замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_1 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з B^1 та B^2 незалежно вибраний з N або C, який може бути додатково заміщений групами G^q ; B^3 вибраний незалежно з C, C=C, C=N, S, O або N, що може бути додатково заміщений групами G^q .

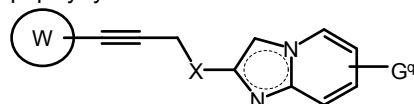
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл-OR 12 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл-OR 12 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало-OR 12 , C_3 - C_6 -алкініл-OR 12 , C_3 - C_6 -алкеніл-OR 12 , C_0 - C_6 -алкіл-S-R 12 , O - C_2 - C_6 -алкіл-S-R 12 , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)-R 12 , O - C_2 - C_6 -алкіл-S(=O)-R 12 , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ -R 12 , O - C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ -R 12 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 R 13 , O - C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 R 13 , C_0 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 12 R 13 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -S(=O) $_2$ R 13 , O - C_1 - C_6 -алкіл-S(=O) $_2$ NR 12 R 13 , O - C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 -S(=O) $_2$ R 13 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)NR 12 R 13 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 C(=O)-R 13 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR 12 R 13 , O - C_2 - C_6 -алкіл-NR 12 C(=O)-R 13 , C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R 12 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 12 , O - C_2 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R 12 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR 12 , C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-R 12 , O - C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-R 12 , C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -C(=O)-OR 13 , C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR 12 R 13 або C_0 - C_6 -алкіл-NR 12 -C(=O)-NR 13 R 14 замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил,

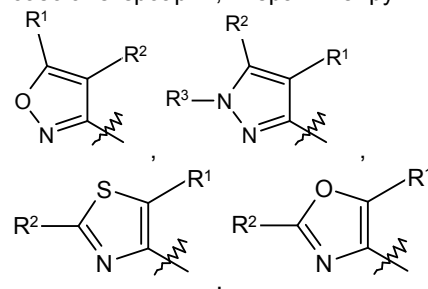
будь-який N може являти собою N-оксид.

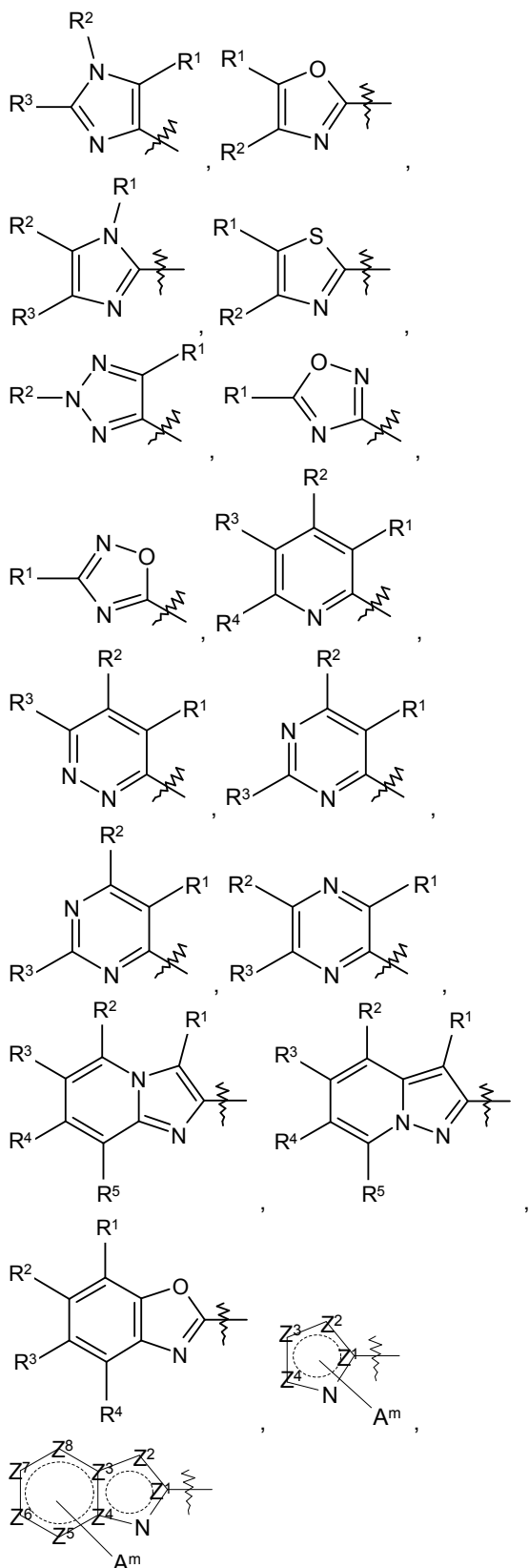
5. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A2



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:
W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:





кожен з R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 -

C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- CR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $S(=O)_2R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^6 - $S(=O)_2R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)$ - R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)$ - R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - OR^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - CR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $C(=O)$ - OR^7 , C_0 - C_6 -алкіл- O - $C(=O)$ - NR^6R^7 або C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - $C(=O)$ - NR^7R^8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6, R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -алкініл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7$ та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: - C =, - C = C -, - O -, - N =, - N - або - S -, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - $NR^9S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- O - $C(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=O)$ - NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - $C(=NR^{10})NR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NR^9)NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ - NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NOR^9)$ або C_0 - C_6 -алкіл- O - $N=CR^9$ замісники;

кожен з R^9, R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -

алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

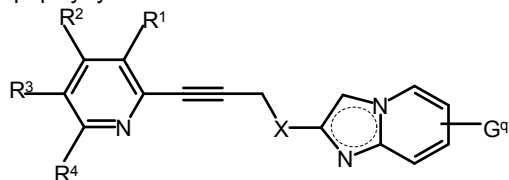
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR¹², О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹², С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹², С₃-С₆-алкініл-OR¹², С₃-С₆-алкеніл-OR¹², С₀-С₆-алкіл-S-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-S-R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂-R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂-R¹³, С₀-С₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², С₀-С₅-алкіл-C(=O)-CR¹², О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, С₀-С₆-алкіл-О-С(=O)-NR¹²R¹³ або С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₆-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A2-а



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR⁵, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR⁵, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-CR⁵, С₃-С₆-алкініл-OR⁵, С₃-С₆-алкеніл-OR⁵, С₀-С₆-алкіл-S-R⁵, О-С₁-С₆-алкіл-S-R⁵, С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R⁵, О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R⁵, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R⁵, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R⁵, С₀-С₆-алкіл-NR⁵R⁶, О-С₂-С₆-алкіл-NR⁵R⁶, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-NR⁵R⁶, С₀-С₆-алкіл-NR⁵-S(=O)₂-R⁶, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-NR⁵R⁶,

О-С₁-С₆-алкіл-NR⁵-S(=O)₂R⁶, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁵R⁶, С₀-С₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁵R⁶, О-С₂-С₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶, С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R⁵, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-OR⁵, О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R⁵, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR⁵, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R⁵, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R⁵, С₀-С₆-алкіл-NR⁵-C(=O)-OR⁶, С₀-С₆-алкіл-О-С(=O)-NR⁵R⁶ або С₀-С₆-алкіл-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR⁵, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₆-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

кожен з R⁵, R⁶ та R⁷ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₁-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₀-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, С₁-С₆-алкіл-О, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₀-С₆-алкіл, S-С₀-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало-О, С₃-С₆-алкініл-О, С₃-С₆-алкеніл-О, С₀-С₆-алкіл-S, С₀-С₆-алкіл-S(=O), С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-NR⁸, С₀-С₆-NR⁸S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-NR⁸, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁸C(=O), С₀-С₆-алкіл-OC(=O), С₀-С₆-алкіл-C(=O)-О, С₀-С₆-алкіл-C(=O), С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=O)-О, С₀-С₆-алкіл-О-C(=O)-NR⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=O)-NR⁹, С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=NR⁹)NR¹⁰, С₀-С₆-алкіл-(C=NR⁸)NR⁹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-О-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁸-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=NOR⁸) або С₀-С₆-алкіл-О-N=CR⁸ замісники;

кожен з R⁸, R⁹ та R¹⁰ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

кожна з груп G⁴ незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR¹¹, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹¹, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹¹, С₃-С₆-алкініл-OR¹¹, С₃-С₆-алкеніл-OR¹¹, С₀-С₆-алкіл-S-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-

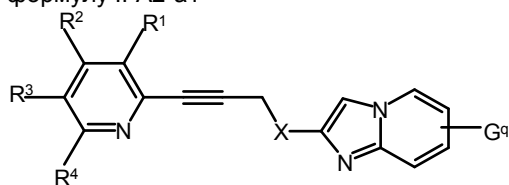
NR¹¹R¹², O-C₂-C₆-алкіл-NR¹¹R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², O-C₂-C₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹¹R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², O-C₂-C₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-CR¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, C₀-C₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹¹R¹² або C₀-C₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-NR¹²R¹³ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹¹, R¹² та R¹³ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A2-a1



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₀-C₆-алкіл-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵-S(=O)₂R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁵, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁵, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁵ або C₀-C₆-алкіл-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁵, R⁶ та R⁷ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-O, S-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁸, C₀-C₆-NR⁸S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁸, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁸, C₀-C₆-алкіл-NR⁸C(=O), C₀-C₆-алкіл-

C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁸-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O) або C₀-C₆-алкіл-NR⁸-C(=O)-NR⁹ замісники;

кожен з R⁸ та R⁹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹⁰, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹⁰, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-

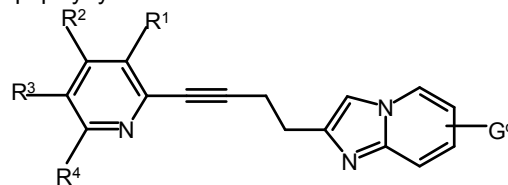
OR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹⁰, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹⁰, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰R¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹⁰, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹⁰ або C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰-C(=O)-NR¹¹R¹² замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹⁰, R¹¹ та R¹² незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A2-a2



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало або C₀-C₆-алкіл-NR⁵R⁶ замісники;

кожен з R⁵ та R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

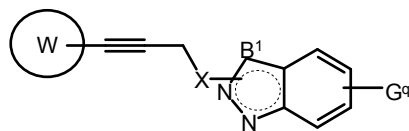
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₀-C₆-алкіларил, гетероарил або арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

будь-який N може являти собою N-оксид.

9. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A3

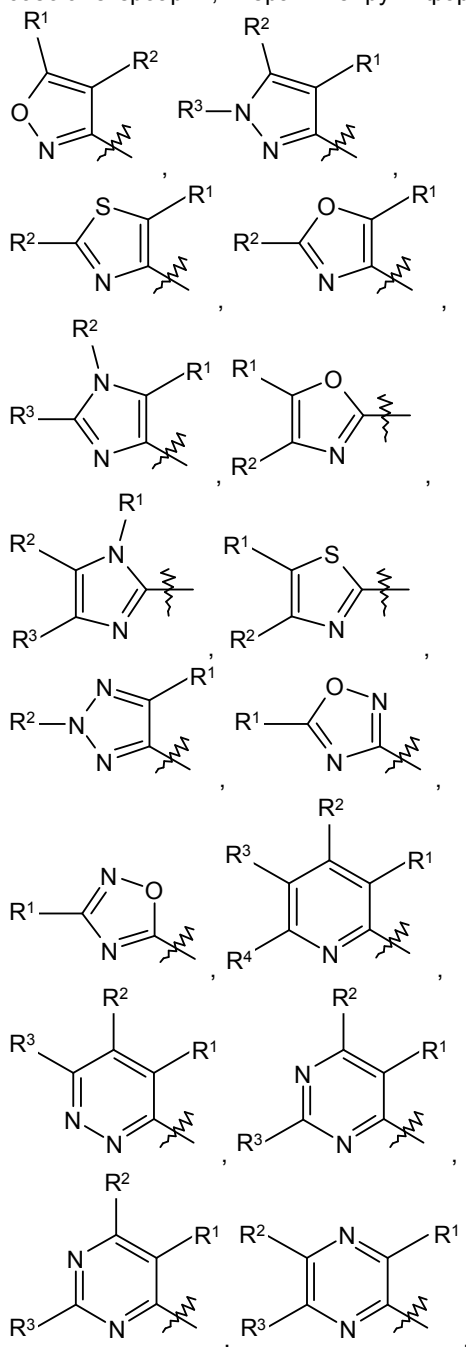
25



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

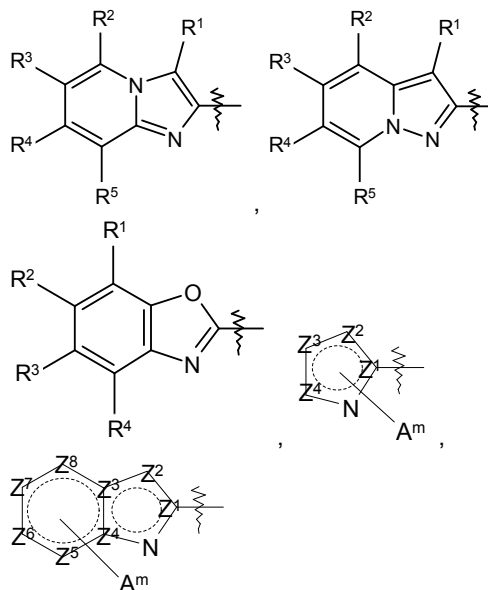
де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



87856

26



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_1 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгало, O- C_3 - C_6 -алкініл, O- C_3 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл-OR⁶, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O- C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл-OR⁶, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O-арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало-OR⁶, C_3 - C_6 -алкініл-OR⁶, C_3 - C_6 -алкеніл-OR⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-S-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, O- C_2 - C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶R⁷, O- C_2 - C_6 -алкіл-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-S(=O)₂-R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-NR⁶R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-NR⁶-S(=O)₂-R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O- C_2 - C_6 -алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR⁶, O- C_2 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR⁶, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгало, O- C_3 - C_6 -алкініл, O- C_3 - C_6 -алкеніл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O- C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O-арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 -

C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетеро арил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C≡, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

B¹ являє собою C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково

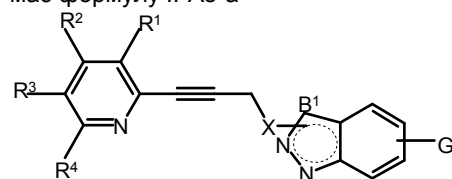
заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

10. Сполука за п. 9, яка відрізняється тим, що має формулу II-A3-а



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁵, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁵, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁵, C₃-C₆-алкініл-OR⁵, C₃-C₆-алкеніл-OR⁵, C₀-C₆-алкіл-S-R⁵, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁵, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁵, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁵, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁵, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁵, C₀-C₆-алкіл-NR⁵R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵-S(=O)₂R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁵R⁶, O-C₀-C₆-алкіл-NR⁵-S(=O)₂R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁵R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁵, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁵, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁵, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁵, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁵, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁵, C₀-C₆-алкіл-NR⁵-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁵R⁶ або C₀-C₆-алкіл-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл,

С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

кожен з R⁵, R⁶ та R⁷ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

Х вибраний з наступного: необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₀-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, С₀-С₆-алкіл-О, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₀-С₆-алкіл, S-С₀-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало-О, С₃-С₆-алкініл-О, С₃-С₆-алкеніл-О, С₀-С₆-алкіл-S, С₀-С₆-алкіл-S(=O), С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-NR⁸, С₀-С₆-NR⁸S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR⁸, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁸C(=O), С₀-С₆-алкіл-OC(=O), С₀-С₆-алкіл-C(=O)-O, С₀-С₆-алкіл-C(=O), С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=O)-O, С₀-С₆-алкіл-О-C(=O)-NR⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=O)-NR⁹, С₀-С₆-алкіл-NR⁸-C(=NR⁹)NR¹⁰, С₀-С₆-алкіл-(C=NR⁹)NR⁹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-O-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁸-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=NOR⁸) або С₀-С₆-алкіл-О-N=CR⁸ замісники;

кожен з R⁸, R⁹ та R¹⁰ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

В¹ являє собою С або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR¹¹, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹¹, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹¹, С₃-С₆-алкініл-OR¹¹, С₃-С₆-алкеніл-OR¹¹, С₀-С₆-алкіл-S-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹¹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-CR¹², С₀-С₆-алкіл-О-C(=O)-NR¹¹R¹² або С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-NR¹²R¹³ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково

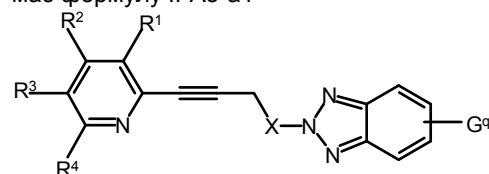
заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹¹, R¹² та R¹³ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A3-a1



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₀-С₆-алкіл-OR⁵, С₀-С₆-алкіл-NR⁵R⁶, С₀-С₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶ або С₀-С₆-алкіл-NR⁵S(=O)₂-R⁶ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

кожен з R⁵ та R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

Х вибраний з наступного: необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл та С₁-С₆-алкілгало;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-

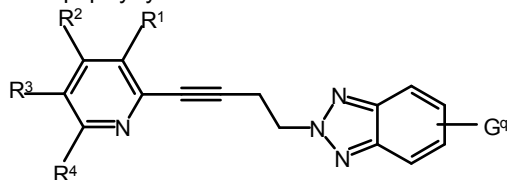
OR⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁷, O-C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁷R⁸, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁷R⁸, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁷R⁸, C₀-C₆-алкіл-NR⁷-S(=O)₂R⁸, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁷R⁸, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁷-S(=O)₂R⁸, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁷R⁸, C₀-C₆-алкіл-NR⁷C(=O)-R⁸, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁷R⁸, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁷C(=O)-R⁸, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁷-C(=O)-NR⁸R⁹ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 4;

кожен з R⁷, R⁸ та R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетеро арил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A3-a2



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₀-C₆-алкіл-OR⁵, C₀-C₆-алкіл-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶ або C₀-C₆-алкіл-NR⁵S(=O)₂-R⁶ замісники;

кожен з R⁵ та R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₃-C₇-циклоалкіл, гетероарил, арил;

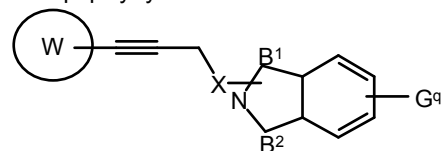
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, нітро, CN, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₀-C₆-алкіларил, гетероарил, арил або C₀-C₆-алкіл-NR⁷R⁸ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 4;

кожен з R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

13. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-A4

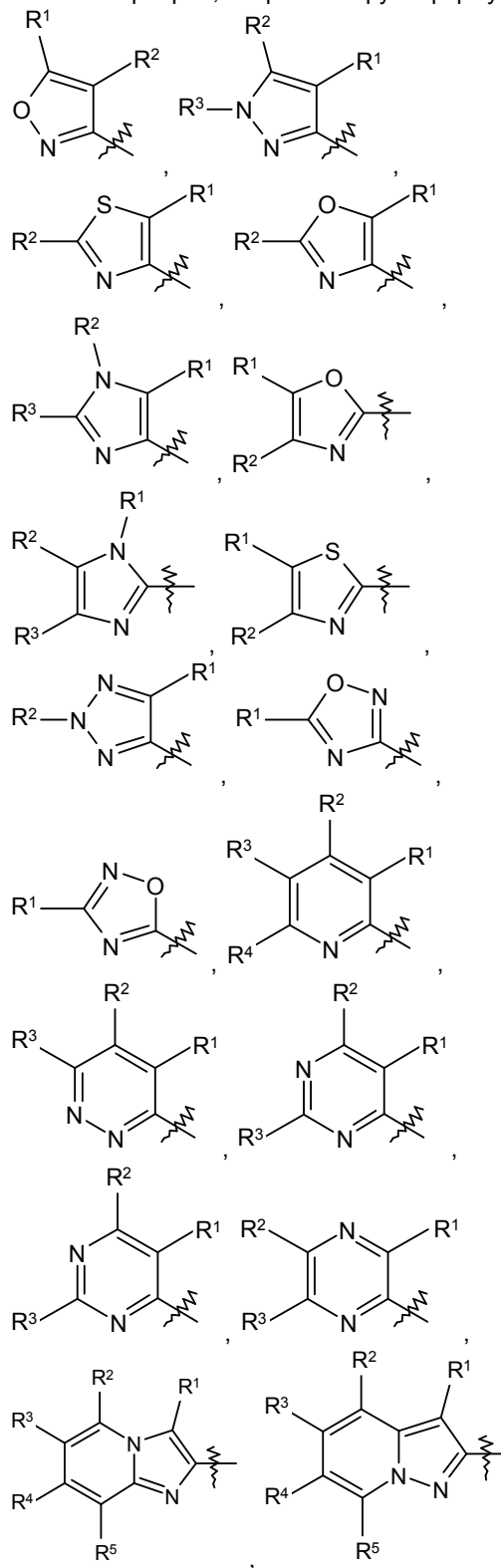


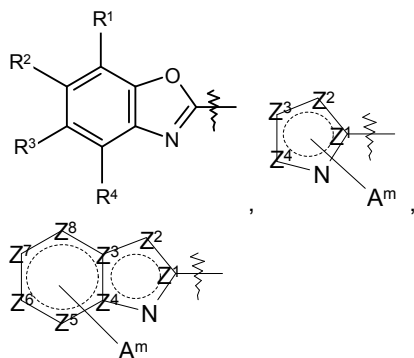
або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або

більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:





кожен з R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл-OR⁶, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл-OR⁶, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -алкілгало-OR⁶, C_3-C_6 -алкініл-OR⁶, C_3-C_6 -алкеніл-OR⁶, C_0-C_6 -алкіл-S-R⁶, $O-C_2-C_6$ -алкіл-S-R⁶, C_0-C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, $O-C_2-C_6$ -алкіл-S(=O)-R⁶, C_0-C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, $O-C_1-C_6$ -алкіл-S(=O)₂R⁶, C_0-C_6 -алкіл-NR⁶R⁷, $O-C_2-C_6$ -алкіл-NR⁶R⁷, C_0-C_6 -алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C_0-C_6 -алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, $O-C_1-C_6$ -алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, $O-C_1-C_6$ -алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C_1-C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶R⁷, C_0-C_6 -алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, $O-C_1-C_6$ -алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, $O-C_2-C_6$ -алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C_0-C_6 -алкіл-OC(=O)-R⁶, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-OR⁶, $O-C_2-C_6$ -алкіл-OC(=O)-R⁶, $O-C_0-C_6$ -алкіл-C(=O)-OR⁶, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶, $O-C_1-C_6$ -алкіл-C(=O)-R⁶, C_0-C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C_0-C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C_0-C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл-OR¹², $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_1-C_6 -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6, R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7$ та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: $-C=$, $-C=C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ;

т дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково, заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_0-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкіл-O, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_0-C_6 -алкіл, $S-C_0-C_6$ -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало-O, C_3-C_6 -алкініл-O, C_3-C_6 -алкеніл-O, C_0-C_6 -алкіл-S, C_0-C_6 -алкіл-S(=O), C_0-C_6 -алкіл-S(=O)₂, C_0-C_6 -алкіл-NR⁹, C_0-C_6 -NR⁹S(=O)₂, C_0-C_6 -алкіл-S(=O)₂NR⁹, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁹, C_0-C_6 -алкіл-NR⁹C(=O), C_0-C_6 -алкіл-OC(=O), C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-O, C_0-C_6 -алкіл-C(=O), C_0-C_6 -алкіл-R⁹-C(=O)-O, C_0-C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C_0-C_6 -алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C_0-C_6 -алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C_0-C_6 -алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C_0-C_6 -алкіл-C(=NOR⁹) або C_0-C_6 -алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R^9, R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з V^1 та V^2 незалежно вибраний з $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C=N-$ або $-C-$, що може бути додатково заміщений групами G^q ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл-OR¹², $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл-OR¹², C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -алкілгало-OR¹², C_3-C_6 -алкініл-OR¹², C_3-C_6 -алкеніл-OR¹², C_0-C_6 -алкіл-S-R¹², $O-C_2-C_6$ -алкіл-S-R¹², C_0-C_6 -алкіл-S(=O)-R¹², $O-C_2-C_6$ -алкіл-S(=O)-R¹², C_0-C_6 -алкіл-S(=O)₂-R¹², $O-C_1-C_6$ -алкіл-S(=O)₂-R¹², C_0-C_6 -алкіл-NR¹²R¹³, $O-C_2-C_6$ -алкіл-NR¹²R¹³, C_0-C_6 -алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C_0-C_6 -алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, $O-C_1-C_6$ -алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, $O-C_2-C_6$ -алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C_0-C_6 -алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C_0-C_6 -алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, $O-C_1-C_6$ -алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, $O-C_2-C_6$ -алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C_0-C_6 -алкіл-OC(=O)-R¹², C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-OR¹², $O-C_2-C_6$ -алкіл-OC(=O)-R¹², $O-C_1-C_6$ -алкіл-C(=O)-OR¹², C_0-C_6 -алкіл-C(=O)-R¹², $O-C_1-C_6$ -алкіл-C(=O)-R¹², C_0-C_6 -алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C_0-C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C_0-C_6 -алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

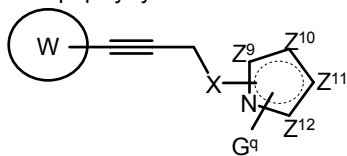
гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

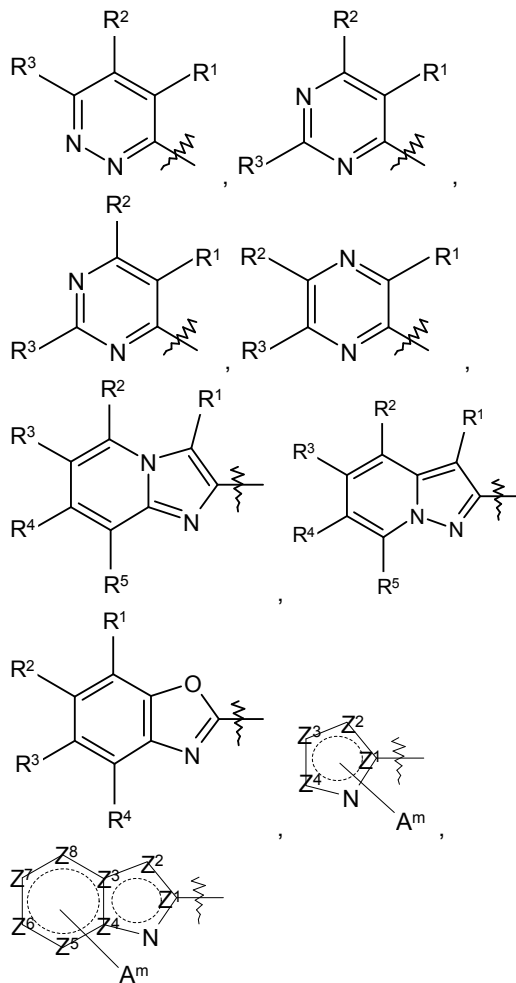
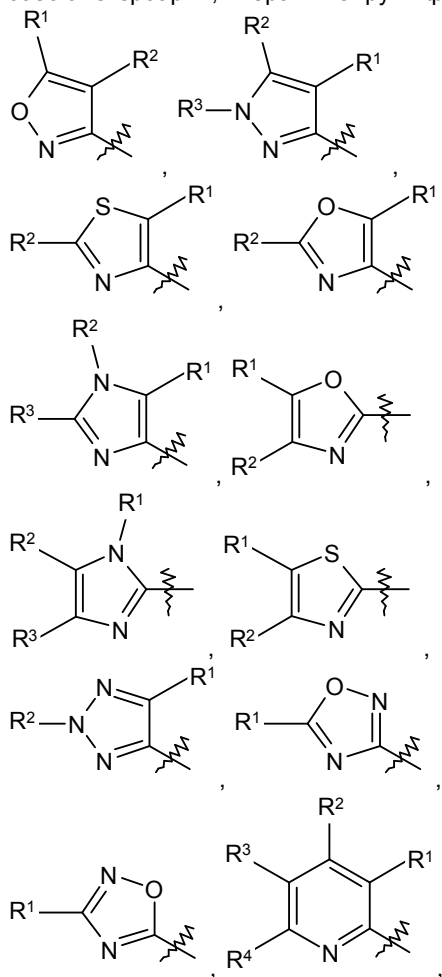
14. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-B



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-CR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-CR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кіль-

ця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил; кожен з R⁵, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил; кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m; m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ та Z¹² незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який додатково може бути заміщений від 1 до 4 групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-

S(=O)₂R¹², O-C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

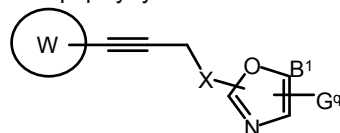
де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 4;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

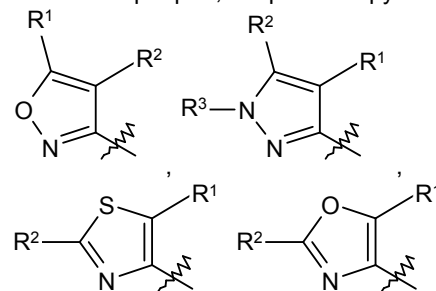
будь-який N може являти собою N-оксид.

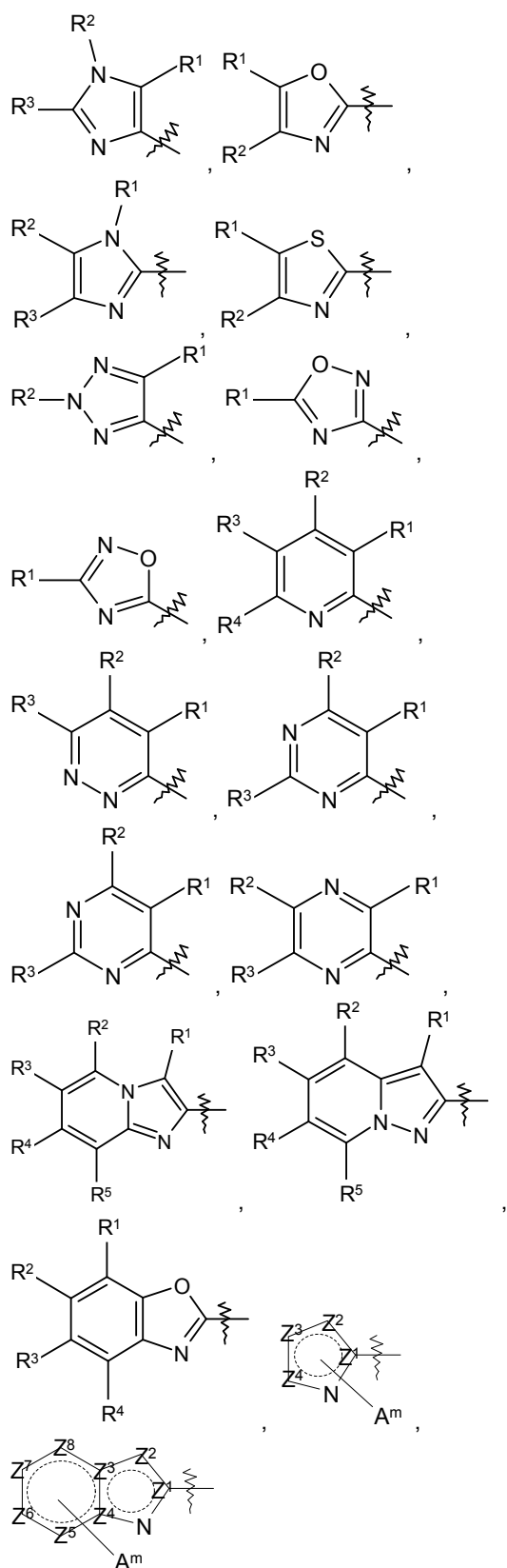
15. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-B1



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S, за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:





кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-

C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹-C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-

алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

В¹ являє собою С або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₂-С₆-алкіл-OR¹², О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹², С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹², С₃-С₆-алкініл-OR¹², С₃-С₆-алкеніл-OR¹², С₀-С₆-алкіл-S-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, С₀-С₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-R¹³, С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹², О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, С₀-С₆-алкіл-О-С(=O)-NR¹²R¹³ або С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

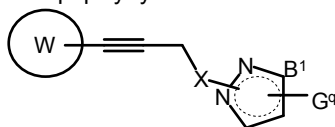
де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкілгетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил, О-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 2;

кожен з R¹², R¹¹ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкілгетероарил, арил;

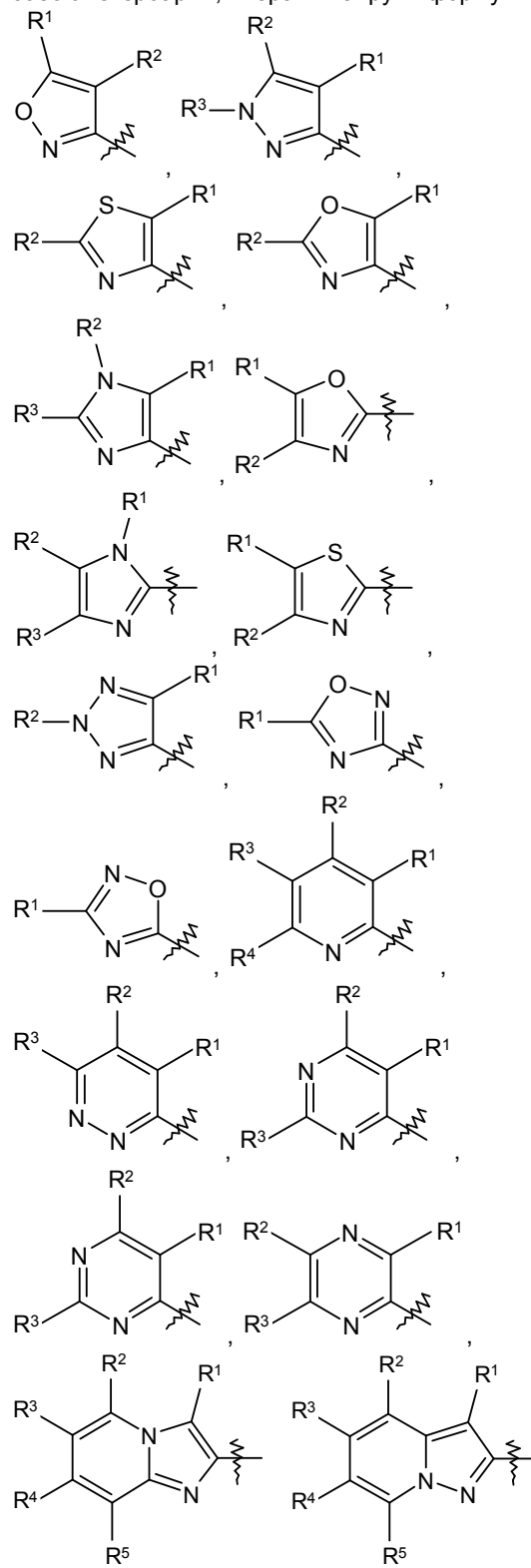
будь-який N може являти собою N-оксид.

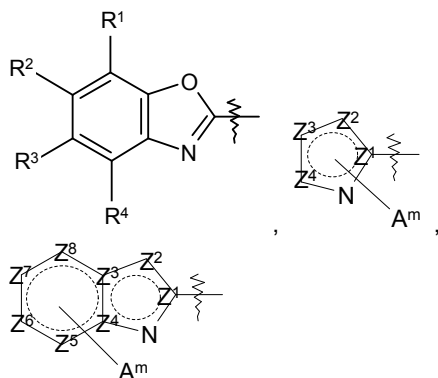
16. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-B2



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:





кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - S (=O) $_2$ - R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - NR^6R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^6 - S (=O)- R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6C (=O)- R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6C (=O)- R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- OR^7 , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- NR^6R^7 або C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- NR^7R^8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C-, -C=C-, -O-, -N-, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m ;

т дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_5 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_0 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O), C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - NR^9S (=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9C (=O), C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O), C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- O , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O), C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=O)- O , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=O)- NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=NR 10)- NR^{11} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=NR 9)- NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C (=NOR 9) або C_0 - C_6 -алкіл- O -N=CR 9 замісники;

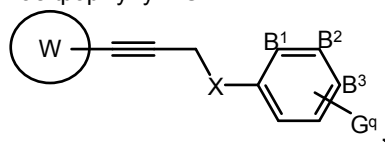
кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

V^1 являє собою C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q ;

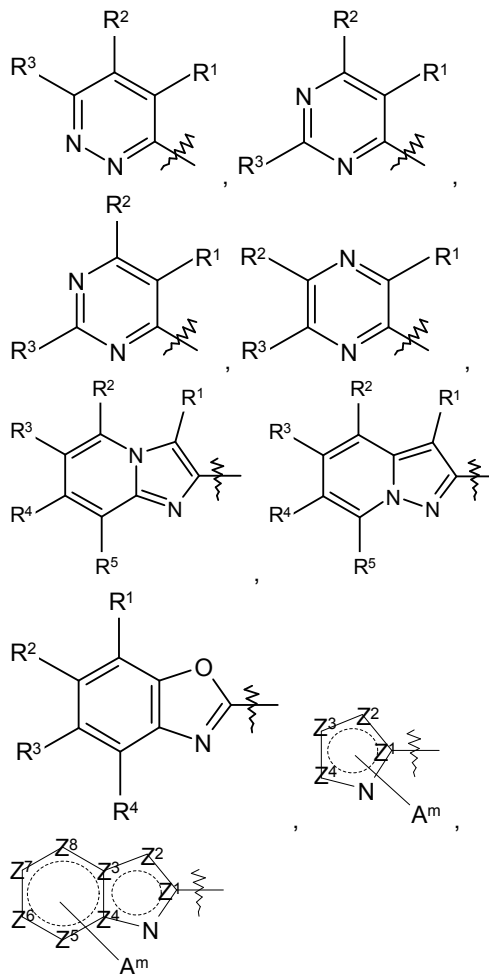
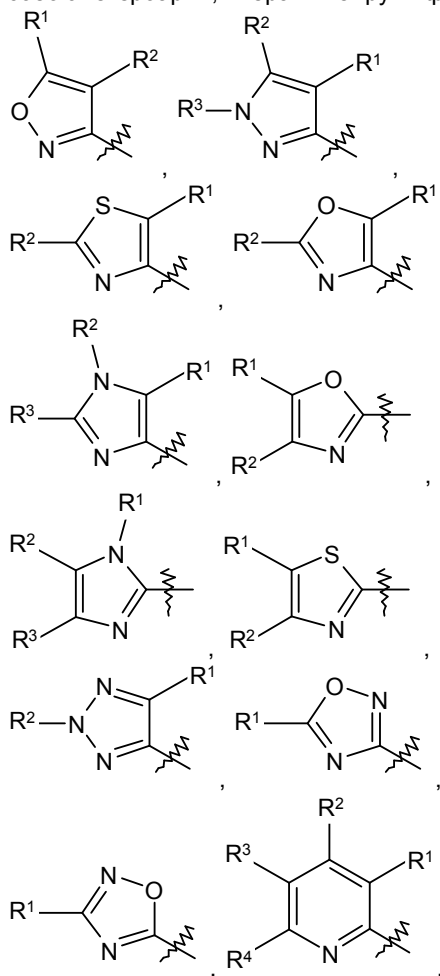
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S (=O) $_2$ - R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S (=O) $_2$ - R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C$ (=O)- R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C$ (=O)- R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- OR^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- $NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- $NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -

17. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що має формулу II-C



W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кіль-

ця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил; кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил; кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C≡, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m; m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, гетероцикл;

кожен B¹, B² та B³ незалежно вибраний з C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₃-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³,

C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкілгетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, O-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 2;

кожен з R¹², R¹¹ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид;

за умови, що:

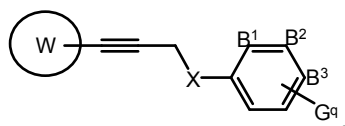
якщо X незалежно вибраний з NR¹⁵, O, S або необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілу, G⁴ та q є такими, як визначено вище, W являє собою необов'язково заміщений 2-піридиніл та R¹⁵ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил або арил, то B¹, B² та B³ не можуть бути C;

якщо X являє собою O, кожен з B¹, B² та B³ незалежно вибраний з C або N, G^q та q є такими, як визначено вище, W не може бути необов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 4-піримідинілом; якщо X являє собою CH, а B¹, B² та B³ являють собою C та G^q і q є такими, як визначено вище, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілітіазол-2-ілом, 4-метилтіазол-2-ілом, бензо[d]оксазол-2-ілом або бензо[d]тіазол-2-ілом;

якщо X являє собою O, W являє собою необов'язково заміщений піридиніл та G^q і q є такими, як визначено вище, то B¹, B² або B³ не можуть бути N;

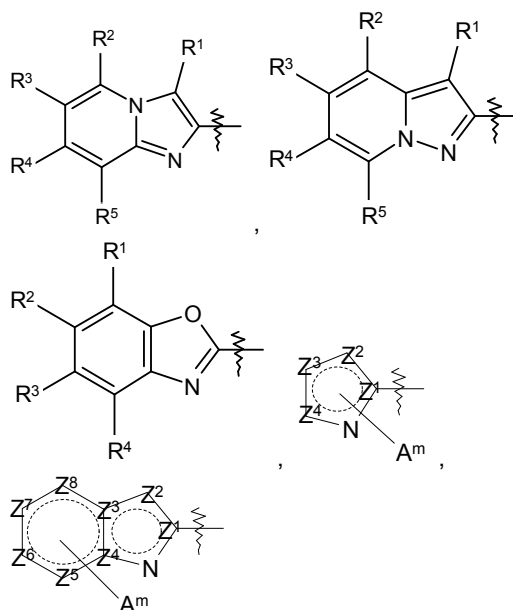
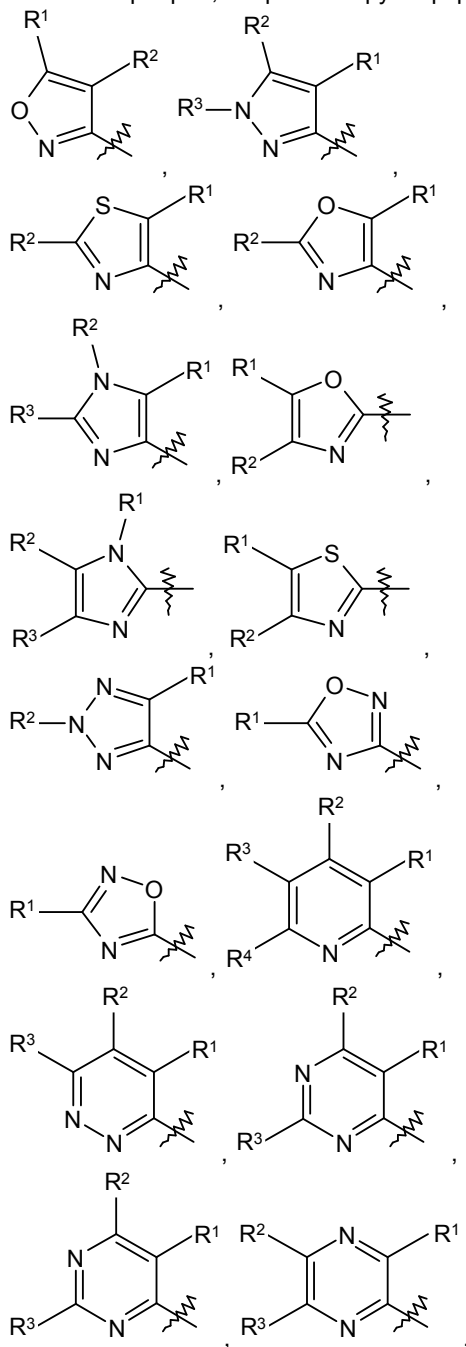
якщо X являє собою CH₂CH₂, B¹, B² та B³ є C та G^q і q є такими, як визначено вище, то W не може бути 4-імідазолілом.

18. Сполука за п. 17, яка відрізняється тим, що має формулу II-C



де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгало, O- C_3 - C_6 -алкініл, O- C_3 - C_6 -алкеніл, O- C_2 - C_6 -алкіл-OR⁶, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O- C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл-OR⁶, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O-арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало-OR⁶, C_3 - C_6 -алкініл-OR⁶, C_3 - C_6 -алкеніл-OR⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S-R⁶, O- C_2 - C_6 -алкіл-S-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, O- C_2 - C_6 -алкіл-S(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O)₂-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶R⁷, O- C_2 - C_6 -алкіл-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O- C_2 - C_6 -алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C_0 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR⁶, O- C_2 - C_6 -алкіл-OC(=O)-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-OR⁶, C_0 - C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶, O- C_1 - C_6 -алкіл-C(=O)-R⁶, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C_0 - C_6 -алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C_0 - C_6 -алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгало, O- C_3 - C_6 -алкініл, O- C_3 - C_6 -алкеніл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл, O- C_1 - C_6 -алкілгетероарил, O- C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O- C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил, O-арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 -

C₆-алкініл, C₂-C₆-алкенілі, C₃-C₇-циклоалкілі, C₃-C₇-циклоалкілі-C₁-C₆-алкілі, гетероарилі, C₁-C₆-алкілгетероарилі, арилі;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 групами A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₂-C₆-алкінілі, C₀-C₆-алкіл-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкілі, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкілі, C₀-C₆-алкіл-OC(=O) або C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O замісники;

R⁹ вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкілі, C₁-C₆-алкілгалі, C₃-C₇-циклоалкілі, C₃-C₇-циклоалкілі-C₁-C₆-алкілі, гетероарилі, C₁-C₆-алкіл-гетероарилі, арилі;

кожен з B¹, B² та B³ незалежно вибраний з C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

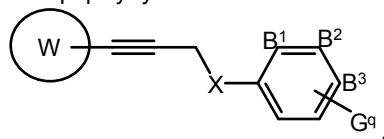
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкілі, C₁-C₆-алкілгалі, C₂-C₆-алкінілі, C₂-C₆-алкенілі, O-C₁-C₆-алкілі, O-C₁-C₆-алкілгалі, O-C₃-C₆-алкінілі, O-C₃-C₆-алкенілі, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹⁰, O-C₃-C₇-циклоалкілі, O-C₁-C₆-алкілгетероарилі, O-C₁-C₆-алкіларилі, C₀-C₆-алкіл-OR¹⁰, C₃-C₇-циклоалкілі, C₃-C₇-циклоалкілі-C₁-C₆-алкілі, O-C₃-C₇-циклоалкілі-C₁-C₆-алкілі, O-гетероарилі, гетероарилі, C₁-C₆-алкілгетероарилі, арилі, O-арилі, C₁-C₆-алкіларилі, C₁-C₆-алкілгалі-OR¹⁰, C₃-C₆-алкінілі-OR¹⁰, C₃-C₆-алкенілі-OR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-S-R¹⁰, O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹⁰, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂R¹⁰, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰R¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹⁰-S(=O)₂R¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹⁰R¹¹, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, O-C₁-C₆-алкіл-NR¹⁰C(=O)-R¹¹, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹⁰, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹⁰, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹⁰, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰-C(=O)-OR¹¹, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹ або C₀-C₆-алкіл-NR¹⁰-C(=O)-NR¹¹R¹² замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹⁰, R¹¹ та R¹² незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкілі, C₁-C₆-алкілгалі, C₂-C₆-алкінілі, C₂-C₆-алкенілі, C₃-C₇-циклоалкілі, C₃-C₇-циклоалкілі-C₁-C₆-алкілі, гетероарилі, C₁-C₆-алкілгетероарилі, арилі;

будь-який N може являти собою N-оксид.

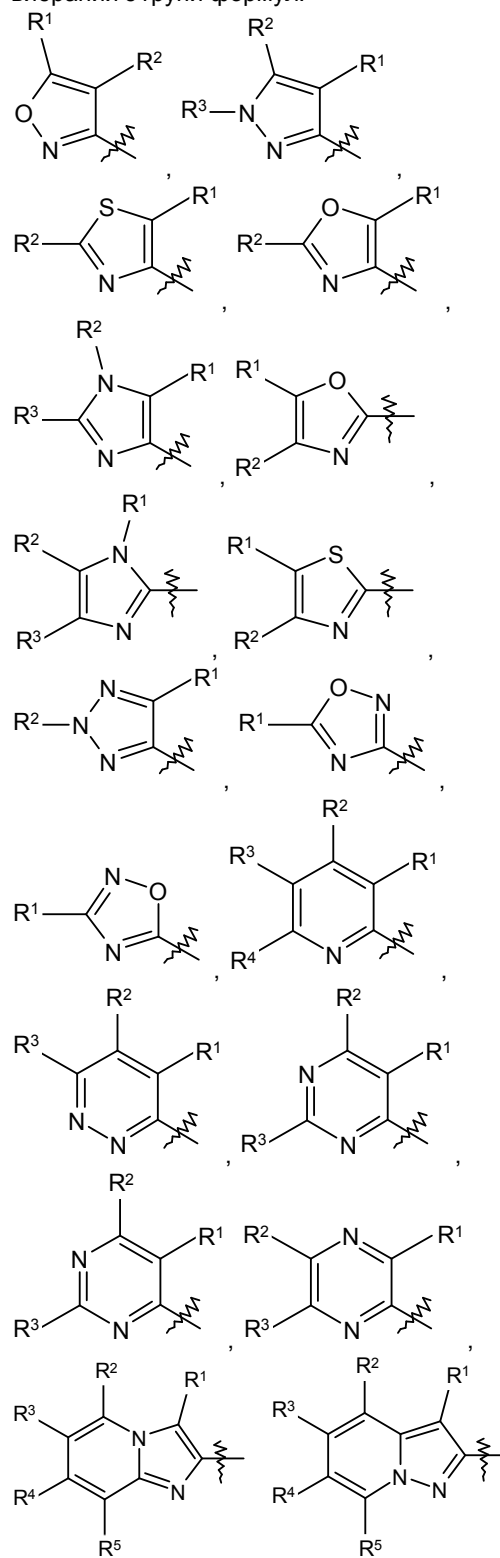
19. Сполука за п. 17, яка відрізняється тим, що має формулу II-C

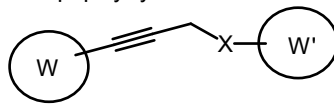


або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком,

причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W не може бути піридином і W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:

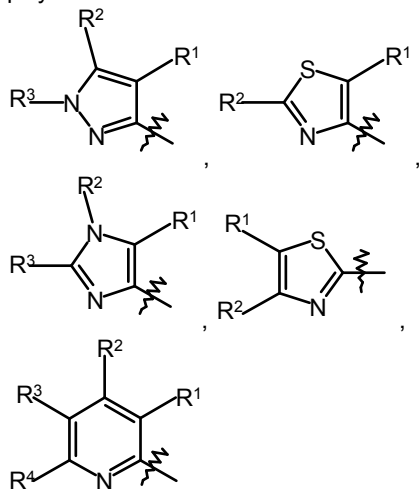




або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки,

де:

W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:

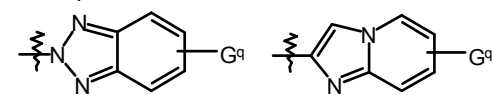


кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, арил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^5 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^5R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5S(=O)_2R^6$ замісники;

кожен з R^5 та R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкілгало,

W вибраний з



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_0 - C_6 -алкіл- OR^7 , O - C_0 - C_6 -алкіларил, гетероарил, арил, C_0 - C_6 -алкіл- NR^7R^8 або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^7S(=O)_2R^8$ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало;

будь-який N може являти собою N-оксид.

21. Сполука за пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука вибрана з наступного:

2-метил-(4-(4-феніл)бут-1-ініл)тіазол,
2-(4-(3-(2-етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)ізоіндолін-1,3-діон,
2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)фталазин-1(2H)-он,
2-(4-фенілбут-1-ініл)хінолін,
2-(4-фенілбут-1-ініл)піримідин,
2-(4-фенілбут-1-ініл)бензо[d]оксазол,
2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол гідрохлорид,

2-(4-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-метил-4-(4-фенілбут-1-ініл)-1H-імідазол,
N-метил-N-феніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
N-(4-фторфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
2-(4-(2-фенілтіазол-4-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-о-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(2-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(2-метилбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(4-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(4-метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-бутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(3-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(3-метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
5-хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
5-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
6-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
4-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
2-(4-(5-феніл-2H-тетразол-2-іл)бут-1-ініл)піридин,
N-(4-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол,
6-хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
5-фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол,
2-(6-(4-фторфеніл)гекса-1,5-діїніл)піридин,
2-(4-(3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-м-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-п-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,
2-(4-(3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин,

2-(4-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,6-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,3-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,5-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,6-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2-хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(5-фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(5-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(2-(трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 6-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(3-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-4-ол,
 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4-метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазоло[5,4-b]піридин,
 7-хлор-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазоло[4,5-b]піридин,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрил,
 7-хлор-5-фтор-2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 та їх фармацевтично прийнятних солей.
 22. Сполука за пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука вибрана з наступного:
 7-бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 5-фтор-7-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(2-хлорпіримідин-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-хлор-4-(4-фенілбут-1-иніл)піримідин,

4-бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 5,7-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил,
 7-хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4,7-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 7-фтор-4-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(піримідин-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 N-(3-хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 7-хлор-4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 4,7-диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 N-(2-хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-бензо[d]імідазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол,
 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-індазол,
 2-(4-(5-феніл-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-фенілізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(4-(6-хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 7-хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(4-(6-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін,
 2-(4-(4-феніл-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 7-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол,
 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2H-індазол,
 1-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1H-індазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін,
 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол,
 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(4-о-толіл-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,

2-(фторметил)-6-(4-(4-о-толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін,
 6,7-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін,
 4-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол,
 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол,
 6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол,
 4-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол,
 7-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол,
 2-(4-(3-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(1-фтор-4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін,
 2-(4-(3-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(5-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-3-метилхіноксалін,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізохінолін-1(2Н)-он,
 2,6-диметокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2,6-дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 5-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фторфеніл)пент-4-инамід,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он,
 N-(2-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 N-(3-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 N-(4-фтор-2-метилфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 2,6-дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід,
 2-хлор-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід,
 5-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фтор-2-метилфеніл)пент-4-инамід,
 5-(4-фторфеніл)-1-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-піридин-2-он,
 2-(фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-5-метил-4Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин,

2-(4-(4-(2-хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 1-(4-(4-(2-хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол,
 7-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол,
 7-хлор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол,
 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол,
 1-ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол,
 1-фенетил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол,
 1-бензил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол,
 5-фтор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол,
 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)піридин-2(1Н)-он,
 3-метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 3-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 N-метил-2-феніл-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ацетамід,
 N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2-(трифторметил)бензамід,
 4-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 3-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 4-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід,
 2-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід,
 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід,
 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензолсульфонамід,
 2,6-дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід,
 N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 N,2-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 N,4-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 N,3-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2-метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2,3-дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 2,6-дихлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід,
 N-3,5-триметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоксазол-4-сульфонамід,
 N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол-2-амін,
 1-метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2(3Н)-он,
 (3-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,

2-(4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол,
 4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл-2-хлорбензоат,
 4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл-3-хлорбензоат,
 3-хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат,
 3-хлорфеніл 5-(3-фторпіридин-2-іл)пент-4-иноат,
 2-хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат,
 2-хлорфеніл 5-(2-метилтіазол-4-іл)пент-4-иноат,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол,
 2-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)ізоіндолін-1,3-діон,
 2-(6-піридин-2-іл)гекс-5-иніл)фалазин-1(2Н)-он,
 1-метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2(3Н)-он,
 N-(4-хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 N-(3-хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід,
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 та їх фармацевтично прийнятних солей.
 23. Сполука за пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука вибрана з наступного:
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 8-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 5-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 5-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 6-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол гідрохлорид,
 2-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 1-(5-піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 1-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол гідрохлорид,
 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол гідрохлорид,
 4,5-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4,5-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол гідрохлорид,
 2-(4-(6-(дифторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,

4,6-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4,5-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(3-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 5-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 5,6-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 5,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4-хлор-2-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 6-(4-(4,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-амін,
 2-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)-6-метилпіридин-3-амін,
 4-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-4-амін,
 4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 5-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-метилпіридин-2-амін,
 N-(6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)ацетамід,
 6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-етилпіридин-2-амін,
 N-(6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)метилсульфонамід,
 N-(6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)формамід,
 4-хлор-2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 4,5-диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(6-(1-фторетил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(4,5-диметилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тріазол,
 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он,
 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он,

2-(4-(4-метилтіазол-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол,
8-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
8-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)Н-імідазо[1,2-а]піридин,
6-фтор-2-(4-(2-(фторметил)тіазол-4-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
8-бром-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
8-(бензилокси)-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-8-фенілімідазо[1,2-а]піридин,
6,8-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин,
6,8-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)Н-імідазо[1,2-а]піридин
та їх фармацевтично прийнятних солей.

24. Сполука за пп. 1-23, яка може існувати у вигляді оптичних ізомерів, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука являє собою рацемічну суміш або один чи обидва окремих оптичних ізомери.

25. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-24 і фармацевтично прийнятний носій та/або допоміжну речовину.

26. Спосіб лікування або профілактики у ссавця, в тому числі людини, стану, лікування або профілактика якого здійснюється або полегшується нейро-модуляторною дією алостеричних модулаторів mGluR5, який **відрізняється** тим, що включає введення ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, ефективної кількості сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-25.

27. Спосіб, корисний для лікування або профілактики запального або невропатичного болю; розладів центральної нервової системи, вибраних з групи, що складається з наступного: зловживання, звикання або залежність, афективні розлади, такі як депресія і тривожність, психіатричне захворювання, таке як психотичні розлади, розлад дефіциту уваги/гіперактивності та біполярний розлад, хвороба Паркінсона, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, деменція, біла гарячка, інші форми нейродегенерації, нейротоксичності та ішемії, який **відрізняється** тим, що включає введення пацієнту-ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-25.

28. Спосіб лікування поведінкових розладів і розладів залежності, в тому числі алкогольної, нікотинової, кокаїнової, амфетамінової, бензодіазепінової, залежності від анальгетиків, опіатів або звикання або залежності до інших речовин, нервової булімії, нервової анорексії, залежності від азартних ігор, сексуальної залежності або обсесивних компульсивних розладів;

зловживання або залежності від нікотину, кокаїну, амфетаміну, бензодіазепіну, опіатів або звикання або залежності або абстиненції від інших речовин; афективних розладів, тривожності, панічного розладу, фобії, посттравматичного стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, сезон-

них афективних розладів, гострого стресового розладу;

мігрені;

ожиріння;

шлунково-кишкових розладів, особливо гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби;

спадкових захворювань, таких як синдром затримки психічного розвитку, що визначається на генному рівні (Fragile X syndrome), та аутизм;

шизофренії, депресії та розладу дефіциту уваги/гіперактивності,

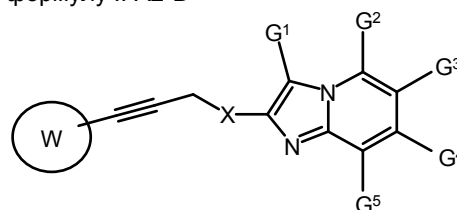
який **відрізняється** тим, що включає введення пацієнту-ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, ефективної кількості сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-25.

29. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що неврологічні розлади вибрані з групи нейродегенерації, нейротоксичності або ішемії, такі як хвороба Паркінсона, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, деменція, біла гарячка, який **відрізняється** тим, що включає введення пацієнту-ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, ефективної кількості сполуки/композиції за пп. 1-25.

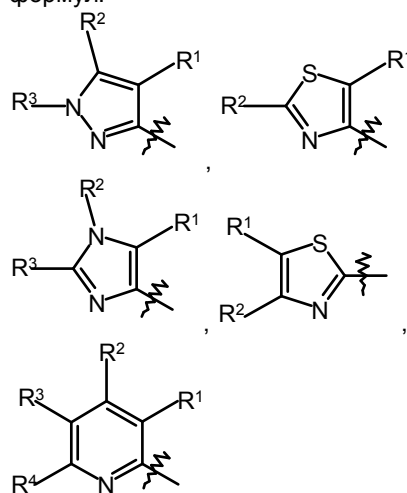
30. Застосування сполуки/композиції за пп. 1-25 у виробництві медикаменту для лікування або профілактики, як визначено в будь-якому з пп. 27-29.

31. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-24 для виготовлення мітки для візуалізації метаболічних рецепторів глутамату.

32. Спосіб одержання сполуки за п. 20, яка має формулу II-A2-D



де W являє собою гетероарил, вибраний з групи формул:



кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, арил, C₀-C₆-алкіл-OR⁵, C₀-C₆-алкіл-NR⁵R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶ або C₀-C₆-алкіл-NR⁵S(=O)₂-R⁶ замісники;

кожен з R^5 та R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкілгетероарил, арил;

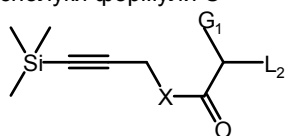
X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкілгало;

кожна з груп G^1 , G^2 , G^3 , G^4 та G^5 незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, арил, C_0 - C_6 -алкіл-OR⁷, O- C_0 - C_6 -алкіларил, гетероарил, арил, C_0 - C_6 -алкіл-NR⁷R⁸ або C_0 - C_6 -алкіл-NR⁵-S(=O)₂-R⁸ замісники;

кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з водню, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -алкілгало;

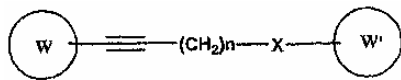
будь-який N може являти собою N-оксид;

який **відрізняється** тим, що здійснюють реакцію сполуки формули C



де

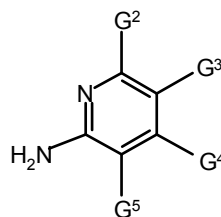
L_2 вибраний з галогенідів таких як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл; з амінопіридином формули D



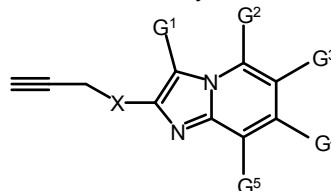
I

Даний винахід забезпечує нові сполуки формули I, де W, n, X та W' є такими, як визначено в формулі I; сполуки за винаходом являють собою модулятори метаботропних рецепторів глутамату - підтип 5 ("mGluR5"), які є корисними для лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, модульованих рецепторами mGluR5.

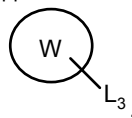
Глутамат, основна амінокислота-медіатор в центральній нервовій системі ссавців (ЦНС), є посередником активації збуджувальної синаптичної нейротрансмісії шляхом активації іонотропних рецепторів глутамату рецепторів-каналів (iGluRs, а саме NMDA, AMPA та кайнат) і метаботропних рецепторів глутамату (mGluRs). iGluRs відповідальні за швидку збуджувальну передачу [Nakanishi S. et al., (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235], тоді як mGluRs виконують більшою мірою модульовальну роль, що сприяє точній настройці ефективності синапсів. Глутамат пов'язаний з численними фізіологічними функціями, наприклад, такими як тривала потенціація (LTP) - процес, щодо якого вважається що він є основою пам'яті та навчання, а також регуляції серцево-судинної системи, сенсорного сприйняття, розвитку синаптичної пластичності. Крім того, глутамат виконує важливу роль в патофізіології різних неврологічних та психіатричних



з подальшим зняттям захисту з одержанням етиліалкільної сполуки E



яку далі сполучають з гетероциклоалкілгалогенідом F



де

L_3 вибраний з галогену, трифторметансульфонілу та паратолуолсульфонілу; в присутності паладієвого каталізатора та основи, такої як триетиламін.

них хвороб, особливо, якщо існує дисбаланс глутаматергічної нейротрансмісії.

mGluRs являють собою сім трансмембранних рецепторів, зв'язаних з протеїном G. Вісім членів сімейства класифіковані у три групи (Групи I, II & III) у відповідності до гомології їх послідовностей та фармакологічних властивостей [Schoepp D.D. et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476]. Активация mGluRs приводить до великої різноманітності внутрішньоклітинних реакцій та активації різних перетворювальних каскадів. Серед членів mGluR підтип mGluR5 представляє високий інтерес з точки зору врівноваження дефіциту або надлишку нейротрансмісії при нейропсихіатричних захворюваннях. mGluR5 належить до Групи I та його активація ініціює клітинні реакції шляхом опосередкованих протеїном G механізмів. mGluR5 сполучається з фосфоліпазою C і стимулює гідроліз фосфоінозитиду та внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію.

Продемонстровано, що білки mGluR5 локалізовані в постсинаптичних елементах, суміжних з пост-синаптичною густиною [Lujan R. et al. (1996) Eur. J. Neurosci 8:1488-500, Lujan R. et al. (1997) J. Chem. Neuroanat, 13:219-41], а також виявляються в пресинаптичних елементах [Romano C. et al. (1995) J. Comp. Neurol. 355:455-69]. Рецептори mGluR5 можуть таким чином модифікувати постсинаптичні реакції на нейротрансмітер або вивільнення нейротрансмітера.

Рецептори mGluR5 рясно розташовані в ЦНС, переважно в корі, гіпокампі, хвостатому пучку

(caudate putamen) та прилеглому ядрі. Оскільки показано, що вказані області мозку беруть участь в емоційних, мотиваційних процесах та численних аспектах пізнавальної функції, передбачається, що модулятори mGluR5 будуть представляти терапевтичний інтерес.

Запропоновані різноманітні клінічні вказівки, які мають бути цілями для розробки підтипу селективних mGluR модуляторів. Вказане включає епілепсію, біль невропатичного та запального генеза, численні психіатричні розлади (наприклад, тривожність і шизофренія), розлади руху (наприклад, хвороба Паркінсона), захист нейронів (інсульт і травма голови), мігрень і залежність/звичка до наркотиків [щодо огляду, див. Brauner-Osborne H. et al. (2000) *J. Med. Chem.* 43:2609-45; Bordini F. and Ugolini A. (1999) *Prog Neurobiol.* 59:55-79; Spooren W. et al. (2003) *Behav. Pharmacol.* 14:257-77].

Рецептор mGluR5 розглядається як потенційна мішень для лікарських засобів, призначених для лікування психіатричних та неврологічних розладів. Тривожні розлади, розлади уваги, розлади апетиту, розлади настрою, психотичні розлади, когнітивні розлади, розлади особистості та розлади, пов'язані із зловживанням наркотичними речовинами.

Інше дослідження підтримує роль модулювання mGluR5 в лікуванні синдрому затримки психічного розвитку, що визначається на генному рівні [Laura N. Antar et al. *The Journal of Neuroscience*, March 17, 2004, 24:11, 2648-2655, Weiler I.J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 5395-5400], ожиріння та гастро-езофагеального рефлюксу [Blackshaw L.A. et al., presentation at conference Neurogastroenterology & Motility, Madison, Wisconsin, 14 November 2001].

Міжнародні Патентні Публікації WO03/104206, GB2124227, WO03/050087 та WO03/013247 описують 3-феноксипроп-1-ініл та 3-піридиноксипроп-1-ініл, які володіють гербіцидними властивостями. US6166060 описує 4-(5-фенілпент-1-ініл)-1H-імідазол описаний як антагоніст H₃ гістаміну.

Міжнародні Патентні публікації WO99/02497, WO01/16121 та WO02/46166 описують гетероарилетинільні сполуки та їх використання як антагоністів метаботропного рецептора глутамату. Міжнародні Патентні Публікації WO2005/044265, WO2005/044266 та WO2005/044267 розкривають клас похідних 3-(піридин-2-іл)проп-2-інілу як корисних при показанні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Сполуки загальної формули I можуть продемонструвати потужну активність та селективність на рецепторі mGluR5. Сполуки за винаходом можуть продемонструвати переважні властивості в порівнянні із сполуками з рівня техніки. Покращення спостерігалося в одній або більше наступних характеристик сполук за винаходом: потужність на мішені, селективність на мішені, розчинність, біодоступність, проникнення в мозок та активність на поведінкових моделях психіатричних та неврологічних розладів.

Даний винахід стосується способу лікування або профілактики стану у ссавця, в тому числі людини, лікування або профілактика якого здійснюється або полегшується нейромодуляторною дією модуляторів mGluR5.

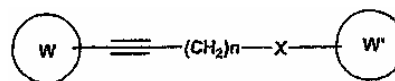
Фігура 1 показує, що репрезентативний Приклад 256 за винаходом значно послаблює загопування кульок у мишей при введенні дози 30мг/кг перорально.

Фігура 2 показує, що репрезентативний Приклад 255 за винаходом значно послаблює загопування кульок у мишей при введенні дози 50мг/кг перорально.

Фігура 3 показує, що репрезентативний Приклад 256 за винаходом при пероральному введенні дози 10мг/кг значно підвищує у щурів пиття, незважаючи на страх покарання (punished drinking).

Фігура 4 показує, що репрезентативний Приклад 130 за винаходом при пероральному введенні дози 30мг/кг значно підвищує у щурів пиття, незважаючи на страх покарання (punished drinking).

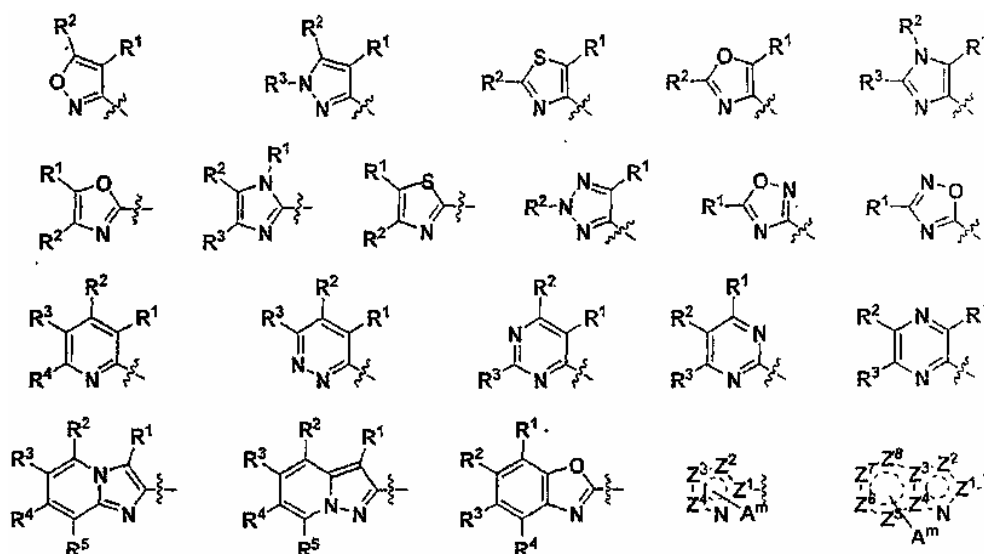
У відповідності до даного винаходу, наведені нові сполуки загальної формули I



I

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, що переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, не-

обов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

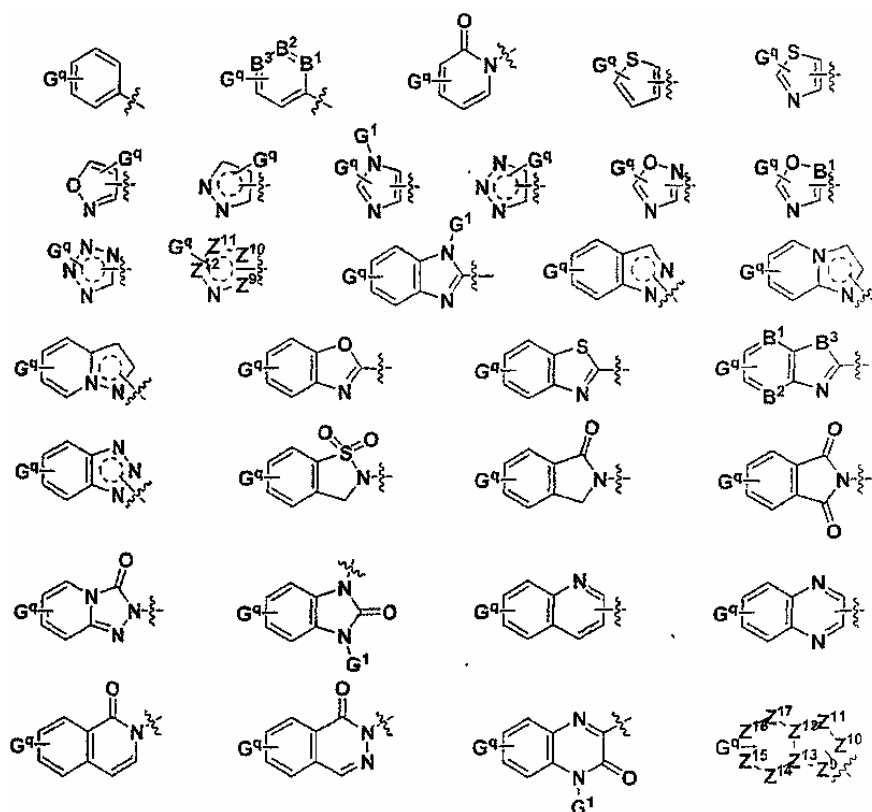
m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

n дорівнює цілому числу від 1 до 6;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

W' позначає 5- або 6-членне кільце, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, за умови, що W' являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, вибраний з групи формули:



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного водень галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-OR^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, що переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 -

C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, OC_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z^9 , Z^{10} , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп G^q ;

кожен з B^1 , B^2 та B^3 незалежно вибраний з C , $C=C$, $C=N$, S , O або N , що може бути додатково заміщений однією групою G^q ;

будь-який N може являти собою N -оксид;

за умови, що:

якщо X незалежно вибраний з NR^{15} , O , S або необов'язково заміщеного C_1 - C_6 -алкілу, n дорівнює 1, W являє собою необов'язково заміщений 2-піридиніл та R^{15} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил або арил, W' не може бути необов'язково заміщеним арилом,

якщо X являє собою O , n дорівнює 1 та W' являє собою необов'язково заміщений арил або ге-

тероарил, W не може бути необов'язково заміщеним 3-придазинілом або 2-піримідинілом;

якщо X являє собою CH_2 , n дорівнює 1 та W' являє собою арил, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілтіазол-2-ілом, 4-метилтіазол-2-ілом або бензо[d]оксазол-2-ілом, бензо[d]тіазол-2-ілом;

якщо X являє собою O, n дорівнює 1 та W являє собою необов'язково заміщений піридиніл, W не може бути необов'язково заміщеним 2-піридинілом;

якщо X являє собою CH_2 , n дорівнює 2 та W являє собою арил, W' не може бути 4-імідазолілом.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

Визначення термінів

Нижче наведено визначення різноманітних термінів, які використовуються в специфікації та формулі винаходу, щоб описати даний винахід

Для усунення сумнівів слід розуміти, що в даній специфікації " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " означає вуглецеву групу, що включає 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. " $\text{C}_0\text{-C}_6$ " означає вуглецеву групу, що включає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

В даній специфікації "C" означає атом вуглецю.

У випадку, де нижній індекс являє собою ціле число 0 (нуль), група, яку позначає індекс, відсутня, тобто присутній прямий зв'язок між групами.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "зв'язок" означає насичений зв'язок.

У наведеному вище визначенні термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл" включає алкільні групи як з нерозгалуженим, так і з розгалуженим ланцюгом і може являти собою такі групи як, наприклад: метил, етил, н-пропіл, і-пропіл н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, і-пентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, і-гексил, трет-гексил або подібні

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "алкеніл" включає алкенільні групи як з нерозгалуженим, так і з розгалуженим ланцюгом. Термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкеніл" означає алкенільні групи, які включають 2-6 атомів вуглецю та один або два подвійні зв'язки та можуть являти собою, не обмежуючись ними, вініл, аліл, 1-пропеніл, і-пропеніл, 1-бутеніл, і-бутеніл, кротил, пентеніл, і-пентеніл, гексеніл і т. п.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "алкініл" включає алкінільні групи як з нерозгалуженим, так і з розгалуженим ланцюгом. Термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкініл", який включає від 2 до 6 атомів вуглецю та один або два потрійних зв'язки та може являти собою, не обмежуючись ними, етиніл, пропаргіл, бутиніл, і-бутиніл, пентиніл, і-пентиніл, гексиніл і т. п.

Термін "арил" означає необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну систему вуглеводневих кілець, яка включає щонайменше одне ненасичене ароматичне кільце Приклади та додатні значення терміну "арил" являють собою феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, індил, інденіл і т. п.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "гало" або "галоген" може являти собою фтор, хлор, бром або йод.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, 5- або 6-членне кільце, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O, або S, включає ароматичні та гетероароматичні кільця, а також карбоциклічні та гетероциклічні кільця, які можуть бути насиченими або ненасиченими. Прикладами таких кілець можуть бути, не обмежуючись ними, фурил, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, тіазоліл, тієніл, імідазоліл, імідазолідиніл, триазоліл, морфолініл піперазиніл, піперидиніл, піперидоніл, піразолініл, піролідиніл, піролініл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, феніл, циклогексил, циклогексеніл, циклопентил і т. п.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, терміни "алкіларил", "алкілгетероарил" та "алкілциклоалкіл" посилаються на замісник, приєднаний через алкільну групу до арильної гетероарильної та циклоалкільної групи. Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіларил" включає арил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкільну групу, таку як бензильна група, 1-фенілетильна група, 2-фенілетильна група, 1-фенілпропільна група, 2-фенілпропільна група, 3-фенілпропільна група, 1-нафтилметильна, 2-нафтилметильна група або подібні. Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілгетероарил" включає гетероарил- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, де приклади гетероарилу є такими ж, як проліюстровані у визначенні вище, такі як 2-фурилметильна група, 3-фурилметильна група, 2-тієнілметильна група, 3-тієнілметильна група, 1-імідазолілетильна група, 2-імідазолілметильна група, 2-тіазолілметильна група, 2-піридилметильна група, 3-піридилметильна група, 1-хінолілметильна група або подібні.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "алкілгало" означає алкільну групу, як визначено вище, заміщену одним або більше атомами галогену. Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілгало" може включати, не обмежуючись ними: фторетил, дифторметил, трифторметил, фторетил, дифторетил, брометил і т. п. Термін " $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ -алкілгало" може включати, не обмежуючись ними, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, фторетокси т. п.

У специфікації, якщо не вказано інше, термін "гетероарил" означає необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну систему ненасичених, ароматичних кілець, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний незалежно з O, N або S з утворенням кільця, такого як фурил (фуранове кільце), бензофураніл (бензофуран), тієніл (тіофен), бензотіофеніл (бензотіофен), оксадіазоліл (оксадіазольне кільце), піроліл (пірольне кільце), імідазоліл (імідазольне кільце), піразоліл (піразольне кільце), тіазоліл (тіазольне кільце), ізотіазоліл (ізотіазольне кільце), триазоліл (триазольне кільце), тетразоліл (тетразольне кільце), піридил (піридинове кільце), піразиніл (піразинове кільце), піридазиніл (піридазинове кільце), індолил (індольне кільце), ізоіндолил (ізоіндольне кільце), бензоімідазоліл (бензоімідазольне кільце), пуринільна група (пуринове кільце), хіноліл (хінолінове кільце), фталазиніл (фталазинове кільце), нафтиридиніл (нафтиридинове кільце), хіноксалініл (хіноксалінове кільце),

цинноліл (циннолінове кільце), птеридиніл (птеридинове кільце), оксазоліл (оксазолінове кільце), ізоксазоліл (ізоксазолінове кільце), бензоксазоліл (бензоксазолінове кільце), бензотіазоліл (бензотіазолінове кільце), фуразаніл (фуразанове кільце), бензотриазоліл (бензотриазолінове кільце), імідазопіридиніл (імідазопіридинове кільце), піразолопіридиніл (піразолопіридинінове кільце) і т. п.

В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "гетероцикл" означає необов'язково заміщену, моноциклічну або біциклічну систему насичених, частково насичених або ненасичених кілець, що містить щонайменше один гетероатом незалежно вибраний з N, O або S.

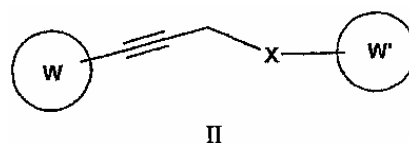
В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "циклоалкіл" означає необов'язково заміщені карбоцикли, що не містять гетероатомів, в тому числі моно- бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також системи з'єднаних кілець. Такі системи з'єднаних кілець можуть включати одне кільце, яке є частково або повністю ненасиченим, таким як бензолінове кільце, з утворенням системи з'єднаних кілець, такої як з'єднані з бензолом вуглецеві цикли. Циклоалкіл включає такі системи з'єднаних кілець, як системи спіроз'єднаних кілець. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, інданіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін і т. п. Термін "(C₃-C₇)циклоалкіл" може являти собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т. п.

"Сольват" означає комплекс з мінливою стехіометрією, утворений розчином (наприклад сполуки

формули I) та розчинником. Розчинник являє собою фармацевтично прийнятний розчинник, переважно воду; такий розчинник не може заважати біологічній активності розчину.

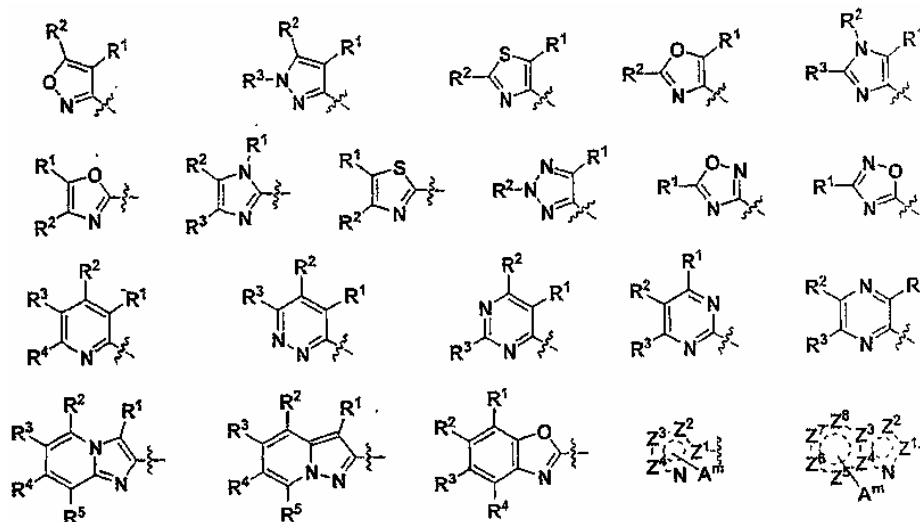
В даній специфікації, якщо не вказано інше, термін "необов'язково заміщений" означає радикали, які додатково містять один або більше замісників, що можуть являти собою, не обмежуючись ними, гідроксил, алкокси, меркапто, арил, гетероцикл, галоген, трифторметил, пентафторетил, ціано, ціаноетил, нітро, аміно, амід, амідин, карбоксил, карбоксамід, карбамат, естер, сульфоніл, сульфонамід і т. п.

Переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки формули II, наведеної нижче



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-

алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-

R^6 , $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-OR^6$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-R^6$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-OR^7$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^6R^7$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_1-C_6 -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

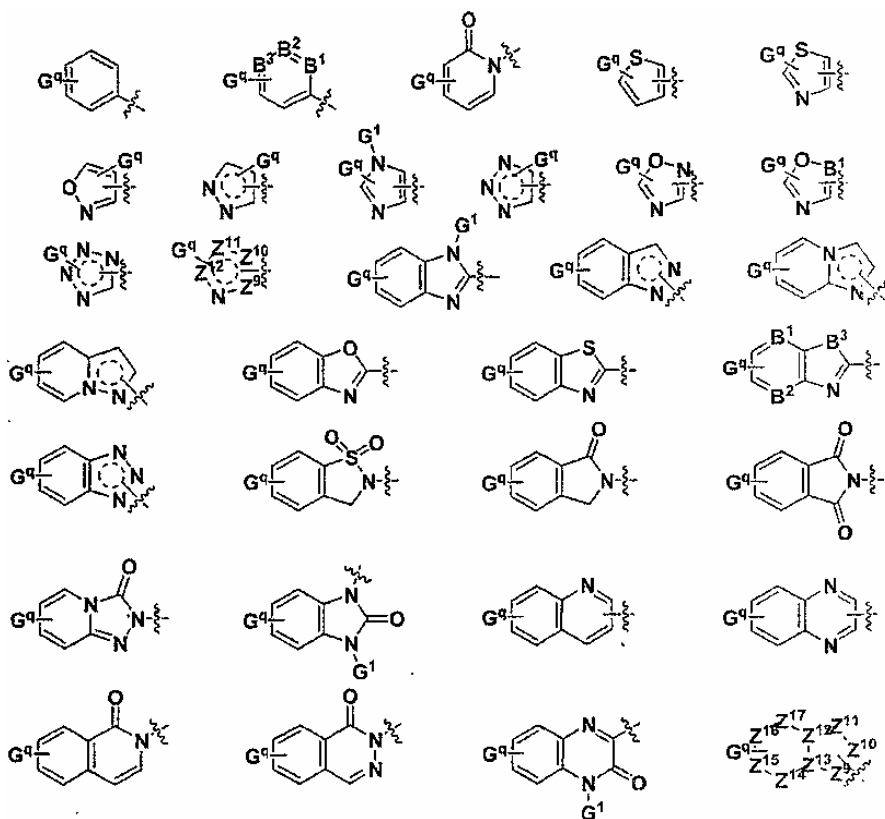
кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: $-C=$, $-C=C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m ;

т дорівнює цілому числу від 1 до 5;

Х вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_0-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкіл- O , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_0-C_6 -алкіл, $S-C_0-C_6$ -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало- O , C_3-C_6 -алкініл- O , C_3-C_6 -алкеніл- O , C_0-C_6 -алкіл- S , C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0-C_6 -алкіл- NR^9 , C_0-C_6 - $NR^9S(=O)_2$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-O$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-O$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-NR^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^9-C(=NR^{10})NR^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $(C=NR^9)NR^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-O-C_0-C_6$ -алкіл, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9-C_0-C_6$ -алкіл, C_0-C_6 -алкіл- $C(=NOR^9)$ або C_0-C_6 -алкіл- $O-N=CR^9$ замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

W' позначає 5- або 6-членне кільце, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з C, N, O та S, за умови, що W являє собою арил, гетероарил або гетероцикл, вибраний з групи формули:



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-$

C_6 -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл- OR^{12} , $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-

C₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹², С₃-С₆-алкініл-OR¹², С₃-С₆-алкеніл-OR¹², С₀-С₆-алкіл-С-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-С-R¹², С₀-С₆-алкіл-С(=O)-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-С(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-С(=O)₂-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-С(=O)₂-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-С(=O)₂NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²-С(=O)₂R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-С(=O)₂NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²-С(=O)₂R¹³, С₀-С₆-алкіл-С(=O)₂R¹³, С₀-С₆-алкіл-С(=O)NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²С(=O)-R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-С(=O)-OR¹², О-С₂-С₆-алкіл-С(=O)-OR¹², О-С₁-С₆-алкіл-С(=O)-OR¹², С₀-С₆-алкіл-С(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-С(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²-С(=O)-OR¹³, С₀-С₆-алкіл-О-С(=O)-NR¹²R¹³ або С₀-С₆-алкіл-NR¹²-С(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники не обов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце не обов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, не обов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

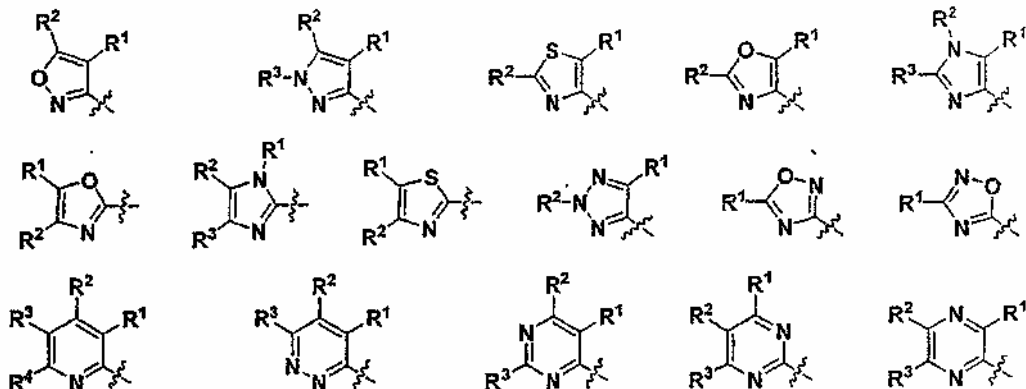
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, не обов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵, Z¹⁶ та Z¹⁷ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп G^q;

кожен з В¹, В² та В³ незалежно вибраний з групи, що складається з С, С=C, С=N, S, О або N, що може бути додатково заміщений однією групою G^q;

будь-який N може являти собою N-оксид;
за умови, що:



якщо Х незалежно вибраний з NR¹⁵, О, S або не обов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, W являє собою не обов'язково заміщений 2-піридиніл та R¹⁵ незалежно вибраний з наступного: водень, не обов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил або арил, W' не може бути не обов'язково заміщеним арилом;

якщо Х являє собою О та W' являє собою не обов'язково заміщений арил або гетероарил, W не може бути не обов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 2-піримідинілом;

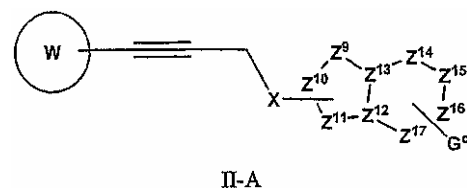
якщо Х являє собою СН₂ та W' являє собою арил, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілтiazол-2-ілом, 4-метилтіазол-2-ілом або бензо[d]оксазол-2-ілом, бензо[d]тіазол-2-ілом;

якщо Х являє собою О та W являє собою не обов'язково заміщений піридиніл, W' не може бути не обов'язково заміщеним 2-піридинілом;

якщо Х являє собою СН₂CH₂ та W' являє собою арил, W не може бути 4-імідазолілом.

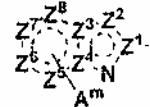
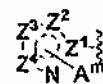
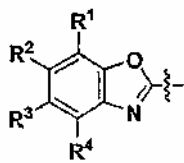
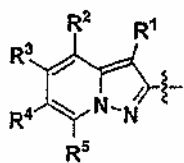
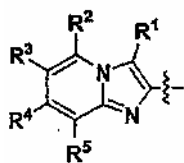
Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

Більш переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки формули II-A, наведеної нижче



або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце не обов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з С, N, О та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули.



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - S (=O)- R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O)- NR^6R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^6 - S (=O)- R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- OR^7 , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- NR^6R^7 або C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C (=O)- NR^6R^8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C-, -C=C-, -O-, -N-, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m ;

т дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -

алкіл- S (=O), C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - NR^9 - S (=O) $_2$, C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=O), C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O), C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- O , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O), C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=O)- O , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=O)- NR^10 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C (=NR 10) NR^{11} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=NR 10) NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C (=NOR 9) або C_0 - C_6 -алкіл- O -N=CR 9 замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з Z^9 , Z^{10} , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C-, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп G^q ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S (=O) $_2$ - R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S (=O) $_2$ - $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S (=O) $_2$ - R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC (=O)- R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C (=O)- R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- OR^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- O - C (=O)- $NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C (=O)- $NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл-

C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

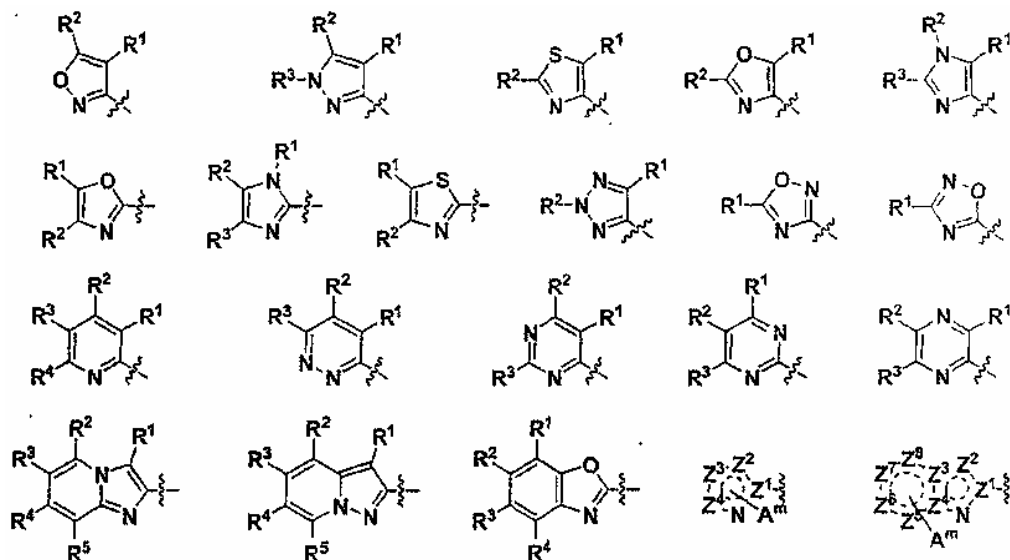
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

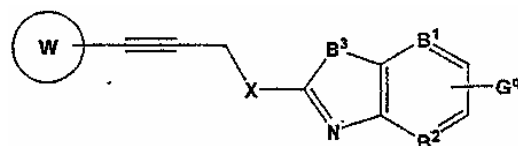
будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В одному аспекті сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A, де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-A1, наведеній нижче



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-



II-A1

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком,

причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:

OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -

C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m ;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - $NR^9S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=O)-NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9-C(=NR^{10})NR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $(C=NR^9)NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O-C_0$ - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9-C_0$ - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NOR^9)$ або C_0 - C_6 -алкіл- $O-N=CR^9$ замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з B^1 та B^2 незалежно вибраний з N або C, який може бути додатково заміщений групами G^q ;

B^3 вибраний незалежно з C, C=C, C=N, S, O або N, що може бути додатково заміщений групами G^q ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $S-R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, C_0 - C_6 -

алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-OR^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ замісники;

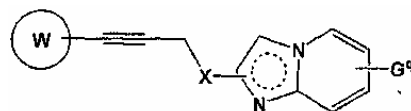
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного, водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил.

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В другому аспекті, сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-A2, наведеної нижче

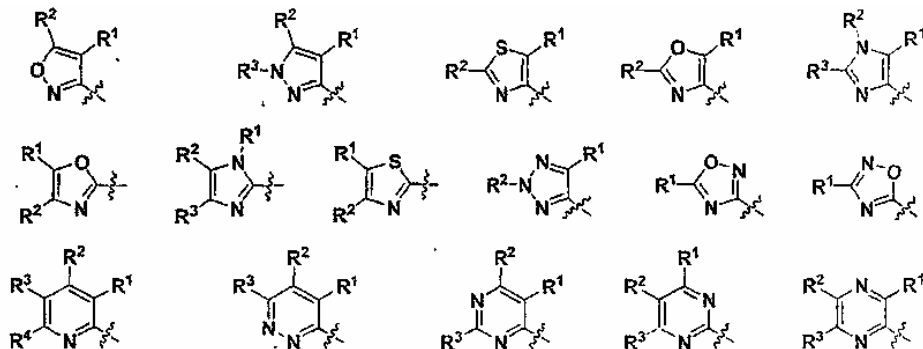


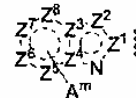
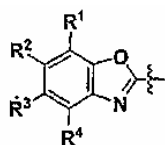
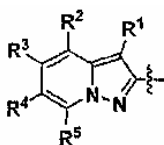
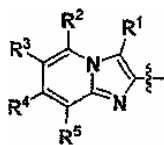
II-A2

або фармацевтичною прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком,

причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:





кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)$ - R^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - $(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - S - $(=O)_2$ - R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - NR^6R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- NR^6 - S - $(=O)_2$ - R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6C - $(=O)$ - R^7 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6C - $(=O)$ - R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- OC - $(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - OR^6 , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC - $(=O)$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - R^6 , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C - $(=O)$ - OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- O - C - $(=O)$ - NR^6R^7 або C_0 - C_6 -алкіл- NR^6 - C - $(=O)$ - NR^7R^8 замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m ;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -

алкіл- S - $(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , C_0 - C_6 - NR^9S - $(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9C - $(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- OC - $(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C - $(=O)$ - O , C_0 - C_6 -алкіл- O - C - $(=O)$ - NR^9 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C - $(=O)$ - NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 - C - $(=NR^{10})$ - NR^{11} , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=NR^9)$ - NR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=NOR^9)$ або C_0 - C_6 -алкіл- O - N - CR^9 замісники;

кожен з R^9 , R^{10} та R^{11} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{12} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{12} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{12} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)$ - R^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- S - $(=O)$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S - $(=O)_2$ - R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- S - $(=O)_2$ - $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - S - $(=O)_2$ - R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C$ - $(=O)$ - R^{13} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{12}C$ - $(=O)$ - R^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- OC - $(=O)$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - OR^{12} , O - C_2 - C_6 -алкіл- OC - $(=O)$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - OR^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - R^{12} , O - C_1 - C_6 -алкіл- C - $(=O)$ - R^{12} , C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C - $(=O)$ - OR^{13} , C_0 - C_6 -алкіл- O - C - $(=O)$ - $NR^{12}R^{13}$ або C_0 - C_6 -алкіл- NR^{12} - C - $(=O)$ - $NR^{13}R^{14}$ замісники;

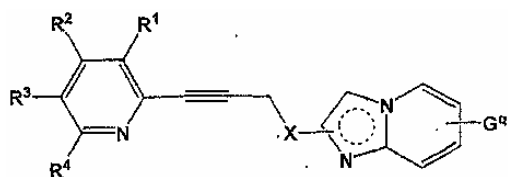
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного, водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

Будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В більш переважному аспекті Формули II-A2, сполуки за винаходом представлені Формулою II-A2-a



II-A2-a

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом такої сполуки, де:

кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^5 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^5 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^5 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^5 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^5 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^5$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^5$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^5$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^5$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^5$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)-NR^5R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-NR^5R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^5R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-NR^5-S(=O)_2R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^5R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)-NR^5-S(=O)_2R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^5R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^5R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^5$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^5$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^5$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5-C(=O)-OR^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^5R^6$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалільного, гетероциклоалільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^5 , R^6 та R^7 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл- O , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_0 - C_6 -алкіл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало- O , C_3 - C_6 -алкініл- O , C_3 - C_6 -алкеніл- O , C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^8 ,

C_0 - C_6 - $NR^8S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^8$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8-C(=O)-O$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^8$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8-C(=O)-NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8-C(=NR^9)NR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $(C=NR^8)NR^9$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=NOR^8)$ або C_0 - C_6 -алкіл- $O-N=CR^8$ замісники;

кожен з R^8 , R^9 та R^{10} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{11} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{11} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{11} , C_3 - C_6 -алкініл- OR^{11} , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^{11} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{11}R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{11}-S(=O)_2R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{11}-S(=O)_2R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{11}C(=O)R^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)OR^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)OR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{11}-C(=O)OR^{12}$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)NR^{11}R^{12}$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{11}-C(=O)NR^{12}R^{13}$ замісники;

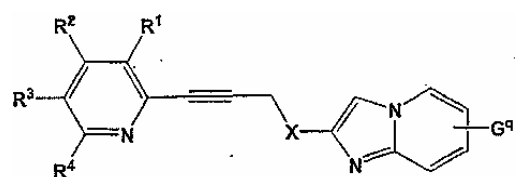
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{11} , R^{12} та R^{13} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В більш переважному аспекті Формули II-A2-a, сполуки за винаходом представлені формулою II-A2-a1



II-A2-a1

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом такої сполуки, де:

кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_0 - C_6 -алкіл- NR^5R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^5R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5-S(=O)_2R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^5R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^5$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^5$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^5 , R^6 та R^7 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- O , S - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^8$, C_0 - C_6 - $NR^8S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^8$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8C(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-O$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^8-C(=O)-NR^9$ замісники;

кожен з R^8 та R^9 незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^{10} , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^{10} , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^{10} , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{10}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2R^{10}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2R^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{10}R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{10}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{10}$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ замісники;

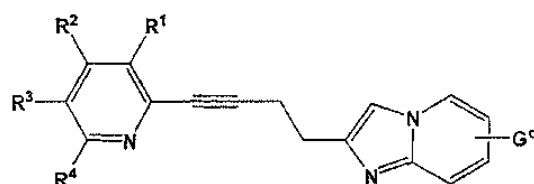
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В більш переважному аспекті, сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A2-a1, де лінкер є таким, як позначено у формулі II-A2-a2, наведеній нижче



II-A2-a2

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало або C_0 - C_6 -алкіл- NR^5R^6 замісники;

кожен з R^5 та R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

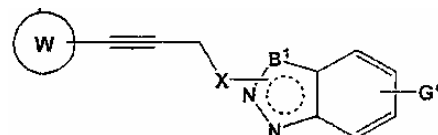
кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного, водень, галоген, CN, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_0 - C_6 -алкіларил, гетероарил або арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В третьому аспекті сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-A3, наведеній нижче

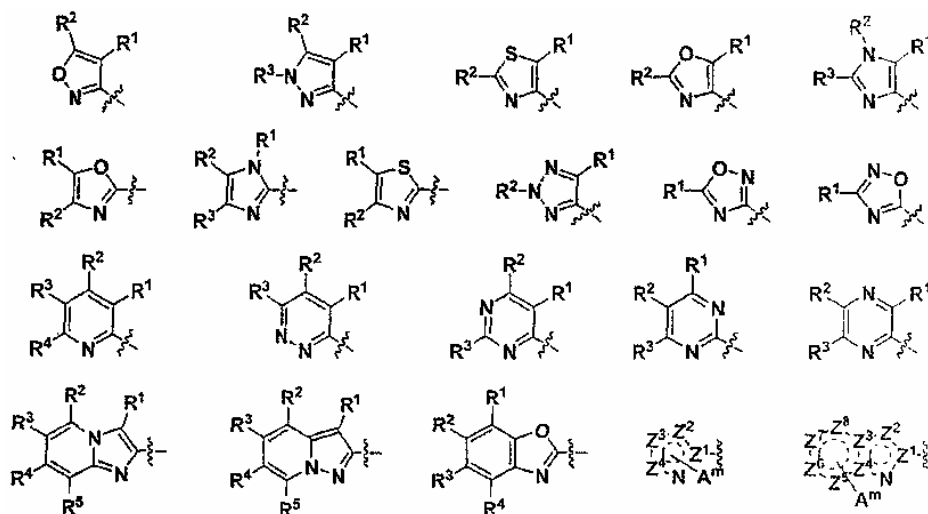


II-A3

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W

МУЛИ:



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_2 - C_6 -алкіл-OR¹², O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, Co - C_6 -алкіл-OR¹², C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало, OR¹², C_3 - C_6 -алкініл-OR¹², C_3 - C_6 -алкеніл-OR¹², Co - C_6 -алкіл-S-R¹², O - C_2 - C_6 -алкіл-S-R¹², Co - C_6 -алкіл-

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, не-
об'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -
алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -

$S(=O)-R^{12}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $S(=O)-R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2-R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{12}R^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2NR^{12}R^{13}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{12}-S(=O)_2R^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{12}R^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{12}C(=O)-R^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $OC(=O)-R^{12}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-OR^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-R^{12}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-OR^{13}$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^{12}-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

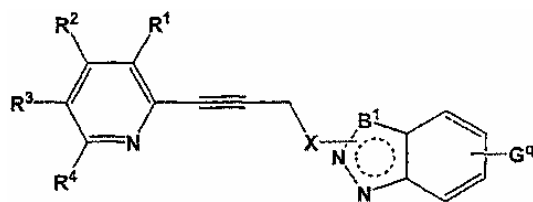
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В більш переважному аспекті Формули II-A3 сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A3-a



II-A3-a

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом такої сполуки, де:

кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл- OR^5 , $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл- OR^5 , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -

алкілгало- OR^5 , C_3-C_6 -алкініл- OR^5 , C_3-C_6 -алкеніл- OR^5 , C_0-C_6 -алкіл- $S-R^5$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $S-R^5$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)-R^5$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $S(=O)-R^5$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^5$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2-R^5$, C_0-C_6 -алкіл- NR^5R^6 , $O-C_2-C_6$ -алкіл- NR^5R^6 , C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^5R^6$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^5-S(=O)_2R^6$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2NR^5R^6$, $O-C_0-C_6$ -алкіл- $NR^5-S(=O)_2R^6$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^5R^6$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-NR^5R^6$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$, C_0-C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^5$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^5$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $OC(=O)-R^5$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-OR^5$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-R^5$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^5-C(=O)-OR^6$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^5R^6$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_1-C_6 -алкіларил, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^5 , R^6 та R^7 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_0-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, C_0-C_6 -алкіл- O , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_0-C_6 -алкіл, $S-C_0-C_6$ -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало- O , C_3-C_6 -алкініл- O , C_3-C_6 -алкеніл- O , C_0-C_6 -алкіл- S , C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, C_0-C_6 -алкіл- NR^8 , C_0-C_6 - $NR^8S(=O)_2$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^8$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^8C(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $OC(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-O$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^8-C(=O)-O$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^8$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^8-C(=O)-NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^8-C(=NR^9)NR^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $(C=NR^8)NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-O-C_0-C_6$ -алкіл, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^8-C_0-C_6$ -алкіл, C_0-C_6 -алкіл- $C(=NOR^8)$ або C_0-C_6 -алкіл- $O-N=CR^8$ замісники;

кожен з R^8 , R^9 та R^{10} незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

B^1 представляє собою C або N, що може бути додатково заміщений групами G^4 ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл- OR^{11} $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл,

О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹¹, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹¹, С₃-С₆-алкініл-OR¹¹, С₃-С₆-алкеніл-OR¹¹, С₀-С₆-алкіл-S-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹-S(=O)₂R¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², О-С₂-С₆-алкіл-NR¹¹C(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹¹, О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹¹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R¹¹, С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-OR¹², С₀-С₆-алкіл-О-С(=O)-NR¹¹R¹² або С₀-С₆-алкіл-NR¹¹-C(=O)-NR¹²R¹³ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

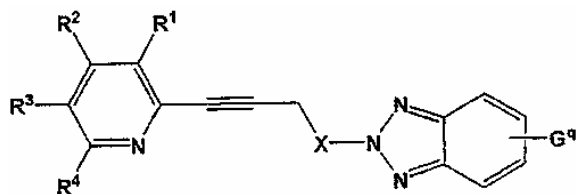
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹¹, R¹² та R¹³ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В більш переважному аспекті Формули II-A3-a, сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A3-a1 нижче



II-A3-a1

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом такої сполуки, де:

кожен з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, галоген, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-

алкілгало, С₀-С₆-алкіл-OR⁵, С₀-С₆-алкіл-NR⁵R⁶, С₀-С₆-алкіл-NR⁵C(=O)-R⁶ або С₀-С₆-алкіл-NR⁵S(=O)₂-R⁶ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

кожен з R⁵ та R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл та С₁-С₆-алкілгало;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₂-С₆-алкіл-OR⁷, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR⁷, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR⁷, С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R⁷, О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R⁷, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R⁷, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R⁷, С₀-С₆-алкіл-NR⁷R⁸, О-С₂-С₆-алкіл-NR⁷R⁸, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR⁷R⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁷-S(=O)₂R⁸, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂NR⁷R⁸, О-С₂-С₆-алкіл-NR⁷-S(=O)₂R⁸, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁷R⁸, С₀-С₆-алкіл-NR⁷C(=O)-R⁸, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁷R⁸, О-С₂-С₆-алкіл-NR⁷C(=O)-R⁸, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R⁷, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R⁷ або С₀-С₆-алкіл-NR⁷-C(=O)-NR⁸R⁹ замісники;

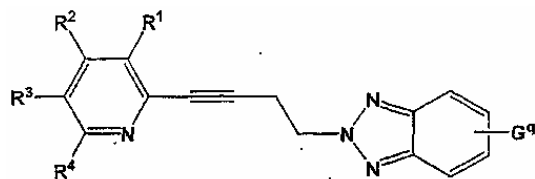
q являє собою ціле число від 1 до 4;

кожен з R⁷, R⁸ та R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В другому аспекті, сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A3-a1, де лінкер є таким, як позначено у формулі II-A3-a2, наведений нижче



II-A3-a2

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом такої сполуки, де

кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_0 - C_6 -алкіл- OR^5 , C_0 - C_6 -алкіл- NR^5R^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-P^6$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^5S(=O)_2R^6$ замісники;

кожен з R^5 та R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гетероарил, арил;

кожна з груп G^9 незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, нітро, CN, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_0 - C_6 -алкіл, O - C_0 - C_6 -алкіларил, гетероарил, арил або C_0 - C_6 -алкіл- NR^7R^8 замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 4;

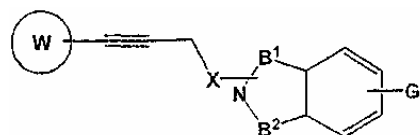
кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'яз-

ково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

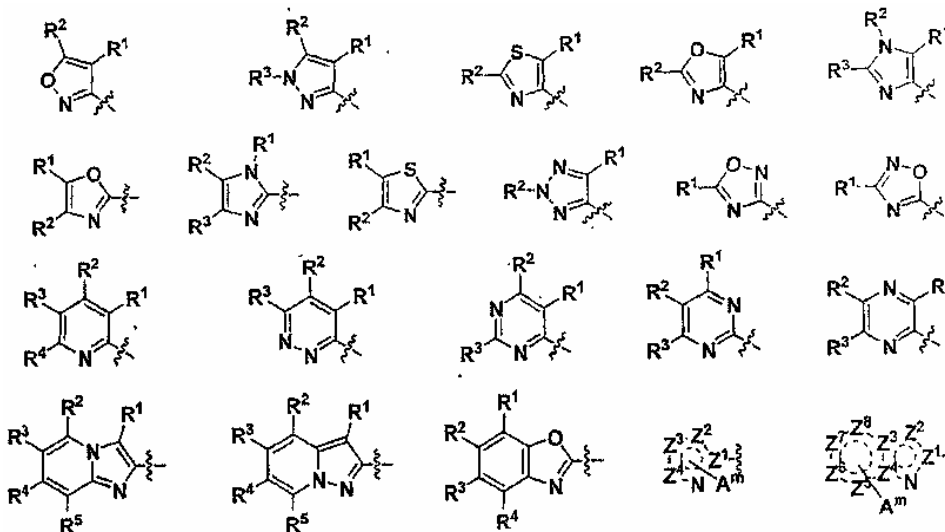
В четвертому аспекті сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-A, де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-A4, наведеній нижче



II-A4

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^5 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл-

$S(=O)_2-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-OR^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^6R^7$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного

кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C≡, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з B¹ та B² незалежно вибраний з -C=C-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -C=N- або -C-, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-

S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

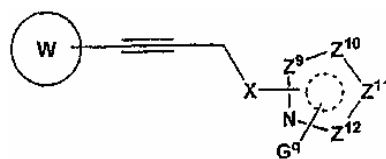
q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного. водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

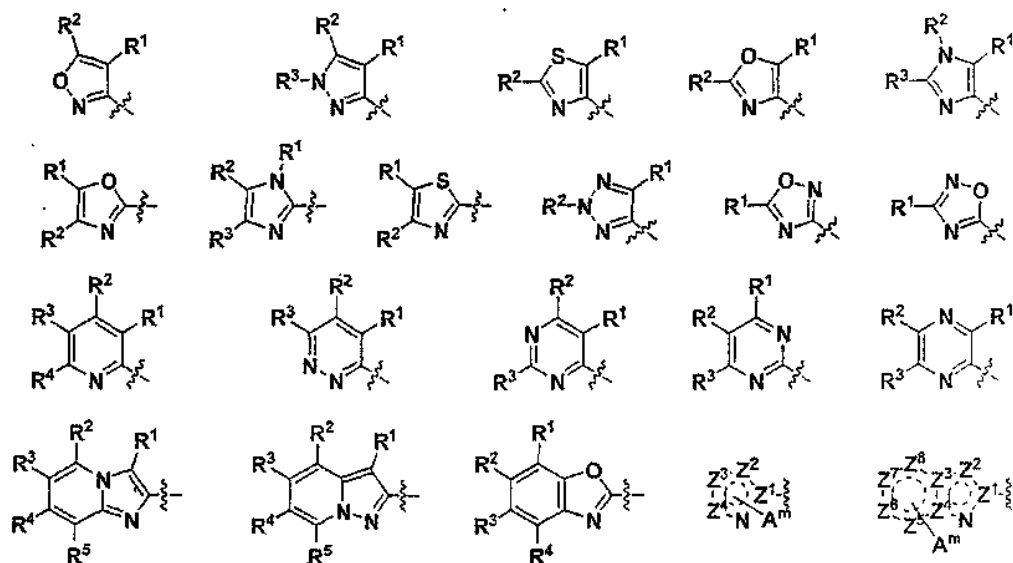
Особливо переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки Формули II-B



II-B

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати вказаних сполук, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-

алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-, алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

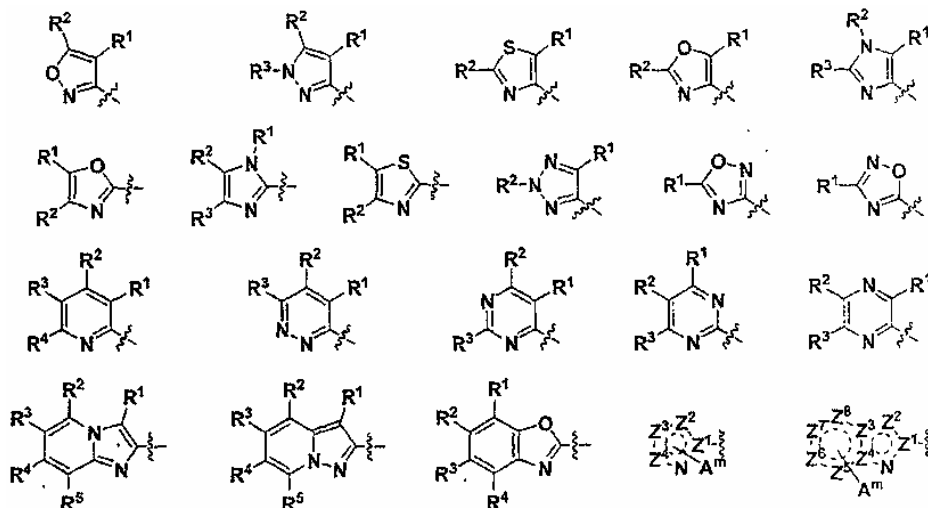
кожен з Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ та Z¹² незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який додатково може бути заміщений від 1 до 4 груп G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-

C₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалільного, гетероциклоалільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 4;



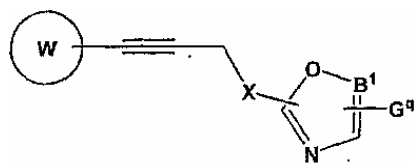
кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶,

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В одному аспекті сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-B де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-B1, наведеній нижче



II-B1

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:

C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-

OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₀-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₀-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

B¹ представляє собою C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR¹², C₃-C₆-алкініл-OR¹², C₃-C₆-алкеніл-

OR¹², C₀-C₆-алкіл-S-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, C₀-C₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, C₀-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, O-C₂-C₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR¹², C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R¹², C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR¹²R¹³ або C₀-C₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-NR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

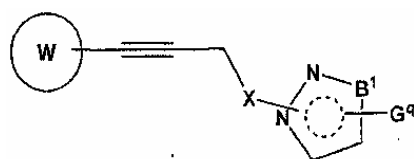
q являє собою ціле число від 1 до 2;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

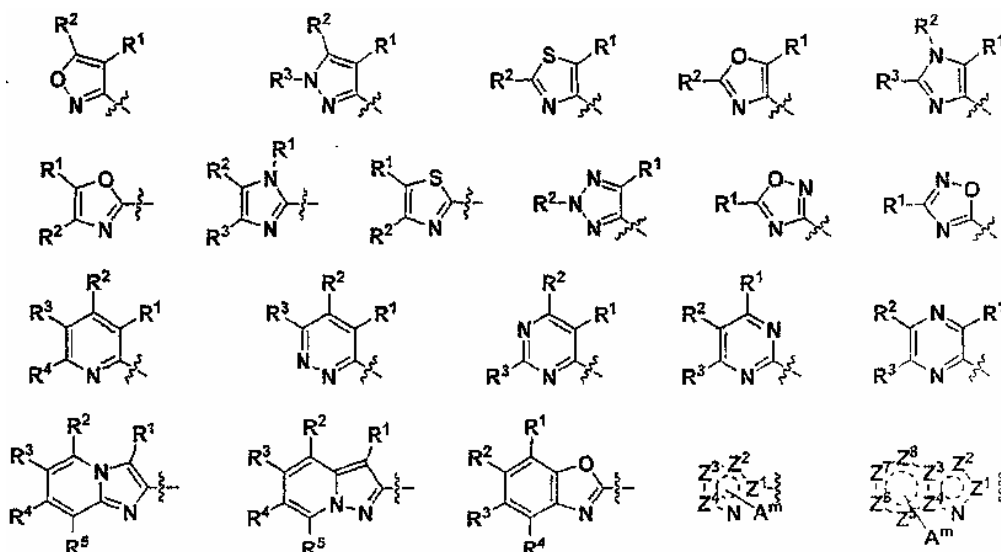
В другому аспекті, сполуки за даним винаходом представлені Формулою II-B де система гетероциклічних кілець є такою, як позначено у формулі II-B2, наведеній нижче



II-B2

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR⁶, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR⁶, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-OR⁶, C₃-C₆-алкініл-OR⁶, C₃-C₆-алкеніл-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-S-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, O-C₂-C₆-алкіл-S(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-S(=O)₂R⁷, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁶R⁷, O-C₂-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-R⁷, C₀-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, O-C₂-C₆-алкіл-OC(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-OR⁶, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, O-C₁-C₆-алкіл-C(=O)-R⁶, C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-OR⁷, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁶R⁷ або C₀-C₆-алкіл-NR⁶-C(=O)-NR⁶R⁷ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкіларил, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-

алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C=, -C=C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

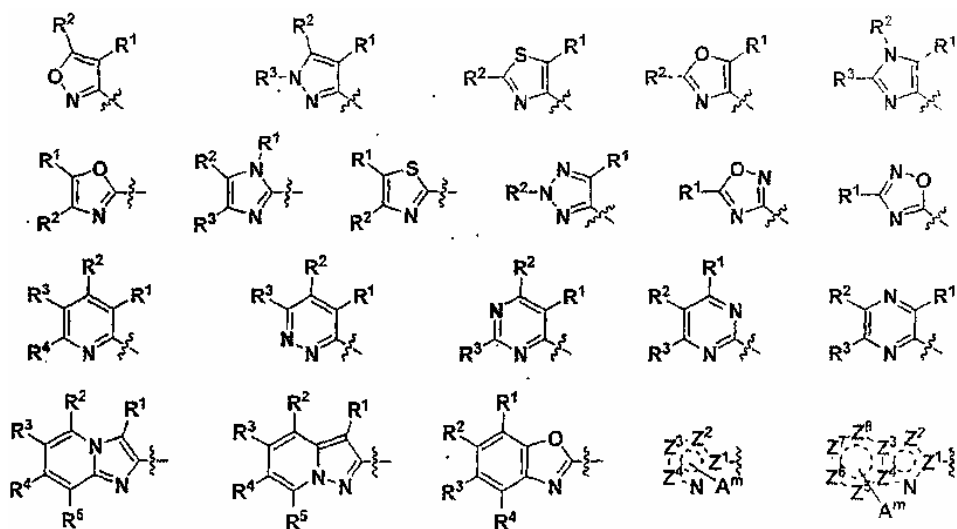
X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-O, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₀-C₆-алкіл, S-C₀-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало-O, C₃-C₆-алкініл-O, C₃-C₆-алкеніл-O, C₀-C₆-алкіл-S, C₀-C₆-алкіл-S(=O), C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-NR⁹, C₀-C₆-NR⁹S(=O)₂, C₀-C₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹C(=O), C₀-C₆-алкіл-OC(=O), C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-C(=O), C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, C₀-C₆-алкіл-O-C(=O)-NR⁹, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, C₀-C₆-алкіл-C(=NR⁹)NR¹⁰, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-O-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-C₀-C₆-алкіл, C₀-C₆-алкіл-C(=NOR⁹) або C₀-C₆-алкіл-O-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

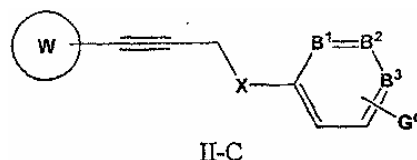
V¹ представляє собою C або N, що може бути додатково заміщений однією групою G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкілгало, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкеніл, O-C₁-C₆-алкіл, O-C₁-C₆-алкілгало, O-C₃-C₆-алкініл, O-C₃-C₆-алкеніл, O-C₂-C₆-алкіл-OR¹², O-C₃-C₇-циклоалкіл, O-C₁-C₆-алкіл-гетероарил, O-C₁-C₆-алкіларил, C₀-C₆-алкіл-OR¹², C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкіл, O-гетероарил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл-гетероарил, арил, O-арил, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгало-

q являє собою ціле число від 1 до 3:



Додаткові переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки Формули II-C



W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W являє собою гетероарил, вибраний з групи форми:

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з

утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне, кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

кожен з R⁶, R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ та Z⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -С=, -С-С-, -О-, -N=, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₀-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, С₀-С₆-алкіл-О, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₀-С₆-алкіл, S-С₀-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало-О, С₃-С₆-алкініл-О, С₃-С₆-алкеніл-О, С₀-С₆-алкіл-S, С₀-С₆-алкіл-S(=O), С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-NR⁹, С₀-С₆-NR⁹S(=O)₂, С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂NR⁹, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁹, С₀-С₆-алкіл-NR⁹C(=O), С₀-С₆-алкіл-OC(=O), С₀-С₆-алкіл-C(=O)-O, С₀-С₆-алкіл-C(=O), С₀-С₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-O, С₀-С₆-алкіл-О-C(=O)-NR⁹, С₀-С₆-алкіл-NR⁹-C(=O)-NR¹⁰, С₀-С₆-алкіл-NR⁹-C(=NR¹⁰)NR¹¹, С₀-С₆-алкіл-(C=NR⁹)NR¹⁰, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-O-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=O)-NR⁹-С₀-С₆-алкіл, С₀-С₆-алкіл-C(=NOR⁹) або С₀-С₆-алкіл-О-N=CR⁹ замісники;

кожен з R⁹, R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, гетероцикл;

кожен з В¹, В² та В³ незалежно вибраний з С або N, що може бути додатково заміщений групами G^q;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₀-С₆-алкіл-OR¹², С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгало-OR¹², С₃-С₆-алкініл-OR¹², С₃-С₆-алкеніл-OR¹², С₀-С₆-алкіл-S-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-S-R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)-R¹², О-С₂-С₆-алкіл-S(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-

S(=O)₂NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-S(=O)₂NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²-S(=O)₂R¹³, С₀-С₆-алкіл-C(=O)NR¹²R¹³, С₀-С₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-NR¹²R¹³, О-С₂-С₆-алкіл-NR¹²C(=O)-R¹³, С₀-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹², О-С₂-С₆-алкіл-OC(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-OR¹², С₀-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², О-С₁-С₆-алкіл-C(=O)-R¹², С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³, С₀-С₆-алкіл-О-C(=O)-NR¹²R¹³ або С₀-С₆-алкіл-NR¹²-C(=O)-OR¹³R¹⁴ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, О-С₁-С₆-алкіл, О-С₁-С₆-алкілгало, О-С₃-С₆-алкініл, О-С₃-С₆-алкеніл, О-С₃-С₇-циклоалкіл, О-С₁-С₆-алкіл-гетероарил, О-С₁-С₆-алкіларил, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, О-гетероарил, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил, О-арил;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R¹², R¹³ та R¹⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид;

за умови:

якщо X незалежно вибраний з NR¹⁵, O, S або необов'язково заміщеного С₁-С₆-алкілу, G^q та q є такими як визначено вище, W являє собою необов'язково заміщений 2-піридиніл та R¹⁵ незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкілгало, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-алкеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₆-алкіл, гетероарил, С₁-С₆-алкіл-гетероарил або арил, то В₁, В₂ та В₃ не можуть бути С;

якщо X являє собою O, кожен з В¹, В² та В³ незалежно вибраний з С або N, G^q та q є такими як визначено вище, W не може бути необов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 4-піримідинілом;

якщо X являє собою CH₂, а В¹, В² та В³ являють собою С та G^q і q є такими як визначено вище, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілтiazол-2-ілом, 4-метилтiazол-2-ілом, бензо[d]оксазол-2-ілом або бензо[d]tiazол-2-ілом;

якщо X являє собою O, W являє собою необов'язково заміщений піридиніл та G⁴ і q є такими як визначено вище, то В¹, В² або В³ не можуть бути N;

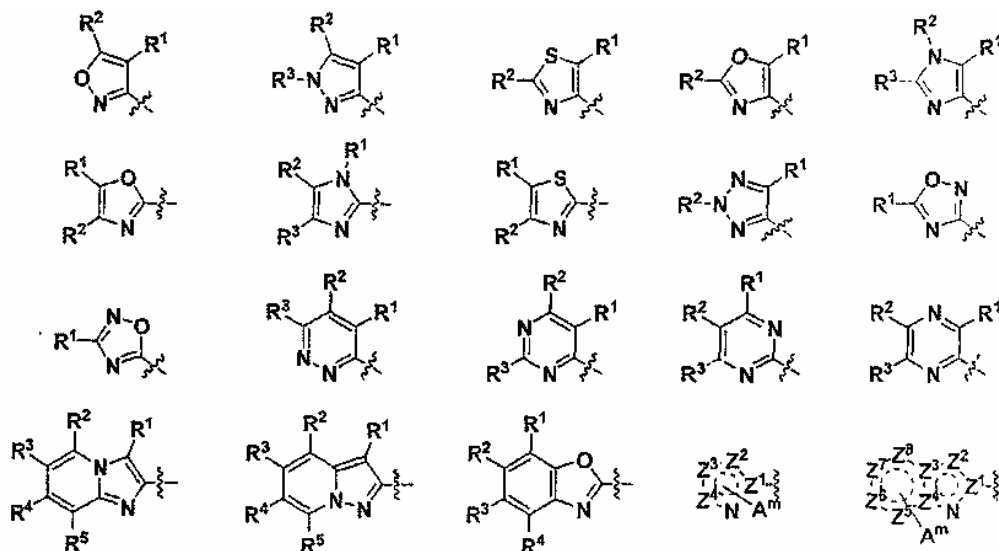
якщо X являє собою CH₂CH₂, В¹, В² та В³ є С та G^q і q є такими як визначено вище, то W не може бути 4-імідазолілом.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

$S(=O)_2R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{10}$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{10}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{10}$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{10}$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}-C(=O)-OR^{11}$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^{10}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;



кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та A^m незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_2 - C_6 -алкіл- OR^6 , O - C_3 - C_7 -циклоалкіл O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_0 - C_6 -алкіл- OR^6 , C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкілгало- OR^6 , C_3 - C_6 -алкініл- OR^6 , C_3 - C_6 -алкеніл- OR^6 , C_0 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $S(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , O - C_2 - C_6 -алкіл- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^6R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $NR^6-S(=O)_2R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^6R^7$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $NR^6C(=O)-R^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, O - C_2 - C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, O - C_1 - C_6 -алкіл- $C(=O)-R^6$, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-OR^7$, C_0 - C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^6R^7$ або C_0 - C_6 -алкіл- $NR^6-C(=O)-NR^7R^8$ замісники;

де два замісники необов'язково поєднані з атомами, які переривають вуглецевий ланцюг, з утворенням біциклічного арильного, циклоалкільного,

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

В другому більш переважному аспекті формули II-C або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, де:

W являє собою 5-, 6-членне гетероциклічне кільце, що містить N, суміжний з етинільним зв'язком, причому кільце необов'язково може бути з'єднане з 5- або 6-членним кільцем, що містить один або більше атомів, незалежно вибраних з групи, що складається з C, N, O та S; за умови, що W не може бути піридином і W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:

ного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, O - C_1 - C_6 -алкіл, O - C_1 - C_6 -алкілгало, O - C_3 - C_6 -алкініл, O - C_3 - C_6 -алкеніл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл, O - C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, O - C_1 - C_6 -алкіларил, C_1 - C_6 -алкіларил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O - C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил;

кожен з R^6 , R^7 та R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгало, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 та Z^8 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: -C-, -C=C-, -O-, -N-, -N- або -S-, який може додатково бути заміщений від 1 до 5 груп A^m ;

m дорівнює цілому числу від 1 до 5;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкініл, O - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- O , O - C_3 - C_6 -алкініл, S - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- S , C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)$, C_0 - C_6 -алкіл- $S(=O)_2$, $S(=O)_2$ - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- NR^9 , NR^9 - C_0 - C_6 -алкіл, C_0 - C_6 -алкіл- $NR^9S(=O)_2$, C_0 - C_6 -алкіл-

$S(=O)_2NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^9C(=O)$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-O-C_0-C_6$ -алкіл, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-NR^9-C_0-C_6$ -алкіл, $C(=O)-C_0-C_6$ -алкіл або C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)$ замісники;

R^9 вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

кожен з B^1 , B^2 та B^3 незалежно вибраний з C або N, що може бути додатково заміщений групами G^q ;

кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, CN, OH, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, $O-C_1-C_6$ -алкіл, $O-C_1-C_6$ -алкілгало, $O-C_3-C_6$ -алкініл, $O-C_3-C_6$ -алкеніл, $O-C_2-C_6$ -алкіл- OR^{10} , $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл, $O-C_1-C_6$ -алкіл-гетероарил, $O-C_1-C_6$ -алкіларил, C_0-C_6 -алкіл- OR^{10} , C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, $O-C_3-C_7$ -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, O -гетероарил, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил, O -арил, C_1-C_6 -алкіларил, C_1-C_6 -алкілгало- OR^{10} , C_3-C_6 -алкініл- OR^{10} , C_3-C_6 -алкеніл- OR^{10} , C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)-R^{10}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $S(=O)-R^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2R^{10}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2R^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{10}R^{11}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{10}R^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{10}-S(=O)_2R^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $NR^{10}C(=O)-R^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $OC(=O)-R^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-OR^{10}$, $O-C_2-C_6$ -алкіл- $OC(=O)-R^{10}$,

$O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-OR^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $C(=O)-R^{10}$, $O-C_1-C_6$ -алкіл- $C(=O)-R^{10}$, C_0-C_6 -алкіл- $NR^{10}-C(=O)-OR^{11}$, C_0-C_6 -алкіл- $O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^{10}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери. за умови:

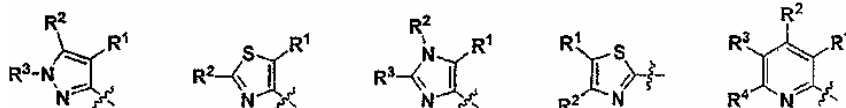
якщо X являє собою O, кожен з B^1 , B^2 та B^3 незалежно вибраний з C або N, G^q і q є такими як визначено вище, то W не може бути необов'язково заміщеним 3-піридазинілом або 4-піримідинілом;

якщо X являє собою CH_2 , B^1 , B^2 та B^3 являють собою C та G^q і q є такими як визначено вище, W не може бути 2-фенілоксазол-4-ілом, 4-фенілоксазол-2-ілом, 4-(3-(бензилокси)пропіл)-оксазол-2-ілом, 4-фенілтiazол-2-ілом, 4-метилтiazол-2-ілом, бензо[d]оксазол-2-ілом або бензо[d]tiazол-2-ілом;

якщо X являє собою CH_2CH_2 , B^1 , B^2 та B^3 являють собою C та G^q і q є такими як визначено вище, то W не може бути 4-імідазолілом.

В більш переважному аспекті формули II або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват такої сполуки, де

W являє собою гетероарил, вибраний з групи формули:



кожен з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, галоген, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, арил, C_0-C_6 -алкіл- OR^5 , C_0-C_6 -алкіл- NR^5R^6 , C_0-C_6 -алкіл- $NR^5C(=O)-R^6$ або C_0-C_6 -алкіл- $NR^5S(=O)_2R^6$ замісники;

кожен з R^5 та R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_6 -алкіл, гетероарил, C_1-C_6 -алкіл-гетероарил, арил;

X вибраний з наступного: необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл або C_1-C_6 -алкілгало;

W' вибраний з:



кожна з груп G^q незалежно вибрана з групи, що складається з наступного: водень, галоген, нітро, необов'язково заміщені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало, C_0-C_6 -алкіл- OR^7 , $O-C_0-C_6$ -алкіларил, гетероарил, арил, C_0-C_6 -алкіл- NR^7R^8 або C_0-C_6 -алкіл- $NR^7-S(=O)_2R^8$ замісники;

q являє собою ціле число від 1 до 5;

кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з наступного: водень, необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкілгало;

будь-який N може являти собою N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але також окремі енантіомери.

Особливо переважними є наступні сполуки:

- 2-Метил-(4-(4-феніл)бут-1-ініл)тiazол
- 2-(4-(3-(2-Етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин
- 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)ізоіндолін-1,3-дион
- 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)фалазин-1(2H)-он
- 2-(4-Фенілбут-1-ініл)хінолін
- 2-(4-Фенілбут-1-ініл)піримідин
- 2-(4-Фенілбут-1-ініл)бензо[d]оксазол
- 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол
- 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолгідрохлорид
- 2-(4-(3-(4-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин
- 2-(4-(3-Феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин
- 2-Метил-4-(4-фенілбут-1-ініл)-1H-імідазол

N-Метил-N-феніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 N-(4-Фторфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 2-(4-(2-Фенілтiazол-4-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-о-Толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-Бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Метилбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(4-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(4-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-Ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-Бутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 5-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 6-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(5-Феніл-2Н-тетразол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 N-(4-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 6-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 5-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(6-(4-Фторфеніл)гекса-1,5-дииніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(4-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-м-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-п-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(4-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,6-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

2-(4-(3-(2-Трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(Нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(Нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,3-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,5-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,5-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,6-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,3-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2,4-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-Хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(5-Фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(5-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(2-(Трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 6-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(5-Фенілоксазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(3-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-4-ол
 2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-Метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазоло[5,4-b]піридин
 7-Хлор-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазоло[4,5-b]піридин
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрил
 7-Хлор-5-фтор-2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-(Трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 5-Фтор-7-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(2-Хлорпіримідин-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-Хлор-4-(4-фенілбут-1-иніл)піримідин
 4-Бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-Феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

5,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил
 7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 7-Фтор-4-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(Піримідин-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 N-(3-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 7-Хлор-4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 4,7-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 5-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 N-(2-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 1-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-індазол
 2-(4-(5-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-Фенілізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(4-(6-Метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(4-(6-Хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(4-(6-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін
 2-(4-(4-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-індазол
 1-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-індазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін
 2-(4-(6-Метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(4-о-Толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(Фторметил)-6-(4-(4-о-толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін
 6,7-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін
 4-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 4-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 7-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол
 2-(4-(3-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(3-(4-Фторфеніл)ізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(5-(4-Фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(1-Фтор-4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін
 2-(4-(3-Метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(5-Метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-3-метилхіноксалін
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізохінолін-1(2Н)-он
 2,6-Диметокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2,6-Дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фторфеніл)пент-4-инамід
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он
 N-(2-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 N-(3-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 N-(4-Фтор-2-метил-феніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 2,6-Дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід
 2-Хлор-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід
 5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инамід
 5-(4-Фтор-феніл)-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1Н-піридин-2-он
 2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-5-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-5-метил-4Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(4-(2-Хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 1-(4-(4-(2-Хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол
 7-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол
 7-Хлор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол
 1-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 1-Фенетил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 1-Бензил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 5-Фтор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол
 1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)піридин-2(1Н)-он
 3-Нетокси-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 3-Фтор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 N-Метил-2-феніл-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ацетамід
 N-Метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2-(трифторметил)бензамід
 4-Фтор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2-Хлор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 3-Хлор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 4-Фтор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід
 2-Хлор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід
 2-Хлор-Н-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід
 2-Хлор-Н-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензолсульфонамід
 2,6-Дихлор-Н-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід
 N-Метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 N,2-Диметил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2-Фтор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 N,4-Диметил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 N,3-Диметил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2-Метокси-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

2,3-Дифтор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 2,6-Дихлор-Н-метил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід
 N-3,5-Триметил-Н-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоксазол-4-сульфонамід
 N-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол-2-амін
 1-Метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2(3Н)-он
 (3-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(2-Метил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 2-(4-(1,2-Диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол
 4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл-2-хлорбензоат
 4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл-3-хлорбензоат
 3-Хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат
 3-Хлорфеніл 5-(3-фторпіридин-2-іл)пент-4-иноат
 2-Хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат
 2-Хлорфеніл 5-(2-метилтіазол-4-іл)пент-4-иноат
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол
 2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)ізоіндолін-1,3-дион
 2-(6-Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)фалазин-1(2Н)-он
 1-Метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2(3Н)-он
 N-(4-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 N-(3-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 N-(2,4-Дифторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 8-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 5-Феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)імідазо[1,2-а]піридин
 6-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид
 2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 1-(5-Піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 1-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 5-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид
 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тіазол
 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид
 4,5-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]тіазол
 4,5-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид
 2-(4-(6-(Дифторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4,5-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-Метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(3-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 5-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 5,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 5,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4-Хлор-2-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 6-(4-(4,6-Дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-амін
 2-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-6-метилпіридин-3-амін
 4-Нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-амін
 4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-метилпіридин-2-амін
 N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)ацетамід
 6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-етилпіридин-2-амін
 N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)метилсульфонамід
 N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)формамід

4-Хлор-2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 4,5-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-Хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(6-(1-Фторетил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(4,5-Диметилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он
 2-(4-(4-Метилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
 8-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 8-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридин
 6-Фтор-2-(4-(2-(фторметил)тіазол-4-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 8-Бром-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 8-(Бензилокси)-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-8-феніл-імідазо[1,2-а]піридин
 6,8-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин
 6,8-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридин
 Даний винахід стосується фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин.
 Даний винахід стосується способу лікування або профілактики стану у свавця, в тому числі людини, лікування або профілактика якого здійснюється або полегшується нейромодуляторним впливом антагоністів mGluR5.
 Даний винахід стосується способу, корисного для лікування або профілактики розладів периферичної і центральної нервової системи, вибраних з групи, що складається з наступного: звикання або залежність до субстанцій, тривожні розлади, депресія, розладу настрою, психіатричне захворювання, такі як психоз, запальний або невропатичний біль, синдром затримки психічного розвитку, що визначається на генному рівні, аутизм, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мігрень, ішемія, наркоманія та зловживання.
 Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які забезпечують від приблизно 0,01 до 1000мг активного інгредієнта на одиницю дози. Композиції можуть вводитися будь-яким придатним способом. Наприклад, перорально в формі капсул, і т. п., парентерально в формі розчинів для ін'єкцій, місцево в формі мазей або лосьонів, внутрішньоочно у формі очних крапель, ректально у формі супозиторіїв, інтраназально або трансдер-

мально у формі системи доставки, подібної до пластиру.

Фармацевтичні препарати за винаходом можуть бути виготовлені за допомогою традиційних способів з рівня техніки; природа використаної фармацевтичної композиції буде залежати від бажаного шляху введення. Загальна добова доза звичайно знаходиться в інтервалі приблизно 0,05-2000 міліграм.

Способи синтезу

Сполуки загальної формули I можуть за способами, відомими з рівня техніки в галузі органічного синтезу, як частково визначено наступними схемами синтезу. У всіх схемах, описаних нижче, добре зрозуміло, що захисні групи для чутливих або реакційно здатних груп використовуються при необхідності у відповідності до загальних принципів хімії. Захисними групами маніпулюють у відповідності до стандартних способів органічного синтезу [Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons]. Вказані групи видаляють на традиційній стадії синтезу сполуки з використанням способів, які є легко зрозумілими фахівцям в даній галузі. Вибір процесу, а також умов реакції і порядку їх здійснення буде узгоджуватися з одержанням сполук формули I.

Сполука формули I може бути представлена як суміш енантіомерів, яка може бути розділена на індивідуальні чисті R- або S- енантіомери. Якщо, наприклад, цільовим є конкретний енантіомер сполуки формули I, він може бути виготовлений асиметричним синтезом, або утворенням похідних з хіральної функціональності, де одержану діасте-

реомерну суміш розділяють та допоміжну групу відщеплюють для одержання чистих бажаних енантіомерів. Альтернативно, якщо молекула містить основну функціональну групу, таку як аміно, або кислотну функціональну групу, таку як карбоксильна група, таке розділення традиційно може бути здійснене, шляхом фракційної кристалізації з різних розчинників, солей сполук формули I з оптично активною кислотою або за іншими відомими з літератури способами, наприклад, хіральною колонковою хроматографією. Розділення кінцевого продукту, напівпродукту або початкового матеріалу, може бути здійснено будь-яким придатним способом, відомим з рівня техніки, як описано [Eliel E.X., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience].

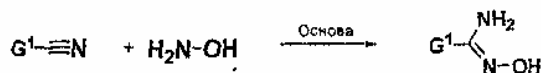
Багато гетероциклічних сполук формули I можуть бути одержані з використанням добре відомих з рівня техніки синтетичних шляхів [Katritzky A.R. and Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press].

Продукт з реакційної суміші може бути виділений та очищений з використанням стандартних методів, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, дистиляція, і т. п.

Сполуки Формули I можуть бути одержані за загальним шляхом синтезу, як розкрито в наступних способах.

Сполуки формули II-B1 де W та G¹ є такими, як описано вище, B¹ являє собою N та X являє собою C₁-C₆ алкіл, можуть бути одержані у відповідності до синтетичних послідовностей, проілюстрованих на Схемах 1-3.

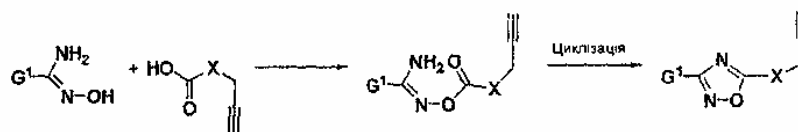
Схема 1



В свою чергу, нітрильне похідне (наприклад, 4-фтор-бензонітрил) реагує з гідроксиламіном в нейтральних або основних умовах, наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін, натрію карбонат, натрію гідроксид і т. п. в придатному розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Реакцію звичайно здійснюють, дозволяючи температурі реакції повільно підвищуватися від температури навколишнього середовища до температури в інтервалі від 70°C до 80°C протягом періоду часу в інтервалі приблизно від 1 год до 48 год

включно [див., наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klab, Ronald M.; et al; J. Med. Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411- 2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean, et al.; Synth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430, а також див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C, Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і посилання у вказаних публікаціях щодо реакції в нейтральних умовах].

Схема 2



Заміщене похідне амідоксиму (показане на Схемі 1) може бути перетворене на похідне ацил-амідоксиму з використанням підходу, показаного на Схемі 2. Реакції сполучення може сприяти агент сполучення, відомий з рівня техніки в галузі

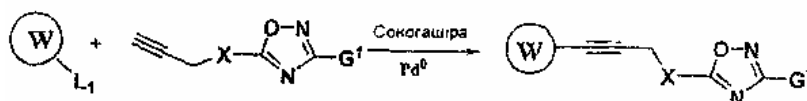
органічного синтезу, такий як ЕДКІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексил-карбодіімід), в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Типово,

спів-каталізатор, такий як ДМАП (N,N-диметиламінопіридин) буде також присутній в реакційній суміші. Реакцію типово здійснюють при кімнатній температурі протягом періоду часу в інтервалі від приблизно 4 год до 12 год з утворенням проміжного ацил-амідоксиму. Реакція циклізації може здійснюватися термічним способом в інтервалі температури від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом періоду часу в інтервалі від приблизно 2 год до 12 год [див., наприклад, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem. Pharm. Bull; 47; 1; 1999; 120-122]. Продукт реакції

може бути виділений та очищений з використанням стандартних методів, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, дистиляція, і т. п.

На Схемі 3 проілюстровано одержання сполук формули II-B1 шляхом реакції алкінового похідного (описане на Схемі 2), із заміщенням 5-, 6-гетероциклом, що містить N, суміжний з групою L₁, що уходить, наприклад 2-йодпіридином. Таким чином, на Схемі 3 L₁ включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл. Цей загальний шлях синтезу описаний в [J. Med. Chem. 2000, 43, 4288-4312].

Схема 3

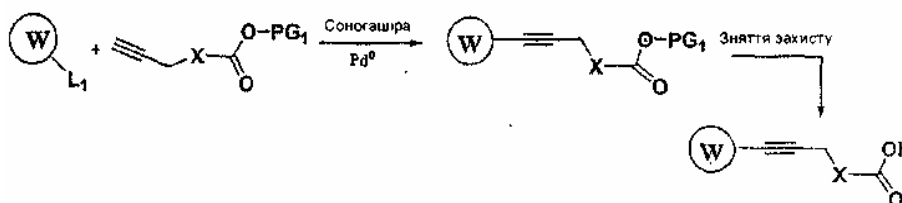


Ця каталізована паладієм реакція C-C сполучення вимагає каталізатора, такого як PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ або Pd на вугіллі в придатному розчиннику, подібно до ДМФА, ацетонітрилу або бензолу. Типово, спів-каталізатор, такий як міді (I) йодид та основа (наприклад, триетиламін, діізопропіламін, KOAc і т. п.) буде також присутній в реакційній суміші. Реакцію сполучення звичайно здійснюють, дозволяючи температурі реакції повільно підвищуватися від приблизно 0°C до кімнатної температури, або нагрівають до температури в інтервалі від 30°C до 150°C. Реакційну суміш далі витримують при

придатній температурі протягом періоду часу в інтервалі приблизно від 1 год до 24 год, причому типово достатнім є період 12 год. Продукт з реакційної суміші може бути виділений та очищений з використанням стандартних методів, таких як екстракція за допомогою розчинника, хроматографія, кристалізація, дистиляція, сублімація, і т. п.

У іншому варіанті даного винаходу сполуки формули II-B1 можуть бути одержані у відповідності до синтетичних послідовностей, проілюстрованих на Схемах 4-5.

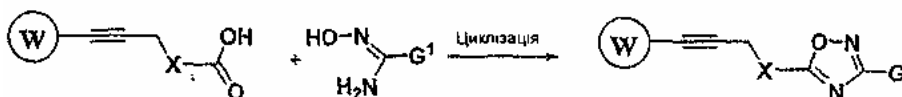
Схема 4



Заміщений 5,6-гетероцикл, що містить N, суміжний з групою L₁, що уходить, реагує з похідним алкіну за способом, подібним до методики, представленої для Схеми 3. Таким чином, на Схемі 4 L₁ включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або

трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл. Захисні групи Pd видаляють з використанням стандартних способів для утворення похідного карбонової кислоти.

Схема 5



Звертаючись до Схеми 5, дизаміщений оксадіазол одержують, як описано на Схемі 2, з придатного прекурсора амідоксиму.

Сполуки формули II-C, де W та B₁, B₂, B₃ і G¹ є такими, як описано вище, та X являє собою

CH₂-NR⁹C(=O), може бути виготовлений у відповідності до синтетичних послідовностей, проілюстрованих на Схемах 6-7.



В свою чергу, пентиноєві кислоти можуть бути перетворені на амідне похідне з використанням підходу, показаного на Схемі 6. Реакції може сприяти агент сполучення, відомий з рівня техніки в галузі органічного синтезу, такий як ЕДКІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексил-карбодіімід), в придатному

розчиннику (наприклад тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N'-диметилформамід, діоксан). Типово, спів-каталізатор, такий як, ГОБТ (гідроксибензотриазол) буде присутній в реакційній суміші. Реакція звичайно триває при кімнатній температурі протягом приблизно 4-12 год. Схема 7 ілюструє кінцеву стадію синтезу.

Схема 7

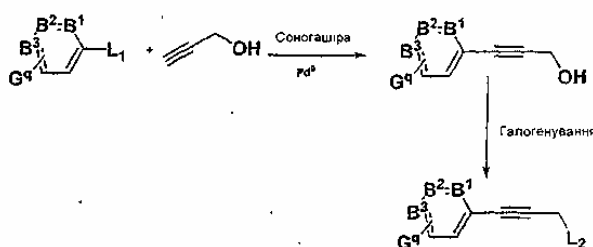


Алкінний продукт реакції на Схемі 7 може бути одержаний з використанням реакції, описаної на Схемі 3.

Таким чином, L₁ на Схемі 7 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл.

Сполуки формули II-O, де W та B¹, B², B³ і G⁴ є такими, як описано вище, та X являє собою $\text{—}\equiv\text{—}$, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 8-10.

Схема 8



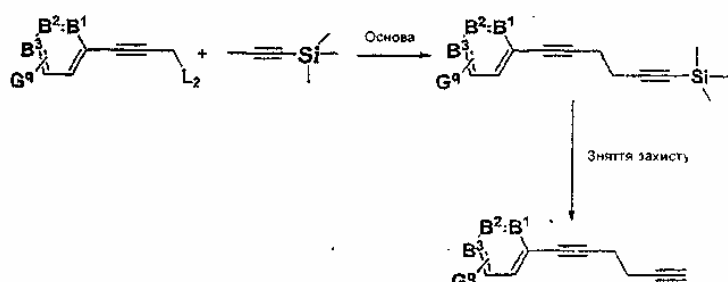
Заміщений пропаргіловий спиртовий напів-продукт реакції на Схемі 8 може бути одержаний з використанням підходу, показаного на Схемі 3.

Заміщене похідне пропаргілового спирту далі може бути перетворене на відповідне пропаргілове галогеноване похідне у відповідності до способу, проілюстрованого в [J. Med. Chem., 2000, 43, 8, 1508-1518]. Реакції галогенування може сприяти суміш галогенувального реагенту (наприклад, вуглецю тетраброміду, PBr₃, SOCl₂, PCl₅, POCl₃ і т. п.) в придатному розчиннику (на-

приклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, толуол). При необхідності, співреагент, такий як трифенілфосфін, також буде присутній в реакційній суміші. Реакції звичайно дозволяють продовжуватися, підтримуючи кімнатну температуру протягом інтервалу часу приблизно від 2 год до 4 год.

Таким чином, L₁ на Схемі 8 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл. L₂ являє собою галогеніди, такі як Cl, Br, I.

Схема 9



Заміщений пропаргіловий галогенований напівпродукт з реакції на Схемі 8, може бути перетворений на біс-ацетиленові похідні з використанням підходу, показаного на Схемі 9.

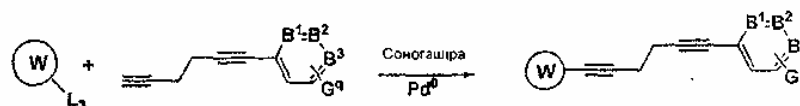
Відповідні арил- або гетероарилалкіл галогеноване похідне перетворюють на відповідне бутинільне похідне у відповідності до способу, проілюстрованого в [Tetrahedron, 1999, 55, 49, 13907-13926]. Реакції алкілювання може сприяти суміш триметил(проп-1-ініл)силан та літійорганічного реагенту, наприклад, н-бутиллітію, трет-бутиллітію і т. п., який здатний вступати в реакцію обміну металу в придатному розчиннику (наприклад тетрагідрофуран, діетиловий ефір), при відповідній температурі, звичайно приблизно від -

78°C до 0°C, з наступною конденсацією арил- або гетероарилалкіл галогенованих похідних.

Захисну триметилсилільну групу видаляють в основних умовах, наприклад, NaOH, KOH, K₂CO₃ або h-Bu₄F і т. п., у відповідності до стандартних способів, відомих фахівцям в даній галузі [J. Org. Chem., 2003, 68, 4, 1376-1385]. Реакцію звичайно здійснюють, дозволяючи температурі реакції повільно підвищуватися від температури навколишнього середовища до температури 65°C, протягом інтервалу часу від 1 год до 24 год в придатному розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт, тетрагідрофуран, діетиловий ефір).

Таким чином, на L₂ Схемі 9 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл

Схема 10



Біс-ацетиленове похідне з реакції на Схемі 9 може бути одержане з використанням підходу, показаного на Схемі 3.

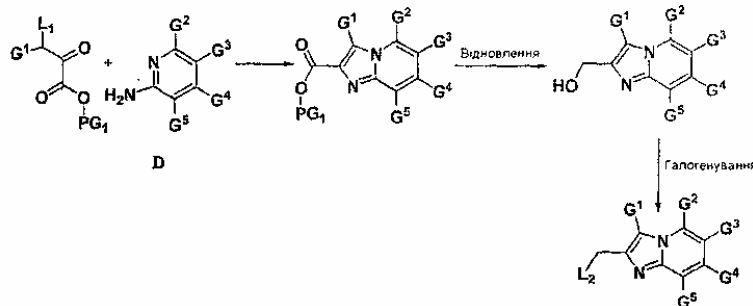
Таким чином, на Схемі 10 L₃ включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл.

Сполуки формули II-A2 де W, G¹, G², G³, G⁴ та G⁵ є такими, як описано вище, X являє собою CH₂, можуть бути одержані у відповідності до

послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 11-14.

У відповідності до даного винаходу, похідні імідазопіридину можуть бути одержані за способами, відовими з рівня техніки використанням [Katrizky A.R. and. Rees CW. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Схема 11



На Схемі 11 заміщене похідне амінопіридину D (одержане з використанням технік синтезу, добре відомих з рівня техніки), реагує з α-галокетоестером в придатному розчиннику (наприклад, EtOH, MeOH, ТГФ, ацетон, CH₃CN і т. п.) при температурі від 50°C до 90°C протягом інтервалу часу приблизно від 5 год до 12 год, з утворенням заміщеного імідазопіридину у відповідності до способу, проілюстрованого в [J. Med. Chem. 1998, 31, 2221-2227].

Одержаний імідазопіридин, який містить групу естера карбонової кислоти, перетворюють на спирт шляхом реакції з відновлювальним агентом, таким як LiAlH₄, BH₃ і т. п. в придатному розчиннику (наприклад тетрагідрофуран, діетиловий ефір) протягом періоду часу, достатнього для завершення реакції, типово від 1 год до 12 год,

кімнатна температура є переважною [див. наприклад, J. Heterocycl. Chem., 1988, 25, 129-137].

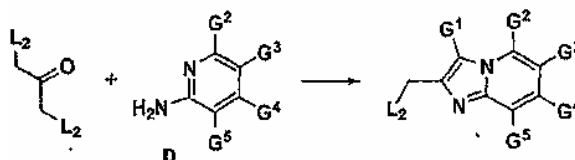
Гетероциклічне алкіл-спиртове похідне далі може бути перетворене на відповідне гетероциклічне алкілгалогенідне похідне у відповідності до способу, проілюстрованого в [J. Med. Chem., 2000, 48, 8, 1508-1518]. Реакції галогенування може сприяти суміш галогенувального реагенту (наприклад, вуглецю тетраброміду, PPBr₃, SOCl₂, PCl₅, POCl₃ і т. п.) в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, толуол). При необхідності, співреагент, такий як трифенілфосфін, також буде присутній в реакційній суміші. Реакції звичайно дозволяють продовжуватися, підтримуючи кімнатну температуру протягом інтервалу часу приблизно від 2 год до 4 год.

Таким чином, на Схемі 11 L_1 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I та Pd включає метил, етил, ізопропіл, трет-бутил або бензил і т. п.

В іншому варіанті даного винаходу, що зображений на Схемі 22, заміщені алкіл-галогенідні похідні імідазопіридину можуть бути одержані з

біс- α -галокетону та заміщеного амінопіридину D у відповідності до стандартних способів, відомих фахівцям в даній галузі [J. Heterocyclic. Chem., 1988, 25, 129-137].

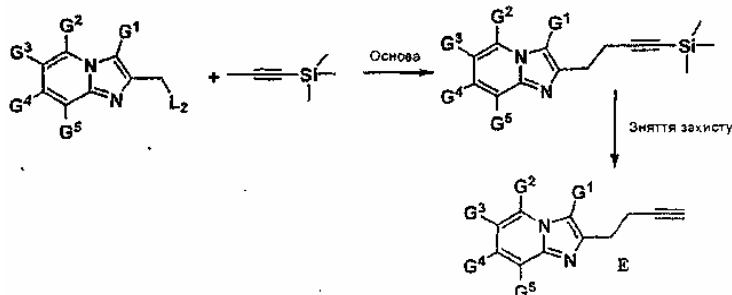
Схема 12



Реакцію звичайно здійснюють, дозволяючи температурі реакції повільно підвищуватися від температури навколишнього середовища до температури 65°C, протягом інтервалу часу від 1 год до 12 год в придатному розчиннику (наприклад,

метиловий спирт, етиловий спирт, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, ацетон і т. п.) Таким чином, L_2 на Схемі 12 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I.

Схема 13

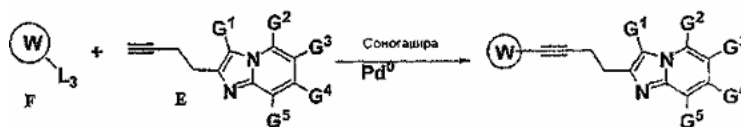


Таким чином, на Схемі 13 заміщений імідазопіридиновий алкілгалогенідний напівпродукт може бути перетворений на монозаміщене ацетил-

енове похідне з використанням підходу, показаного на Схемі 9, з утворенням сполуки E.

Таким чином, на Схемі 13 L_2 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I.

Схема 14

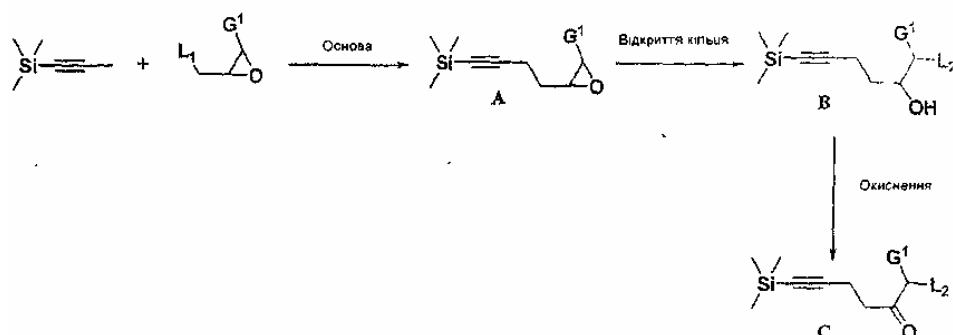


Біс-заміщений алкіновий продукт реакції на Схемі 14 може бути одержаний з використанням підходу, показаного на Схемі 3.

Таким чином, на Схемі 14 L_3 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл.

У відповідності до даного винаходу, імідазопіридинові похідні можуть бути одержані з використанням підходу, показаного на Схемах 15-17.

Схема 15

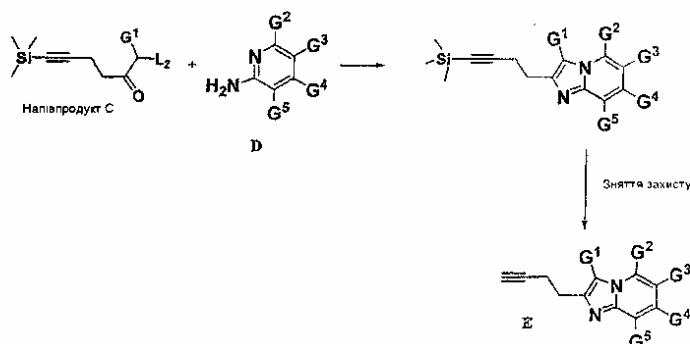


Таким чином, на Схемі 15, відповідне епоксид-алкільне галогеноване похідне (наприклад, 2-(хлорметил)оксиран) перетворюють на відповідне бутинільне похідне А у відповідності до способу, проілюстрованого на Схемі 9. Одержаний заміщений ацетиленовий напівпродукт А далі може бути перетворений на проміжну сполуку В у відповідності до способу, проілюстрованого в [S. Hoarau et al., *Tetrahedron Asymmetric*, 1996, 7, 2585-2593 та в Gene W. Holbert et al., *Tetrahedron*, 1984, 40, 1141-1144]. Відкриття кільця може сприяти LiBr або KBr і т. п. в присутності оцтової кислоти в придатному розчиннику (наприклад суміш тетрагідрофурану та води) при

кімнатній температурі протягом інтервалу часу приблизно від 5 год до 12 год.

У іншому варіанті даного винаходу, що зображений на Схемі 15, проміжна сполука В може бути перетворена на відповідний α -галокетон С у відповідності до способу, проілюстрованого в [W. Holbert et al., *Tetrahedron*, 1984, 40, 1141-1144]. Реакції окиснення може сприяти використання окиснювального агента, такого як реагент Джона ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), TEMPO, PCC і т. п. при підтриманні кімнатної температури протягом інтервалу часу приблизно від 1 год до 2 год. Таким чином, L_1 та L_2 на Схемі 15 включають галогеніди, такі як Cl, Br, I.

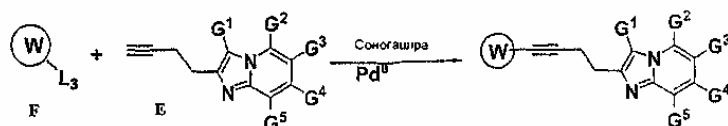
Схема 16



Таким чином, на Схемі 16, відповідний α -галокетон С перетворюють на відповідний імідазопіридин Е у відповідності до способу циклізації, проілюстрованого на Схемі 11. Захисну тримети-

лсилільну групу видаляють в основних умовах, наприклад, NaOH, KOH, K_2CO_3 або $n\text{-Bu}_4\text{F}$, у відповідності до способу, проілюстрованого на Схемі 9.

Схема 17

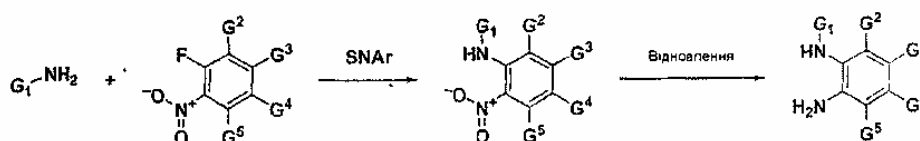


Алкінові продукти реакції на Схемі 17 можуть бути одержані з використанням підходу, показаного на Схемі 3.

Таким чином, на Схемі 17 L_3 включає галогеніди, такі як Cl, Br, I або трифторметансульфоніл та паратолуолсульфоніл.

Сполуки формули II-A1 де W, G^1 , G^2 , G^3 , G^4 та G^5 є такими, як описано вище, X являє собою CH_2 , B^1 , B^2 являють собою С та B^3 являє собою N, які можуть додатково бути заміщені групою G^q , можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 18-20.

Схема 18

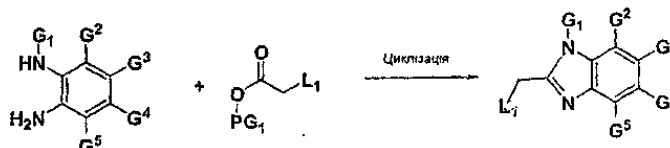


На Схемі 18 похідне 1-фтор-2-нітробензолу реагує з надлишком відповідного заміщеного аміну в придатному розчиннику (наприклад, EtOH, MeOH, ТГФ, ацетон, CH₃CN і т. п.) при температурі від 50°C до 90°C протягом інтервалу часу приблизно від 5 год до 12 год, з утворенням N-заміщеного 2-нітробензоламіну у відповідності до способу, проілюстрованого [Tetrahedron Letters, 2002, 43, 7303-7306].

N-Заміщений 2-нітробензоламін далі може бути перетворений на відповідне N-заміщене

похідне бензол-1,2-діаміну у відповідності до відомого з рівня техніки способу. Реакції відновлення може сприяти 10% Pd/C в присутності джерела водню (H₂, HCOONH₄, HCOOH, NaBH₄ і т. п.) або присутність металу, наприклад, цинку заліза і т. п., в кислих умовах (конц. HCl, H₂SO₄ або AsOH) в придатному розчиннику (наприклад, MeOH, AsOH, EtOH). Реакції звичайно дозволяють здійснюватися, підтримуючи температуру на рівні кімнатної протягом інтервалу часу приблизно від 2 год до 4 год.

Схема 19

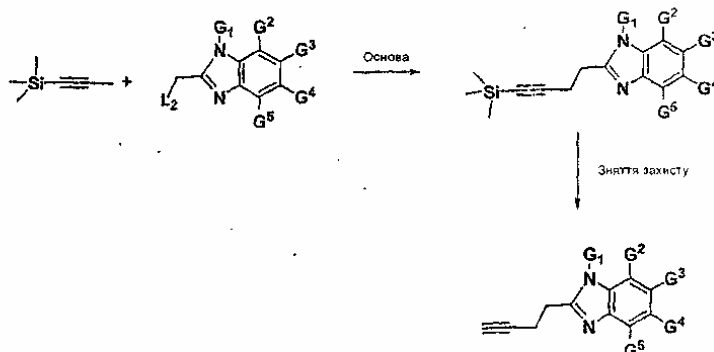


На Схемі 19 N-заміщене похідне бензол-1,2-діаміну реагує з естером α -галогенкарбонової кислоти або α -галогенкарбоною кислотою (X вибраний з Cl, Br, I та R₀ включає метил, етил, ізопропіл, трет-бутил або бензил і т. п.) з утворенням заміщеного бензімідазолу у відповідності

до способу, проілюстрованого в [J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 1481-1484].

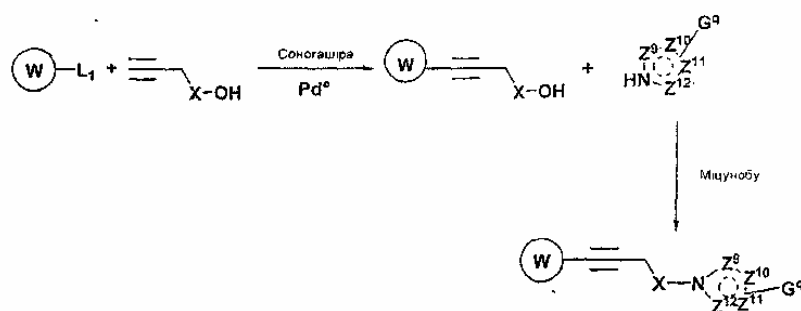
Реакцію звичайно здійснюють, дозволяючи температурі реакційної суміші поступово підвищуватися від температури навколишнього середовища до 90°C в кислих умовах (водний HCl і т. п.) протягом інтервалу часу від 5 год до 12 год.

Схема 20



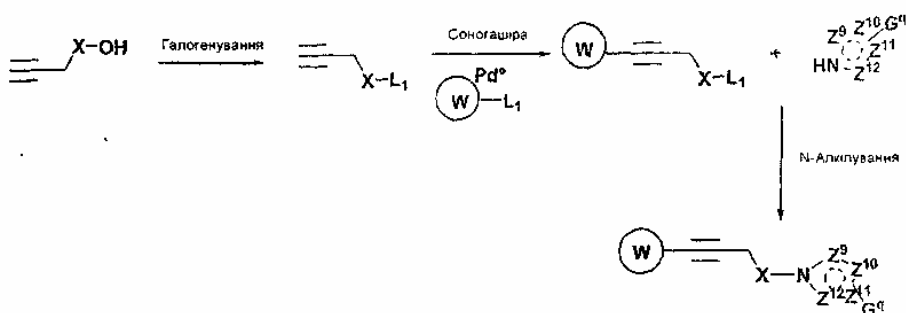
Таким чином, на Схемі 20 заміщений імідазо-пиридиновий алкілгалогенований напівпродукт може бути перетворений на монозаміщене ацетиленове похідне з використанням підходу, показаного на Схемі 9. Таким чином, на Схемі 20 L₂ включає собою галогеніди, такі як Cl, Br, I.

Сполуки формули II-B, де W, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹² є такими, як описано вище, та X являє собою C₁-C₃-алкіл, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 21-23.



На Схемі 21 заміщений 5-, 6-гетероцикл що містить N, суміжний з групою L_1 , яка уходить, реагує з ацетиленовим спиртом в умовах Соногашіра, як проілюстровано на Схемі 3, з утворенням заміщеного ацетиленового спирту. Одержаний спирт реагує з гетероциклічним кільцем, що містить кислий NH, в умовах Міцунобу у відповідності до способу, проілюстрованого в [M.S. Malamas, J. Sredy, I. Gunawan, B. Mihan, DR. Sawicki, L. Seestaller, D. Sullivan, B.R. Flam, J. Med. Chem. 2000, 43, 995-1010]. Реакції Міцунобу може сприяти такий реагент, як діетилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат і т. п., в присутності трифенілфосфіну в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран) за відповідної температури. Подальше зняття триметилсилільної захисної групи у відповідності до способу, проілюстрованого на Схемі 9, і перехресне сполучення дає сполуку формули II-B.

Схема 22



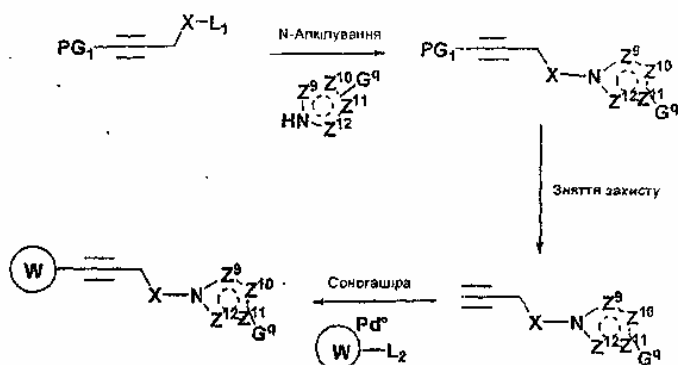
Одержаний ацетиленгалогенід, може бути підданий заміщенню, як описано на Схемі 22 та у відповідності до способу, проілюстрованого в [S.J. Pastine, S.W. Youn, D. Sames, Org Lett, 2003, 5, 1055-1058]. Реакції заміщення може сприяти нуклеофіл в присутності основи, такої як K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH і т. п., в придатному розчиннику (наприклад, диметилформамід, ацетон, тетрагідрофуран) за відповідної температури. Одержаний термінальний алкін сполучають із заміщеним 5,6-гетероциклом, що містить азот, суміжний з гру-

Таким чином, на Схемі 21 L_1 може являти собою придатну, групу, що уходить, здатною вступати в реакцію Соногашіра, наприклад, Cl, Br, I або трифторметансульфонат і т. п.

В іншому варіанті даного винаходу, що зображений на Схемі 22, ацетиленовий спирт може бути перетворений на відповідне галогеноване похідне, де L_1 являє собою Cl, Br або I, у відповідності до способу, проілюстрованого в [G.C. Crawley, R.J. Dowell, P.N. Edwards, S.J. Foster, R.M. McMillan, J. Med. Chem. 1992, 35, 2600-2609]. Реакції галогенування може сприяти суміш галогенувальних реагентів (наприклад, Br_2 , вуглецю тетраброміду, PBr_3 , SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 і т. п.) в присутності співреагенту, наприклад, трифенілфосфіну, в придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, ДХМ і т. п.) та за відповідної температури.

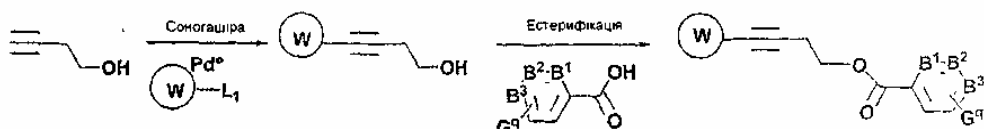
пою L_1 , яка уходить, за методикою Соногашіра, показаною на Схемі 3.

В іншому варіанті даного винаходу, що зображений на Схемі 23, відповідний ацетиленгалогенід, який містить відповідну захисну групу (наприклад, триметилсиліл і т. п.), може реагувати із заміщеним 5-, 6-гетероциклом, що містить N, з утворенням N-алкільованого гетероциклічного похідного, як проілюстровано на Схемі 22. Подальше зняття захисту PG_1 у відповідності до відомих з рівня техніки способів, з наступним сполученням за Соногашіра дає сполуку формули II-B.



Сполуки формули II-C, де W, B¹, B², B³ та G^q є такими, як описано вище, та X являє собою CH₂-OC(=O), можуть бути одержані у відповідно-
Схема 24

сті до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 24.



Ацетиленовий спирт реагує з відповідним заміщеним 5-6-гетероциклом, що містить N, суміжний з групою L₁, яка уходить, в умовах Соногашіра з утворенням заміщеного гетероцикло-ацетиленового спирту.

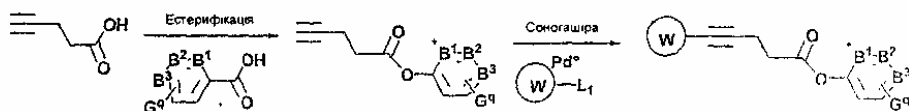
У свою чергу, гетероцикло-ацетиленовий спирт може бути перетворений на естерне похідне з використанням підходу, показаного на Схемі 24. Реакції можуть сприяти агенти сполучення, відомі з рівня техніки в галузі органічного синтезу, наприклад, ЕДКІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Типово, спів-

каталізатор, такий як ДМАП (N,N-диметиламінопіридин), буде також присутній в реакційній суміші. Реакція типово здійснюється при кімнатній температурі протягом періоду часу в інтервалі від приблизно 4 год до 12 год.

Таким чином, на Схемі 24 L₁ може являти собою придатну групу, що уходить, здатною вступати в реакцію Соногашіра, наприклад, Cl, Br, I або трифторметансульфонат і т. п.

На Схемі 25 сполука формули II-C де W та B¹, B², B³ і G^q є такими, як описано вище, та X являє собою CH₂-C(=O)-O може бути одержана у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 24.

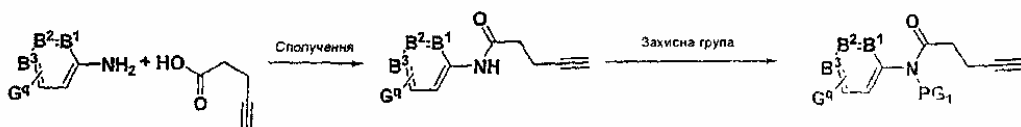
Схема 25



Сполуки формули II-C де W та B¹, B², B³ і G^q є такими, як описано вище, та X являє собою CH₂-NHC(=O), можуть бути одержані у відповідності

до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 26-27.

Схема 26



В свою чергу, пентиноєва кислота може бути перетворена на амідне похідне з використанням підходу, показаного на Схемі 6. Реакції може сприяти агент сполучення, відомий з рівня техні-

ки в галузі органічного синтезу, наприклад, ЕДКІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані,

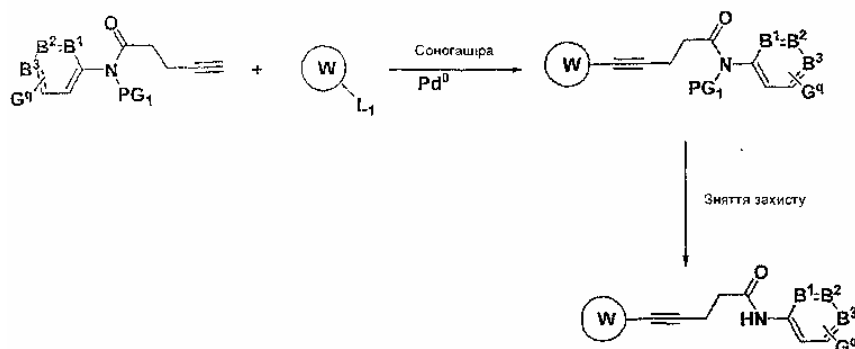
дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Типово. спів-каталізатор, такий як ГОБТ (гідроксибензотриазол), буде також присутній в реакційній суміші. Реакція типово здійснюється при кімнатній температурі протягом періоду часу в інтервалі від приблизно 4 год до 12 год.

N-захищене похідне одержаного аміду може бути одержане у відповідності до способу, описаного в [J. Med. Chem., 2000, 43, 3718-3735], з ви-

користанням, наприклад, BOC_2O в ДМАП в присутності придатного розчинника, наприклад, ДХМ. Реакцію типово здійснюють при кімнатній температурі протягом інтервалу часу приблизно від 4 до 12 год.

Таким чином, на Схемі 26 PG-і включає карбамати, наприклад, EtO-C(=O) , MeO-C(=O) , $\text{Ph-CH}_2\text{-O-C(=O)}$ або трет-BuOC(=O) і т. п.

Схема 27

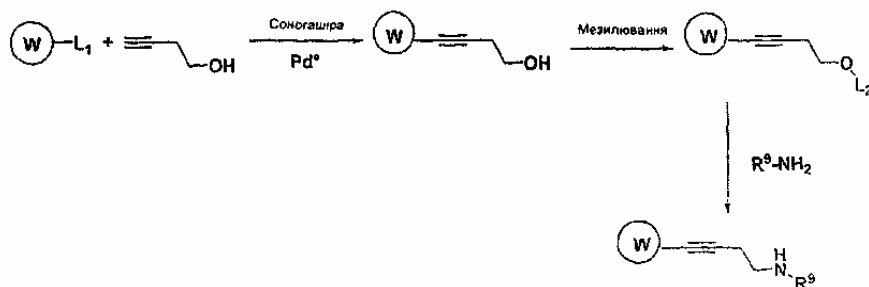


Одержане ацетиленове похідне може бути піддане перехресному сполученню за Соногашіра, описаному на Схемі 27, у відповідності до способу, описаного на Схемі 3. Видалення захисної групи може бути здійснене в класичних умовах, добре відомих з рівня техніки, або в кислих умовах (HCl , H_2SO_4 , TFO і т. п.) або в основних умовах (NaOH , KOH , NH_3 і т. п.) в придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, ДХМ або MeOH .

Таким чином, L_1 на Схемі 27 може являти собою придатну, групу, що уходить, здатною вступати в реакцію Соногашіра, наприклад, Cl , Br , I або трифторметансульфонат і т. п.

Сполуки формули II-C де W , B^1 , B^2 , B^3 та G^1 є такими, як описано вище, та X являє собою $\text{CH}_2\text{-NR}^9\text{C(=O)-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ або $\text{CH}_2\text{-NR}^9\text{S(=O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемах 28-29.

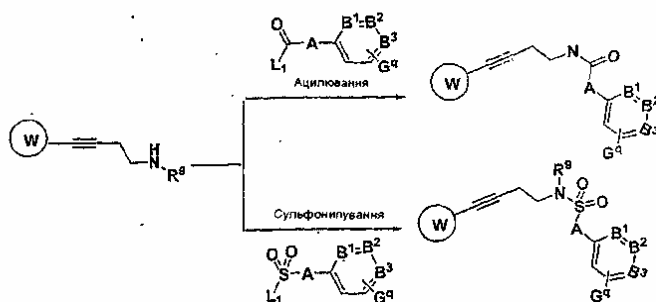
Схема 28



На Схемі 28 ацетиленовий спирт реагує з відповідним заміщеним 5-, 6-гетероциклом, що містить N, суміжний з групою L^1 , яка уходить, з утворенням заміщеного гетероциклом спирту. Спиртову групу перетворюють на групу, що краще уходить, з використанням відповідного сульфонілхлориду (наприклад п-толуолсульфонілхлориду або метансульфонілхлориду і т. п.) в присутності основи (наприклад NEt_3 , ДІЕА) та в придатному розчиннику (ДХМ, ТГФ і т. п.). Реакцію звичайно здійснюють при кімнатній температурі протягом інтервалу часу приблизно від 4 до 12 год. Проміжний сульфат перетворюють на N-алкільоване похідне з вико-

ристанням надлишку відповідного аміну у водному розчині. Реакція відбувається при температурі в інтервалі $30\text{-}50^\circ\text{C}$ протягом 3 год у відповідності до способу, описаного в [J. Org. Chem.; Gao, Y.; Sharpless, K. B.; 53; 17; 1988; 4081-4084].

Таким чином, на Схемі 28 L_1 може являти собою придатну, групу, що уходить, здатною вступати в реакцію Соногашіра, наприклад, Cl , Br , I або трифторметансульфонат і т. п., L_2 може являти собою придатну, групу, що уходить, здатною вступати в реакцію нуклеофільного заміщення, наприклад, трифторметансульфонат, мезилат або п-толуолсульфонат.



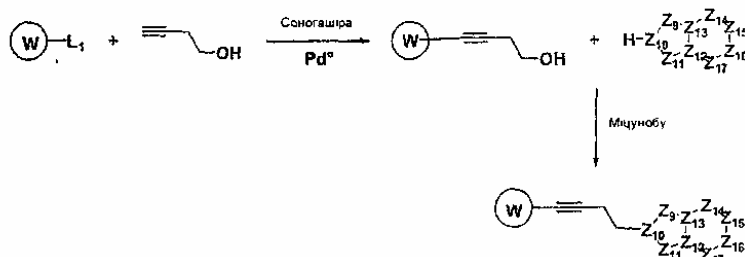
На Схемі 29 карбонові кислоти (L_1 являє собою OH) або їх більш реакційноздатні похідні (L_1 може бути вибраний з Cl, Br і т. п.) реагують з відповідним аміном з утворенням аміду у відповідності до Схеми 28. Реакцію ацилювання можуть сприяти агенти сполучення, відомі з рівня техніки в галузі органічного синтезу, наприклад, ЕДКІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексил-карбодіімід) зв'язані з полімером агенти сполучення, наприклад, зв'язаний з полімером карбодіімід (ПЗ-ДЦК від Argonaut Technologies), в присутності придатної основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну, в придатному розчиннику (наприклад тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді,

діоксані). Типово, спів-каталізатор, наприклад, ГОБТ (1-гідроксibenзотриазол), ГОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол) і т. п. також бути присутній в реакційній суміші. Реакція звичайно здійснюється при кімнатній температурі протягом інтервалу часу приблизно від 2 год до 12 год.

Подібним чином, похідні сульфонілхлориду (L_1 являє собою OH) можуть реагувати з амініми похідними у відповідності до способу, описаного на Схемі 29.

Сполуки формули II-A, де W, Z^9 , Z^{11} , Z^{12} , Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} , Z^{16} та Z^{17} є такими, як описано вище, та Z^{10} являє собою N, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 30.

Схема 30

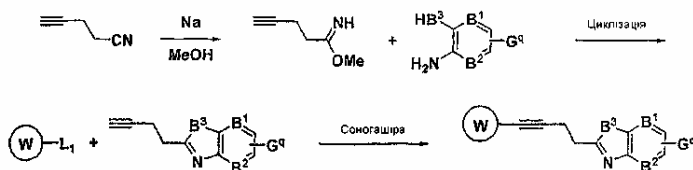


Заміщений 5,6-гетероцикл, що містить N, суміжний з групою L_1 , що уходить, реагує з бут-3-ин-1-олом за способом, подібним до методики, представленої для Схеми 21. Таким чином, на Схемі 31 L_1 може являти собою придатну, групу, що уходить, здатною вступати в реакцію Соногашіра, наприклад, Cl, Br, I або трифторметансульфонат і т. п. Одержаний спирт далі може бути перетворений на сполуку формули II-A у відповідності до способу, проілюстрованого в [M.S. Malamas, J. Sredy, I. Gunawan, B. Mihan, D.R. Sawicki, L. Seestaller, D. Smklivan, B.R. Flam, J. Med. Chem. 2000, 43, 995-1010]. Реакції Міцунобу

може сприяти такий реагент, як діетилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат і т. п., в присутності трифенілфосфіну в придатному розчиннику (наприклад, дихлорметан) за відповідної температури.

В іншому варіанті даного винаходу сполуки формули II-A1 де W, B^1 , B^2 , B^3 та G^4 є такими, як описано вище, можуть бути одержані, як показано на Схемі 31, з метилімідату у відповідності до способу, проілюстрованого в [M.M. Ponpipom, R.L. Bugianesi, J.C. Robbins, T.W. Doebber, T.Y. Shen, J. Med. Chem. 1981, 24, 1388-1395]. Подальша циклізація може здійснюватися у м'яких умовах з наступним сполученням за Соногашіра.

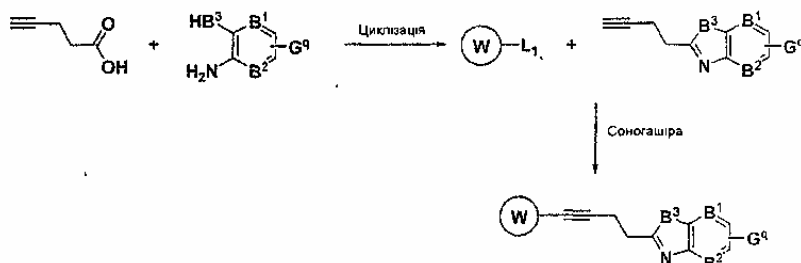
Схема 31



Сполуки формули II-A1 де W, B¹, B², B³ та G^q є такими, як описано вище, можуть бути одержані

у відповідності до наступних послідовностей синтезу, показаних на Схемі 32.

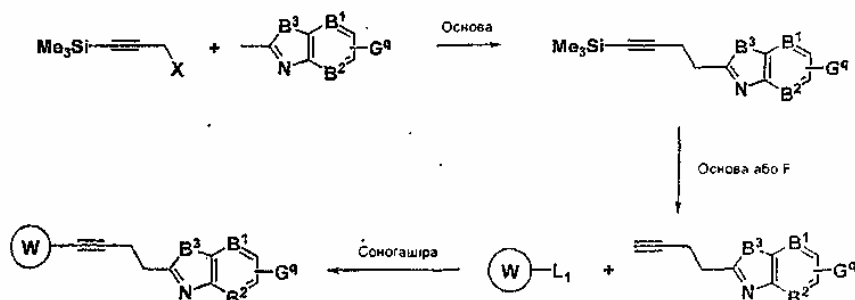
Схема 32



Пентиноєва кислота реагує з арил- або гетероарил-аміном де B³=O або S, в присутності суміші трифенілфосфіну та CCl₄ в придатному розчиннику в присутності основи, з наступним сполученням за Соногашіра, як описано на Схемі 3, з метою одержання бензоксазольних або бензотіазольних сполук.

Сполуки формули II-A1 де W, B¹, B², G^q є такими, як описано вище, та B³ = C≡C або N=C, можуть бути одержані у відповідності до наступних послідовностей синтезу, показаних на Схемі 33.

Схема 33

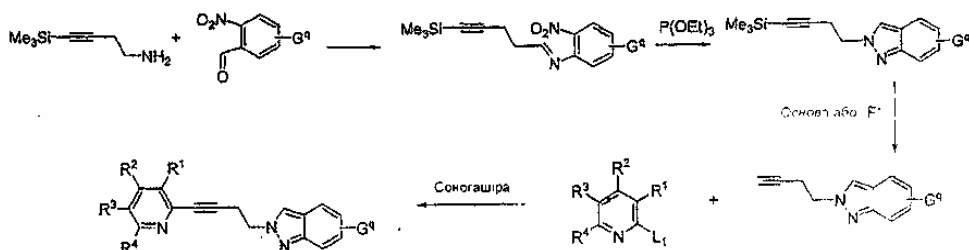


Відповідний 2-метилгетероалкіл сполучають з (3-X-проп-1-ініл)-триметилсилановим похідним, де X являє собою придатну групу, яка уходить, наприклад, Cl або Br і т. п., в присутності сильної основи, наприклад, н-бутиллітію, літію діізопропіламіну і т. п. Триметилсилільну групу видаляють в основних умовах (наприклад NaOH, KOH, K₂CO₃) або в присутності іонів фториду (N-тетрабутиламонію фторид і т. п.). Одержаний

термінальний алкін сполучають із заміщеним 5,6-гетероциклом, що містить азот, суміжний з групою L₁, яка уходить, за методикою Соногашіра, показаною на Схемі 3.

Сполуки формули II-A3-а де R¹, R², R³, R⁴ та G^q є такими, як описано вище, та B¹=C та X=CH₂, можуть бути одержані у відповідності до наступних послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 34.

Схема 34



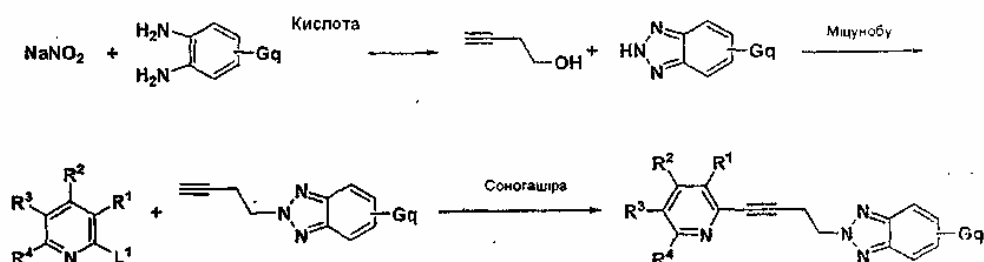
Триметилсиланіл-бут-3-ініламін реагує із заміщеним 1,2-нітробензальдегідом в придатному розчиннику, такому як толуол, етанол і т. п. Здійснюють реакцію одержаного іміну в присутності триетилфосфіту за певної температури з метою одержання заміщених індазолів, як в способі,

проілюстрованому в [T.J. Schwan, L.J. Honkomp, C.S. Davis, G.S. Loughheed, J. of Pharm. Sciences 1978, 7, 1022-1024]. Триметилсилільну групу видаляють в основних умовах (наприклад NaOH, KOH, K₂CO₃) або в присутності іонів фториду (N-тетрабутиламонію фторид і т. п.). Одержаний

термінальний алкін сполучають із заміщеним піридином, що містить групу L_1 , яка уходить, за

методикою Соногашіра, показаною на Схемі 3.

Схема 35

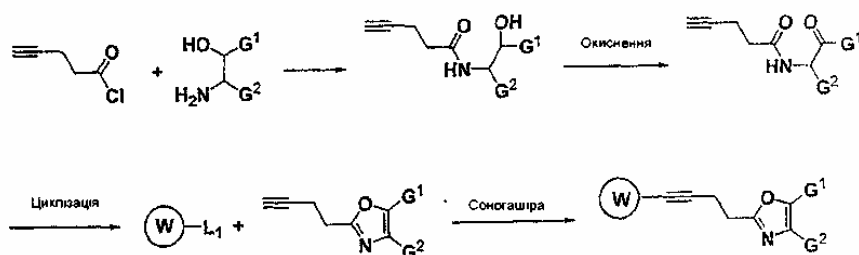


Бензотриазолі одержують із заміщеного бензол-1,2-діаміну в присутності натрію нітриту та оцтової кислоти, як у способі, проілюстрованому в [J. A. Montgomery, K. Hewson, J. Med. Chem. 1965, 8, 737-740]. Далі бут-3-ин-1-ол реагує з бензотриазолами шляхом реакції Міцунобу, якій може сприяти діетилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат і т. п., в присутності трифенілфосфіну в придатному розчиннику (напри-

клад, тетрагідрофурані) за відповідної температури. Одержаний термінальний алкін сполучають із заміщеним піридином за методикою Соногашіра, показаною на Схемі 3.

Сполуки формули II-B1 де W та G^q є такими, як описано вище, та $X=CH_2$ і $B^1=C$, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 36.

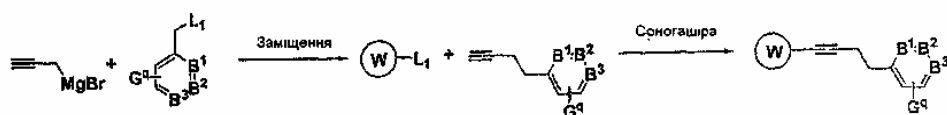
Схема 36



Ангідрид кислоти реагує з аміноспиртом в основних умовах, наприклад, триетиламін в придатному розчиннику (наприклад, ДХМ). Одержаний амідоспирт окиснюють в присутності PCC з наступною циклізацією з $POCl_3$ та сполученням за Соногашіра, як описано на Схемі 3.

Сполуки формули II-C, де W, X, B^1 , B^2 , B^3 та G^q є такими, як описано вище, можуть бути одержані у відповідності до послідовностей синтезу, проілюстрованих на Схемі 37.

Схема 37



Пропаргильованню може сприяти арил- або гетероарил-алкілгалогенід та пропаргільмагнію бромід в присутності придатного розчинника (наприклад, тетрагідрофурану) за відповідної температури, з наступним сполученням за Соногашіра, як описано на Схемі 3.

Фармакологія

Деякі сполуки Формули I. досліджували у відповідності до наступних способів.

Аналіз зв'язування mGluR5

Активність сполук за винаходом вивчали з використанням техніки зв'язування радіоліганду з використанням цілісного мозку щура і трифлату 2-метил-6-(фенілетиніл)-піридину ($[^3H]$ -МРЕР),

застосовуючи методи, подібні до методів, описаних у [F. Gasparini et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 407-409 та в J. F. Anderson et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 3, 1044-1051].

- Підготування мембран:

Кору мозку витягали з мозку щурів Спрінг-Дулі масою 200-300г (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Франція). Тканину гомогенізували в 10 об'ємах (об./мас.) охолодженого льодом 50mM Hepes-NaOH (pH 7,4) з використанням пристрою для руйнування Polytron (Kinematica AG, Luzern, Швейцарія) та центрифугували протягом 30хв при 40000g. (4°C). Супернатант відкидали та гранули двічі промивали шляхом ресуспендування в

10 об'ємах 50мМ HEPES-NaOH. Далі мембрани збирали центрифугуванням і промивали перед кінцевим ресуспендуванням в 10 об'ємах 20мМ HEPES-NaOH, рН 7,4. Концентрацію білку визначали по методу Бредфорда (Bio-Rad protein assay, Reinach, Швейцарія) з альбуміном бичачої сироватки як стандартом

- Експерименти із зв'язування [^3H]-МРЕР:

Мембрани відтаювали та повторно суспендували в буфері зв'язування, що містить 20мМ HEPES-NaOH, 3мМ MgCl_2 , 3мМ CaCl_2 , 100мМ NaCl, рН 7,4. Дослідження конкуренції здійснювали шляхом інкубування протягом 1год при 4°C: 3нМ [^3H]-МРЕР (39Кі/ммоль, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, Великобританія), 50мкг мембран при концентрації сполук в інтервалі 0,003нМ-30мкМ, для повного об'єму реакції 300мкл. Неспецифічне зв'язування визначали з використанням 30мкМ МРЕР. Реакцію зупиняли швидкою фільтрацією крізь скловолоконні фільтрувальні пластини

(Unifilter 96-ячейкові GFVB фільтрувальні пластини, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Швейцарія) з використанням 4х400мкл льодяно холодного буферу з пристрою для збирання клітин (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, США). Радіоактивність визначали шляхом спектрометрії сцинтиляції рідини з використанням пристрою для зчитування 96-ячейкових планшетів (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, США).

- Аналіз даних:

Криві інгібування будували з використанням програми Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, США). Визначення IC_{50} здійснювали на базі даних, одержаних з 8-точкових кривих "концентрація-реакція" з використанням нелінійного регресійного аналізу.

В таблиці нижче представлені середні значення IC_{50} для вибраних молекул, одержані в ході щонайменше трьох незалежних експериментів, які здійснювали у подвійному повторенні.

Приклад №	IC_{50} (нМ)	Приклад №	IC_{50} (нМ)	Приклад №	IC_{50} (нМ)	Приклад №	IC_{50} (нМ)	Приклад №	IC_{50} (нМ)
1	<500	51	<10000	98	<10000	148	<10000	204	<10000
2	<10000	52	<10000	99	<10000	149	<50	205	<10000
3	<10000	53	<10000	100	<10000	150	<50	206	<10000
4	<10000	54	<10000	101	<50	151	<50	207	<10000
5	<10000	55	<10000	102	<10000	152	<50	208	<500
7	<500	56	<10000	103	<50	153	<10000	209	<50
8	<50	57	<10000	104	<50	154	<10000	211	<10000
9	<10000	58	<10000	105	<50	155	<50	212	<10000
10	<10000	59	<10000	107	<500	156	<50	213	<10000
12	<10000	60	<10000	108	<500	157	<10000	215	<10000
13	<500	61	<10000	109	<500	159	<10000	216	<10000
14	<10000	62	<50	111	<10000	160	<10000	217	<10000
15	<500	63	<50	112	<50	161	<10000	218	<500
16	<10000	64	<50	113	<10000	163	<50	219	<10000
17	<10000	65	<50	114	<50	164	<50	220	<10000
18	<1000	66	<500	116	<50	165	<50	221	<10000
19	<1000	67	<10000	117	<10000	166	<500	222	<10000
20	<1000	68	<10000	118	<500	167	<500	223	<500
21	<1000	69	<50	120	<10000	168	<10000	224	<50
22	<1000	70	<10000	121	<1000	169	<10000	225	<50
23	<1000	71	<10000	122	<1000	170	<10000	226	<10000
24	<1000	72	<10000	123	<1000	171	<10000	227	<10000
25	<500	73	<10000	124	<10000	172	<10000	228	<50
26	<10000	74	<10000	125	<10000	174	<10000	230	<10000
28	<10000	75	<10000	126	<50	175	<10000	231	<10000
29	<10000	76	<10000	127	<10000	176	<10000	232	<10000
30.	<10000	77	<50	128	<50	177	<10000	233	<10000
31	<50	78	<10000	129	<50	178	<10000	234	<10000
32	<10000	79	<10000	130	<50	179	<500	235	<50
33	<50	80	<50	131	<50	180	<10000	236	<50
34	<1000	81	<50	132	<50	181	<10000	241	<50
35	<50	82	<50	133	<10000	182	<10000	242	<10000
36	<10000	83	<10000	134	<10000	183	<500	243	<10000
37	<10000	84	<10000	135	<10000	186	<10000	244	<10000
38	<10000	86	<50	136	<10000	187	<10000	245	<10000
40	<10000	87	<10000	137	<50	188	<10000	246	<10000
41	<10000	88	<50	138	<10000	189	<10000	247	<10000
42	<10000	89	<50	139	<50	190	<500	249	<10000
43	<1000	90	<50	140	<10000	191	<10000	255	<50
44	<1000	91	<50	141	<50	192	<500	256	<50

45	<1000	92	<50	142	<10000	193	<500		
46	<1000	93	<50	143	<10000	194	<10000		
47	<1000	94	<50	144	<1000	197	<10000		
48	<00	95	<10000	145	<50	198	<10000		
49	<1000	96	<50	146	<50	200	<10000		
50	<1000	97	<1000	147	<50	202	<10000		

Сполуки за даним винаходом демонструють високу спорідненість для рецептора mGluR5. Як алостеричні модулятори, вони є корисними для одержання лікарських засобів, особливо для профілактики або лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, модульованих цим рецептором.

Сполуки за винаходом можна вводити окремо або в сполученні з іншими фармацевтичними агентами ефективними в лікуванні вказаних вище станів.

Обґрунтовані варіації не повинні розцінюватися як такі, що виходять за межі винаходу. Очевидно, що фахівцями в даній галузі можуть бути здійснені численними способами варіації описаного таким чином винаходу.

Наступні необмежуючі приклади призначені для ілюстрації винаходу. Фізичні дані, наведені для сполук за прикладами, узгоджуються з наведеною структурою таких сполук.

Модель тривожності із закопуванням кульок (marble burying)

Модель тривожності на гризунах використовують як стандартні випробування, щоб продемонструвати анксиолітично-подібні властивості нових сполук. Миші демонструють схильність закопувати нові безпечні об'єкти, з якими вони стикаються в клітці для дослідження. Поведінку закопування кульок у мишей зменшують сполуки, які виявляють ефективну анксиолітичну дію у людей. Таким чином, закопування кульок у мишей використовують як модель для прогнозу анксиолітично-подібного впливу сполук [Millan, M.J. et al., *Neuropharmacology*, 42:677-684 (2002)].

Селективні негативні алостеричні модулятори (алостеричні антагоністи) метаботропного рецептора глутамату підтип 5 (mGluR5) раніше продемонстрували зменшення закопування кульок у мишей [Spooren, W.P. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295:1267-1275 (2000)]. Вказані результати демонструють, що тест закопування кульок являє собою корисну модель для демонстрації анксиолітичного потенціалу сполук, що є антагоністами mGluR5. Такі сполуки можуть бути корисними в лікуванні тривожності і подібних розладів.

Суб'єкти: Дане досліджування здійснювали у відповідності до принципів догляду та використання тварин Addex Pharmaceuticals та директив ЄЕС щодо захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (86/609/ЄЕС та подальші зміни). Миші-самці C57BL6/j віком 7 тижнів (20-30г) на момент поставки складали групу, яку утримували в приміщенні з контрольованою температурою та вологістю з 12-годинним циклом світла/темряви щонайменше протягом 5 днів перед використанням. Миші мали

вільний доступ до їжі та води, за винятком експериментів закопування кульок.

Оцінка закопування кульок: Досліджували вплив сполук на закопування кульок у мишей. В день експерименту наносили мітки на хвості тварин і зважували їх в окремій підготувальній кімнаті за 1 год. перед введенням лікарського засобу. Досліджувану сполуку або носій вводили за 60хв. до початку експерименту. Закопування кульок перевіряли в окремій експериментальній кімнаті. Для експерименту мишей вміщували окремо в прозорі пластикові клітки (16x22x14см) з 5см тирси і 10 кульками, рівномірно розміщеними повздовж стінок клітки. Мишей залишали у спокої в клітках протягом 30хв. Після витягнення миші з експериментальної клітки підраховували кількість закопаних кульок. Кульки вважалися закопаними, якщо вони були на 2/3 або більше покриті тирсою.

Введення сполуки: Досліджувані сполуки розчиняли в розчині 80% 0,1н кислоти хлористоводневої та 20% Твіну 80 та доводили рН до 6 за допомогою 1М NaHCO₃. Досліджувані сполуки вводили через шлунковий зонд (перорально) в об'ємі 10мл/кг. Миші з групи розчинника одержували еквівалентний об'єм розчину розчинника перорально без додавання сполуки.

Статистичний аналіз: Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми статистичної обробки GraphPad PRISM версія 4,01 (GraphPad, San Diego, CA, США). Дані були проаналізовані з використанням однобічного дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступними множинними порівняннями, скоригованими за Бонферроні, або t тестами, якщо були присутні тільки 2 групи. Був встановлений рівень значущості p<0,05.

Вплив сполук на закопування кульок у мишей

Вплив Прикладу 256 на закопування кульок у мишей показано на Фігурі 1. Як можна побачити на фігурі, Приклад 256 значно послаблює закопування кульок у мишей (f (3,36)=5,04, n=10/групу). Кориговані за Бонферроні множинні порівняння виявили статистично значущу різницю, яка показує, що миші, оброблені 30мг/кг перорально Прикладом 256, закопували менше кульок, ніж оброблені розчинником миші (t=3,686, p<0,01). Вказані результати демонструють, що Приклад 256 послаблює закопування кульок у мишей та свідчить про те, що сполуки Формули II-A2-a2, можуть бути корисними в лікуванні тривожності.

Вплив Прикладу 255 на закопування кульок у мишей показано на Фігурі 2. Як можна побачити на фігурі, миші, оброблені 50мг/кг перорально Прикладом 255, закопували набагато менше кульок, ніж миші, оброблені розчинником (t (1, 18)=3,92, n=10/групу) Вказані результати демонструють, що Приклад 255 послаблює закопування кульок у мишей та свідчить про те, що сполуки за винаходом можуть бути корисними в лікуванні тривожності.

Конфліктна модель пиття Вогеля для вивчення тривожності у щурів

Моделі тривожності на гризунах використовують як стандартні випробування, щоб продемонструвати анкісілітично-подібні властивості нових сполук. Конфліктна модель пиття Вогеля включає конфлікт між спрагою та одержанням м'якого шоку при питті води (пиття, незважаючи на страх покарання). Позбавлених води щурів розміщують в камері і періодично уражають шоком при питті води. Шок пригнічує пиття та анкісілітики усувають це спричинене шоком пригнічення пиття. Конфліктна модель пиття Вогеля була першою запропонованою моделлю скринінгу для анкісілітиків [Vogel, J.R. et al., *Psychopharmacologia* (Berl.), 21:1-7 (1971)] і є широко визнаною як надійна модель для перевірки анкісілітично-подібних властивостей сполук [Millan, M.J. and Brocco M., *European Journal of Pharmacology*, 463:67-96 (2003)].

Селективні негативні алостеричні модулятори (алостеричні антагоністи) метаболічного рецептора глутамату підтип 5 (mGluR5) раніше продемонстрували збільшення пиття, незважаючи на страх покарання (punished drinking) у щурів [Varty, G.B. et al., *Psychopharmacology* (Berl.) 179:207-217. (2005)]. Вказані результати демонструють, що тест конфліктної моделі пиття Вогеля являє собою корисну модель для демонстрації анкісілітичного потенціалу сполук, що є антагоністами mGluR5. Такий сполук можуть бути корисними в лікуванні тривожності і подібних розладів.

Суб'єкти: Дане дослідження здійснювали у відповідності до принципів догляду та використання тварин Addex Pharmaceuticals та директив ЄЕС щодо захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (86/609/ЄЕС та подальші зміни). Щури-самці Спрег-Дулі віком 7-9 тижнів (350г) на момент поставки складали групу, яку утримували приміщенні з контрольованою температурою та вологістю з 12-годинним циклом світла/темряви щонайменше протягом 5 днів перед використанням. Щури мали вільний доступ до їжі та води, за винятком експериментів конфліктній моделі пиття Вогеля. Вільний доступ щурів до води припиняли за 48 год до початку експерименту.

Оцінка конфліктного пиття Вогеля: Вивчали вплив сполук на пиття на конфліктній моделі пиття Вогеля у щурів. Експериментальні камери вміщували до звукоізолювальних коробок і кожна камера містила напувалку з неіржавіючої сталі та сталеву решітку (MedAssociates, Georgia, Vermont, США). За 48 год до експерименту щурів привчали до експериментальної камери протягом 10 хв. Води забирали негайно після сесії навчання. За 24 год до експерименту щурів знову вміщували в експериментальні камери та дозволяли пити протягом 4 хв. Далі щурам надавали доступ до води протягом 1 год, після чого воду забирали. В день експерименту щурів приносили в кімнату експерименту щонайменше за 30 хв перед експериментом. Щурів окремо вміщували в експериментальні камери на сесію протягом 5 хв. Щури одержували шок при

кожному 20-му облизуванні напувалки. Кількість спроб пиття, незважаючи на страх покарання перераховували автоматично за допомогою комп'ютерного інтерфейсу. Кількість спроб пиття, незважаючи на страх покарання порівнювали для оброблених груп. Збільшення кількості спроб пиття, незважаючи на страх покарання у щурів, оброблених сполукою, інтерпретували як анкісілітично-подібний вплив.

Введення сполуки: Досліджувані сполуки (Приклади 256 та 130) розчиняли в розчині 80% 0,1н кислоти хлористоводневої та 20% Твіну 80 та доводили рН до 6 за допомогою 1М NaHCO₃ (Приклад 256) або 7,5% розчину аравійської камеди/H₂O (Приклад 130). Досліджувані сполуки вводили через шлунок зонд (перорально) в об'ємі 3мл/кг. Щури з групи розчинника одержували еквівалентний об'єм розчину розчинника перорально без додавання сполуки.

Статистичний аналіз: Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми статистичної обробки GraphPad PRISM версія 4,01 (GraphPad, San Diego, CA, США). Дані були проаналізовані з використанням однобічного дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступними множинними порівняннями, скоригованими за Бонферроні. Був встановлений рівень значущості $p < 0,05$.

Вплив сполук на конфліктну модель пиття Вогеля у щурів

Вплив Прикладу 256 на пиття, незважаючи на страх покарання у конфліктній моделі пиття Вогеля у щурів показано на Фігурі 3. Як можна побачити на фігурі, Приклад 256 значно збільшує пиття, незважаючи на страх покарання у щурів ($f(2,26)=6,845$, $n=9-10$ /групу). Кориговані за Бонферроні множинні порівняння виявили статистично значущу різницю, яка показує, що щури, оброблені 10мг/кг перорально Прикладу 256, одержували значно більше шоків ударів, ніж оброблені розчинником щури ($t=3,585$, $p < 0,01$).

Приклад 130 також виявляв анкісілітичну дію на конфліктній моделі пиття Вогеля (Фігура 4). Конкретно, щури, які одержали 30мг/кг Прикладу 130, здійснювали значно більше спроб пиття, незважаючи на страх покарання, ніж оброблені розчинником щури ($t(1,17)=2,593$, $n=9-10$ /групу). Одержані дані вказують на те, що Приклади 256 та 130 здійснюють анкісілітичну дію на конфліктній моделі пиття Вогеля.

Резюме результатів поведінкових досліджень

Представлені вище результати демонструють, що Приклади 255, 256 та 130 є ефективними в специфічних моделях тривожності у гризунів. Вказані результати свідчать про те, що сполуки за винаходом можуть бути корисними в лікуванні тривожних розладів і подібних розладів та захворювань центральної нервової системи.

Приклади

Якщо не вказано інше, всі початкові матеріали одержували від комерційних постачальників та використовували без подальшого очищення.

Конкретно, наступні скорочення, можуть використовуватися в прикладах і тексті опису.

% (відсоток)	М(молярний)
AcOEt (етилацетат)	мбар (мілібар)
(BOC) ₂ O (ди-трет-бутил дикарбонат)	MeOH (метанол)
n-BuLi (н-бутиллітій)	мг (міліграми)
°C (градуси Цельсія)	MgSO ₄ (магнію сульфат)
CDCl ₃ (дейтерований хлороформ)	МГц (мегагерц)
CHCl ₃ (хлороформ)	хв (хвилини)
CuI (міді йодид)	мкл (мікролітри)
ДАСТ (DAST, діетиламіносірки трифторид)	мл (мілілітри)
ДХМ (DCM, дихлорметан)	ммоль (мілімолі)
dec. (розклад)	T _{пл} (точка плавлення)
DIEA (DIEA, діізопропілетиламін)	н (нормальний)
ДМАП (DMAP, N,N-диметиламінопіридин)	N ₂ (азот)
ДМФА (DMF, диметилформамід)	NaCl (натрію хлорид)
ДМСО (DMSO, диметилсульфоксид)	NaHCO ₃ (натрію гідрокарбонат)
ЕДКІ·HCl (EDCI·HCl, (1-3(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид))	NaOH (натрію гідроксид)
Et ₂ O (діетиловий ефір)	Na ₂ SO ₄ (натрію сульфат)
г (грами)	NH ₄ Cl (амонію хлорид)
год (години)	NH ₄ OH (амонію гідроксид)
¹ H (протон)	ЯМР (Ядерний Магнітний резонанс)
HCl (кислота хлористоводнева)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₄ паладій (II) біс(трифенілфосфін)дихлорид
ГОБТ (НОВТ, 1-гідроксибензотриазол)	Pd(PPh ₃) ₄ паладій (0) тетракіс(трифенілфосфін)
ВЕРХ (Високоєфективна Рідинна хроматографія)	P ₂ O ₅ (фосфору пентоксид)
H ₂ SO ₄ (сірчана кислота)	POCl ₃ (фосфору оксихлорид)
Гц (герц)	r.t. (кімнатна температура)
K ₂ CO ₃ (калію карбонат)	ТГФ (THF, тетрагідрофуран)
KI (калію йодид)	ТШХ (TLC, тонкошарова хроматографія)
PXMC (LCMS, Рідинна Хроматографія Мас-спектр)	RT (час утримання)
LiAlH ₄ (літію алюмінію гідрид)	

Всі посилання на розсіл означають насичений водний розчин NaCl. Якщо не вказано інший, всі значення температури виражені в °C (стоградусна шкала за Цельсієм). Всі реакції здійснюються не в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не вказано інше.

Використана мікрохвильова піч являє собою апаратуру від Biotage (Optimizer™), обладнану внутрішнім зондом, який контролює температуру і тиск реакції та підтримує бажану температуру за допомогою комп'ютерного контролю.

¹H ЯМР спектри реєстрували на приладі Bruker 500МГц. Хімічні зсуви виражені в частинах на мільйон (проміле, δ одиниці). Константи сполучення виражені в герцах (Гц). Моделі розщеплення описують очевидні множинності та позначаються як s (синглет), d (дублет), t (триплет), k (квадриплет), kvint (квінтиплет), m (мультиплет).

PXMC реєстрували на системі Waters Micromass ZQ 2996 з наступними умовами. 3,0*50мм колонка з неіржавіючої сталі, заповнена 5мкм XTerra RP C-18; швидкість потоку 1мл/хв; рухома фаза: фаза А=0,1% мурашина кислота у воді, фаза В=0,07% мурашина кислота в ацетонітрилі. 0-0,5хв (А: 95%, В: 5%), 0,5-6,0хв (А: 0%, В: 100%), 6,0-6,5хв (А: 95%, В: 5%), 6,5-7хв (А: 95%, В: 5%); УФ-детектування: діодна матриця: 200-400нм, Об'єм ін'єкції: 3мкл.

Всі мас-спектри реєстрували з використанням методів іонізації електророзпиленням (ESI).

Більшість реакцій контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинах силіка-

гелю 0,25мм Macherey-Nagel (60F-2254) з візуалізацією в УФ-світлі. Флеш-колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі (220-440меш, Fluka).

Точку плавлення визначали на апараті Buchi B-540.

Приклад 1

2-Метил-(4-(4-феніл)бут-1-ініл)тіазол

До розчину CuI (45мг, 24мкмоль) в триетиламіні (3мл) додають 4-бром-2-метилтіазол (85мг, 0,48ммоль) та (PPh₃)₂PdCl₂ (17мг, 24мкмоль). Реакційну суміш охолоджують до 0°C та додають 1-(бут-3-ініл)бензол (67мкл, 0,48ммоль). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури і далі кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 днів. Триетиламін випарюють, додають воду та водну фракцію двічі екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розчином аміаку, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 9:1) з одержанням 25мг (0,1ммоль, 23%) 2-метил-(4-(4-феніл)бут-1-ініл)тіазолу у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 4,87хв; MC (ES+) m/z: 229,2.

Приклад 2

2-(4-(3-(2-Етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

2(А) 3-Хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 2-етилбензонітрилу (0,92г, 7ммоль)

дає 1,12г 2-етил-N'-гідроксибензамідину (вихід: 97%) у вигляді білого порошку ($T_{пл}=54-55^{\circ}\text{C}$).

R_f (ДХМ/МеОН 97:3): 0,20.

РХМС (час утримання): 0,81хв; МС (ES+) m/z : 165,0.

2(В) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2-етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(В), перетворення

3-хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (560мг, 3,4ммоль) дає 343мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2-етилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 44%) у вигляді жовтого масла.

R_f (ДХМ/МеОН99:1): 0,75.

РХМС (час утримання): 4,86хв; МС (ES+) не визначали.

2(С) 2-(4-(3-(2-Етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(С), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2-етилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (342мг, 1,51ммоль) дає 213мг 2-(4-(3-(2-етилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 46%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,71хв; МС (ES+) m/z : 304,0

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,62 (с, Н), 7,92 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,45-7,20 (м, 5Н), 3,33 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н), 3,00 (к, 2Н), 1,23 (т, 3Н).

Приклад 3

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон
3(А) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (10,3г, 65,1ммоль) та бут-3-ин-1-олу (5,08мл, 67,1ммоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/АсОЕт від 3:7 до 1:9) з одержанням 6,10г (41,4ммоль, 64%) 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу у вигляді коричневого масла.

3(В) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (96мг, 0,65ммоль), ізоіндолін-1,3-діон (140мг, 0,97ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін 3ммоль/г (340мг, 1,02ммоль) розчиняють в ДХМ (2мл) та охолоджують до 0°C . Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (226мг, 0,96ммоль), розчинений в ДХМ (0,5мл), по краплях додають протягом 30хв до реакційної суміші з наступним додаванням ТГФ (0,5мл), і реакційну суміш перемішують протягом 16год при кімнатній температурі. Після фільтрації крізь броунмілерит органічну фракцію промивають розчином аміаку, розсолом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 3:7) з одержанням 130мг (0,47ммоль, 73%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,08хв; МС (ES+) m/z : 277,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,91 (т, $J=7,0$, 2Н), 4,02 (т, $J=7,0$, 2Н), 7,34-7,43 (м, 1Н), 7,47-7,55

(м, 1Н), 7,73 (дд, $J=3,0$ та $5,5$, 2Н), 7,80-7,85 (м, 1Н), 7,86 (дд, $J=3,0$ та $5,5$, 2Н), 8,56-8,61 (м, 1Н).

Приклад 4

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)фалазин-1(2Н)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 3(В), з 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (102мг, 0,69ммоль, Приклад 3(А)) та фалазин-1(2Н)-ону (152мг, 1,04ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 97:3) з наступною дистіляцією з колби в колбу (bulb-to-bulb) (100°C , 0,1мбар) з одержанням 22мг (79ммоль, 11%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)фалазин-1(2Н)-ону у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 2,70хв; МС (ES+) m/z : 276,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,18 (т, $J=7,0$, 2Н), 4,59 (т, $J=7,0$, 2Н), 7,72-7,85 (5Н), 8,23 (с, 1Н), 8,23-8,28 (м, 1Н), 8,43 (д, $J=7,5$, 1Н), 8,72 (д, $J=6,0$, 1Н).

Приклад 5

2-(4-Фенілбут-1-иніл)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-хлорхіноліну (300мг, 1,83ммоль) та 1-(бут-3-иніл)бензолу (200мг, 1,54ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 95:5) з одержанням 148мг (0,57ммоль, 37%) 2-(4-фенілбут-1-иніл)хіноліну у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,51хв; МС (ES+) m/z : 258,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,80 (т, $J=7,5$, 2Н), 3,02 (т, $J=7,5$, 2Н), 7,21-7,25 (м, 1Н), 7,27-7,35 (4Н), 7,43 (д, $J=8,5$, 1Н), 7,52-7,56 (м, 1Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,79 (д, $J=8,0$, 1Н), 8,09-8,20 (2Н).

Приклад 6

2-(4-Фенілбут-1-иніл)піримідин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіримідину (290мг, 1,82ммоль) та 1-(бут-3-иніл)бензолу (200мг, 1,54ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 85:15) з одержанням 275мг (1,32ммоль, 86%) 2-(4-фенілбут-1-иніл)піримідину у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,51хв; МС (ES+) m/z : 209,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,76 (т, $J=7,5$, 2Н), 3,00 (т, $J=7,5$, 2Н), 7,20-7,24 (2Н), 7,25-7,28 (2Н), 7,29-7,33 (2Н), 8,70 (д, $J=5,0$, 2Н).

Приклад 7

2-(4-Фенілбут-1-иніл)бензо[d]оксазол

До розчину CuI (15мг, 81ммоль) в триетиламіні (3мл) додають 2-хлорбензо[d]оксазол (250мг, 1,63ммоль), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (57мг, 81ммоль), зв'язаний з полімером трифенілфосфін 3ммоль/г (98мг, 293ммоль) та розчин 1-(бут-3-иніл)бензолу (250мг, 1,92ммоль) в ДМФА (0,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 25хв при 120°C в мікрохвильовому резонаторі. Реакцію гасять, як описано у Прикладі 1. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 95:5) з одержанням 163мг (0,66ммоль, 40%) 2-(4-

фенілбут-1-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,84хв; МС (ES+) m/z: 248,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,81 (д, J=7,5, 2H), 3,00 (д, J=7,5, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,26-7,29 (2H), 7,31-7,40 (4H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H).

Приклад 8

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол гідрохлорид

8(A) 2-(Бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Розчин трифенілфосфіну (16,0г, 61,2ммоль) в суміші ацетонітрил/піридин 1:1 (30мл) по краплях додають протягом 2год до розчину пент-4-еноєвої кислоти (2,00г, 20,4ммоль), 2-амінофенолу (2,31г, 21,0ммоль), Et₃N (8,50мл, 61,2ммоль) та CCl₄ (7,87мл, 81,6ммоль) в суміші ацетонітрил/піридин 1:1 (20мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 днів при кімнатній температурі і розчинник випарюють. Залишок розчиняють в ДХМ і промивають насиченим розчином аміаку. Водну фракцію двічі екстрагують ДХМ. Одержану органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 1,37г (8,03ммоль, 39%) 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді масла червоного кольору.

8(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (746мг, 4,67ммоль) та 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (800мг, 4,67ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок розчиняють в ДХМ, додають син-2-піридинкарбоксальдоксим (684мг, 5,60ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Розчинник випарюють та одержаний сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 923мг (3,72ммоль, 79%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

8(C) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол гідрохлорид

Розчин HCl в діоксані (4,65мл, 0,8М, 3,72ммоль) додають до розчину 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (923мг, 3,72ммоль) в діоксані (50мл). Одержану суспензію охолоджують до 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год, та фільтрують. Осад двічі промивають діоксаном та сушать під вакуумом з одержанням 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу гідрохлориду (830мг, 2,91ммоль, 78%) у вигляді білої твердої речовини (T_{пл}=143,5-145°C).

РХМС (час утримання): 3,29хв; МС (ES+) m/z: 249,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,25 (т, J=7,4, 2H), 3,43 (т, J=7,4, 2H), 7,32-7,38 (2H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,74-7,80 (2H), 8,24-8,28 (м, 1H), 8,73 (д, J=6,0, 1H).

Приклад 9

2-(4-(3-(4-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

9(A) Етил-пент-4-иноат

Аналогічно способу, описаному в [Tetrahedron., 2000, 56, 5735-5742], суміш 4-пентиноєвої кислоти (10г, 102ммоль) та H₂SO₄ 98% (0,338мл, 6,12ммоль) в етанолі (113мл) нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють та сирий продукт розчиняють в етилацетаті, промивають 1М розчином натрію гідрокарбонату та водою. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 9,04г етилпент-4-иноату (вихід: 70%) у вигляді безбарвного масла.

9(B) Етил 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (60мг, 0,315ммоль) і триетиламіні (17,70мл, 126ммоль), додають 2-йодпіридин (1,29г, 6,30ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (202мг, 0,315ммоль). Одержують суспензію жовтого кольору та після декількох хвилин перемішування при кімнатній температурі додають розчин етилпент-4-иноату (790мг, 6,30ммоль) в 2 мл триетиламіні. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв і потім при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 20год. Триетиламіні упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою і розсоллом. Розчинник видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують за допомогою системи флеш-хроматографі (попередньо заповнена силікагелем колонка 25г, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 1,17г етил 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноату (вихід: 78%) у вигляді масла коричнюватого кольору.

9(C) 5-(Піридин-2-іл)пент-4-иноєва кислота

До 1М водного розчину NaOH (9,9мл), нагрітого до 50°C, повільно додають розчин етил 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноату (2г, 9,90ммоль) в 3мл етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 1год 30хв при 50°C та охолоджують до кімнатної температури. Потім додають 1н водну HCl (9,9мл, 9,90ммоль) і розчинник видаляють під тиском з одержанням 2,3г 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноєвої кислоти (вихід: 99%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яке може бути використане без подальшого очищення.

9(D) 2-(4-(3-(4-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

Суміш комерційно доступного 4-фтор-N'-гідроксибензамідину (220мг, 1,4ммоль), 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноєвої кислоти (330мг, 1,4ммоль), ГОБТ (210мг, 1,4ммоль) та ЕДКІ·HCl (400мг, 2,1ммоль) в діоксані (4,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 7год. Далі реакційну суміш нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 36год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, 1н розчином NaOH та знову водою. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 99:1 як елюент) з одержанням

103мг 2-(4-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 25%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 3,99хв; MC (ES+) m/z: 294,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,10 (м, 2Н), 7,68 (т, Н), 7,41 (д, Н), 7,27 (д, Н), 7,21-7,14 (м, 2Н), 3,32 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 10

2-(4-(3-Феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 9(D), перетворення комерційно доступного N'-гідроксибензамідину (190мг, 1,4ммоль) дає 59мг 2-(4-(3-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 15%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 3,83хв; MC (ES+) m/z: 276,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,09 (м, Н), 7,70 (т, Н), 7,54-7,46 (м, 3Н), 7,42 (д, Н), 7,30-7,25 (м, 2Н), 3,33 (т, 2Н), 3,09 (т, 2Н).

Приклад 11

2-Метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1Н-імідазол

11(A) Етил 4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилат

В цілому, були здійснені модифікації методики, наведеної в [J. Org. Chem., 1999, 64, 23, 8608-8615]. Розчин комерційно доступного 4-йод-2-метил-1Н-імідазолу (520мг, 2,5ммоль) в ТГФ (8,3мл), що містить ДІЕА (1,07мл, 6,25ммоль) та ДМАП (150мг, 1,30ммоль), охолоджують на льодяній бані при 0°C. Розчин етилхлорформіату (678мг, 6,25ммоль) в ТГФ (2,5мл) повільно додають протягом періоду 20хв до реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 48год і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДХМ та органічну фракцію промивають розсоллом, водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 97:3 як елюент) з одержанням 660мг етил-4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилату (вихід: 94%) у вигляді безбарвного масла.

11(B) Етил 2-метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1Н-імідазол-1-карбоксилат

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (20мг, 0,1ммоль) і триетиламін (5,81мл, 41,40ммоль), додають етил 4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилат (580мг, 2,07ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (66мг, 0,1ммоль). Одержують суспензію жовтого кольору та після декількох хвилин перемішування при кімнатній температурі додають комерційно доступний 4-феніл-1-бутин (269мг, 2,07ммоль) в триетиламіні (0,5мл). Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв і потім при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 20год. Триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою і розсоллом, сушать (MgSO₄) та упарюють. Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силі-

кагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 99:1 як елюент) з одержанням 410мг етил 2-метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1Н-імідазол-1-карбоксилату (вихід: 70%) у вигляді коричневого масла.

R_f (ДХМ/MeOH 99:1)=0,3.

PXMC (час утримання): 4,39хв; MC (ES+) m/z: 283,1.

11(C) 2-Метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1Н-імідазол

0,45мл 2,0н розчину NaOH по краплях додають до розчину етил 2-метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1Н-імідазол-1-карбоксилату (250мг, 0,9ммоль) в етанолі (4,5мл) і суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Етанол випарюють при зниженому тиску. До сирого продукту додають воду і водну фракцію екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 163мг 2-метил-4-(4-фенілбут-1-иніл)-1-імідазолу (вихід: 86%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (T_{пл}=124-126°C).

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,3.

PXMC (час утримання): 0,64-2,41хв; MC (ES+) m/z: 211,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,32-7,19 (м, 6Н), 3,80 (с, NH), 2,89 (м, 2Н), 2,67 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н).

Приклад 12

N-Метил-N-феніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
12(A) N-метил-N-феніл-пент-4-инамід

До розчину N-метилбензоламіну (110мг, 1,02ммоль) в ДХМ (3мл) послідовно додають при кімнатній температурі 4-пентиноєву кислоту (100мг, 1,02ммоль), ГОБТ (171мг, 1,12ммоль) та ЕДКІ·HCl (293мг, 1,53ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять водою. Органічну фракцію відокремлюють і промивають 1М розчином натрію гідрокарбонату та водою. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 150мг N-метил-N-фенілпент-4-инаміду (вихід: 78%) у вигляді масла оранжевого кольору, яке може бути використане без подальшого очищення.

PXMC (час утримання): 3,26хв; MC (ES+) m/z: 188,1.

12(B) N-Метил-N-феніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 74(E), перетворення N-метил-N-фенілпент-4-инаміду (150мг, 0,80ммоль) дає 130мг N-метил-N-феніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду (вихід: 61%) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (T_{пл}=68-71°C). Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 95:5 як елюент).

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,20.

PXMC (час утримання): 2,89хв; MC (ES+) m/z: 265,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,55 (с, Н), 7,73 (т, Н), 7,48-7,40 (м, 3Н), 7,36 (т, Н), 7,29 (т, Н), 7,25-7,20 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 2,77 (т, 2Н), 2,45 (т, 2Н).

Приклад 13

N-(4-Фторфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

13(A) N-(4-фторфеніл)-N-метилпент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 12(А), перетворення 4-фтор-N-метилбензоламіну (127мг, 0,52ммоль) дає 180мг N-(4-фторфеніл)-N-метилпент-4-инаміду (вихід: 91%) у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,38хв; МС (ES+) m/z: 206,1.

13(В) N-(4-Фторфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 74(Е), перетворення N-(4-фторфеніл)-N-метилпент-4-инаміду (170мг, 0,83ммоль) дає 157мг N-(4-фторфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду (вихід: 67%) у вигляді масла оранжевого кольору. Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 95:5 як елюент) R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,23.

РХМС (час утримання): 3,06хв; МС (ES+) m/z: 283,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,55 (с, Н), 7,65 (т, Н), 7,47 (д, Н), 7,24-7,18 (м, 3Н), 7,15-7,08 (м, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 2,75 (т, 2Н), 2,41 (т, 2Н).

Приклад 14

2-(4-(2-Фенілтіазол-4-іл)бут-1-иніл)піридин

14(А) 4-(Бромметил)-2-фенілтіазол

Бром (177мг, 1,1ммоль) додають безпосередньо в розчин трифенілфосфіну (288мг, 1,1ммоль) в ДХМ (2мл) з одержанням білого осаду. Температуру знижують до -6°C . По краплях додають розчин комерційно доступного (2-фенілтіазол-4-іл)метанолу (200мг, 1,04ммоль) в ДХМ (1мл). Одержану суміш витримують при -6°C , витримуючи при цій температурі протягом 15хв і потім нагрівають до кімнатної температури протягом 1год. Утворюється білий осад. Розчин фільтрують та білий осад промивають ДХМ. Білий осад збирають та розчиняють в 0,5М NaHCO_3 . Після перемішування протягом 30хв водну фракцію екстрагують ДХМ та органічну фракцію промивають водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 248мг 4-(бромметил)-2-фенілтіазолу (вихід: 71%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,46хв; МС (ES+): відсутність іонізації.

14(В) 4-(4-(Триметилсиліл)бут-3-иніл)-2-фенілтіазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 74(С), перетворення 4-(бромметил)-2-фенілтіазолу (185мг, 0,73ммоль) дає 191мг 4-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-2-фенілтіазолу (вихід: 92%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 5,56хв; МС (ES+) m/z: 286,1.

14(С) 4-(Бут-3-иніл)-2-фенілтіазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 74(Д), перетворення 4-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-2-фенілтіазолу (191мг, 0,67ммоль) дає 111мг 4-(бут-3-иніл)-2-фенілтіазолу (вихід: 77%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,53хв; МС (ES+) m/z: 214,1.

14(Д) 2-(4-(2-Фенілтіазол-4-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 74(Е), перетворення 4-(бут-3-иніл)-2-

фенілтіазолу (111мг, 0,52ммоль) дає 88мг 2-(4-(2-фенілтіазол-4-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 58%) у вигляді коричневого масла. Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 60:40)=0,23.

РХМС (час утримання): 4,11хв; МС (ES+) m/z: 291,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,61 (с, Н), 7,98-7,93 (м, 2Н), 7,76 (т, Н), 7,48-7,40 (м, 4Н), 7,33 (м, Н), 7,18 (м, Н), 3,20 (т, 2Н), 2,98 (т, 2Н).

Приклад 15

2-(4-(3-о-Толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

15(А) N'-Гідрокси-2-метилбензамідин

Суміш 2-метилбензонітрилу (0,950мл, 8ммоль), гідроксиламіну 50% у воді (1,6мл, 24ммоль) та EtOH (8мл) нагрівають до 70°C , витримуючи при цій температурі протягом 48год. Аналіз ТШХ (суміш ДХМ/МеОН 97:3 як елюент) показує завершення реакції. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 1,2г N'-гідрокси-2-метилбензамідину (вихід: 100%) у вигляді білого порошку ($T_{\text{пл}}=147-148,5^\circ\text{C}$), який може бути використаний без подальшого очищення.

R_f Амідоксим (суміш ДХМ/МеОН 97:3 як елюент): 0,2.

15(В) 5-(Бут-3-иніл)-3-о-толіл-1,2,4-оксадіазол

В трубці реактора суміш N'-гідрокси-2-метилбензамідину (555мг, 3,7ммоль), 4-пентиноєвої кислоти (363мг, 3,7ммоль), ГОБТ (0,56г, 3,7ммоль) та $\text{EDCl} \cdot \text{HCl}$ (1,06г, 5,55ммоль) в діоксані (7,4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Після проходження вказаного часу суміш нагрівають до 80°C , витримуючи при цій температурі протягом ночі в реакторному блоку. Суміш упарюють. Органічну фракцію промивають водою, 1н розчином NaOH та знову водою. Розчинник випарюють в Genevac протягом 75хв при 40°C з використанням програми низької точки кипіння. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, ДХМ як елюент) з одержанням 250мг 5-(бут-3-иніл)-3-о-толіл-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 32%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,36хв; МС (ES+) m/z: 213,1.

R_f Оксадіазол (суміш ДХМ/МеОН 99:1 як елюент): 0,75.

15(С) 2-(4-(3-о-Толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (11мг, 0,06ммоль) та триетиламін (3,3мл, 24ммоль), додають 2-бромпіридин (115мкл, 1,2ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42мг, 0,06ммоль) в атмосфері азоту. Утворюється жовта суспензія та після 5хв перемішування при кімнатній температурі додають розчин 5-(бут-3-иніл-3-о-толіл-1,2,4-оксадіазолу (249мг, 1,2ммоль) в 0,7мл триетиламіну в атмосфері азоту. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв і потім при 80°C , витримуючи при цій температурі протягом 20год в атмосфері азоту. Триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають роз-

чином амонію хлориду, водою, розчином NaCl, сушать (MgSO₄) та упарюють. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка ДХМ/MeOH 99:1 як елюент) з одержанням 103мг 2-(4-(3-о-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-инілпіридину (вихід: 30%) у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,11хв; МС (ESt) m/z: 290,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,76 (с, Н), 8,01 (м, Н), 7,81 (м, Н), 7,72 (м, Н), 7,41-7,31 (м, 4Н), 3,37 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,63 (с, 3Н).

Приклад 16

2-(4-(3-Бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

16(A) N'-Гідрокси-2-фенілацетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-фенілацетонітрилу (0,93мл, 8ммоль) дає 1,2г N'-гідрокси-2-фенілацетамідину (вихід: 100%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=58-60°C).

16(B) 3-Бензил-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протрколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення N'-гідрокси-2-фенілацетамідин (555мг, 3,7ммоль) дає 165мг 3-бензил-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 21%) у вигляді масла жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,89хв; МС (ES+) m/z: 213,1.

16(C) 2-(4-(3-Бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 3-бензил-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (165мг, 0,8ммоль) дає 22мг 2-(4-(3-бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 10%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z: 290,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,76 (с, Н), 7,72 (т, Н), 7,35-7,24 (м, 7Н), 4,08 (с, 2Н), 3,22 (м, 2Н), 2,95 (м, 2Н).

Приклад 17

2-(4-(3-(2-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

17(A) 2-(2-Фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(2-фторфеніл)ацетонітрилу (1,03мл, 8ммоль) дає 1,33г 2-(2-фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідину (вихід: 99%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=85-87°C).

17(B) 3-(2-Фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення 2-(2-фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідину (622мг, 3,7ммоль) дає 212мг 3-(2-фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 25%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,96хв; МС (ES+) m/z: 231,1.

17(C) 2-(4-(3-(2-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 3-(2-фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (212мг, 0,9ммоль) дає 15мг 2-(4-(3-(2-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 5%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,63хв; МС (ES+) m/z: 308,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,76 (с, Н), 7,85 (с, Н), 7,70 (м, Н), 7,33-7,22 (м, 3Н), 7,12-7,04 (м, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,26 (м, 2Н), 3,01 (м, 2Н).

Приклад 18

2-(4-(3-(2-Метилбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

18(A) N'-Гідрокси-2-о-толілацетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-о-толілацетонітрилу (1мл, 8ммоль) дає 1,3г N'-гідрокси-2-о-толілацетамідину (вихід: 99%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=116-118°C).

18(B) 3-(2-Метил бензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення N'-гідрокси-2-о-толілацетамідину (607мг, 3,7ммоль) дає 126мг 3-(2-метилбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 15%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,16хв; МС (ES+) m/z: 227,1.

18(C) 2-(4-(3-(2-Метилбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 3-(2-метилбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (126мг, 0,6ммоль) дає 68мг 2-(4-(3-(2-метилбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 37%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,84хв; МС (ES+) m/z: 304.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (д, Н), 7,68 (т, Н), 7,35 (т, Н), 7,30-7,22 (м, 3Н), 7,12-7,12 (м, 2Н), 4,07 (с, 2Н), 3,21 (т, 2Н), 2,97 (т, 2Н), 2,38 (с, 3Н).

Приклад 19

2-(4-(3-(4-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

19(A) 2-(4-Фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(4-фторфеніл)ацетонітрилу (0,97мл, 8ммоль) дає 1,34г 2-(4-фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідину (вихід: 100%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=104-106°C).

19(B) 3-(4-Фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення 2-(4-фторфеніл)-N'-гідроксіяцетамідину (622мг, 3,7ммоль) дає 388мг 3-(4-фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 46%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,01хв; МС (ES+) m/z: 231,1.

19(C) 2-(4-(3-(4-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 3-(4-фторбензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазолу (388мг, 1,7ммоль) дає 80мг 2-(4-(3-(4-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 15%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,71хв; МС (ES+) m/z: 308,1

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,80 (с, Н), 7,33-7,28 (м, 4Н), 7,02-6,96 (м, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 3,26 (м, 2Н), 2,96 (м, 2Н).

Приклад 20

2-(4-(3-(4-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

20(A) N'-Гідрокси-2-(4-метоксибензил)ацетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(4-метоксибензил)ацетонітрилу (1,09мл, 8ммоль) дає 1,43г N'-гідрокси-2-(4-метоксибензил)ацетамідину (вихід: 99%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=104-106°C).

20(B) 3-(4-Метоксибензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення N'-гідрокси-2-(4-метоксибензил)ацетамідину (666мг, 3,7ммоль) дає 211мг 3-(4-метоксибензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 24%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,89хв; МС (ES+) m/z: 243,1.

20(C) 2-(4-(3-(4-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 3-(4-метоксибензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазолу (211мг, 0,9ммоль) дає 33мг 2-(4-(3-(4-метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 11%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,56хв; МС (ES+) m/z: 320,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,80 (с, Н), 7,28-7,26 (м, 4Н), 6,87-6,83 (м, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,24 (м, 2Н), 2,96 (м, 2Н).

Приклад 21

2-(4-(3-Ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

21(A) N'-Гідрокси-ізобутирамідин

У відповідності до загального протоколу, для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення ізобутиронітрилу (0,75мл, 8ммоль) дає 0,81г N'-гідрокси-ізобутирамідину (вихід: 99%) у вигляді безбарвного масла.

21(B) 5-(Бут-3-ініл)-3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення N'-гідрокси-ізобутирамідину (378мг, 3,7ммоль) дає 151мг 5-(бут-3-ініл)-3-ізопропіл-

1,2,4-оксадіазолу (вихід: 25%) у вигляді жовтого масла. РХМС (час утримання): 3,16хв; МС (ES+) m/z: 165,1.

21(C) 2-(4-(3-Ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазолу (151мг, 0,9ммоль) дає 62мг 2-(4-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин (вихід: 29%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 2,93хв; МС (ES+) m/z: 242,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,80 (с, Н), 7,50-7,30 (м, 2Н), 3,27 (м, 2Н), 3,12 (м, Н), 2,98 (м, 2Н), 1,36 (д, 6Н).

Приклад 22

2-(4-(3-Бутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

22(A) N'-Гідроксипентанамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення пентаннітрилу (0,85мл, 8ммоль) дає 0,91г N'-гідроксипентанамідину (вихід: 98%) у вигляді безбарвного масла.

22(B) 5-(Бут-3-ініл)-3-бутил-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення N'-гідроксипентанамідину (430мг, 3,7ммоль) дає 205мг 5-(бут-3-ініл)-3-бутил-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 31%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,75хв; МС (ES+) m/z: 179,1.

22(C) 2-(4-(3-Бутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-бутил-1,2,4-оксадіазолу (205мг, 1,2ммоль) дає 28мг 2-(4-(3-бутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 9%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,44хв; МС (ES+) m/z: 256,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,65 (т, Н), 7,40 (м, Н), 7,25 (м, Н), 3,23 (т, 2Н), 2,98 (т, 2Н), 2,74 (т, 2Н), 1,74 (м, 2Н), 1,40 (м, 2Н), 0,94 (т, 3Н).

Приклад 23

2-(4-(3-(3-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

23(A) 2-(3-Фторфеніл)-N'-гідроксиацетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(3-фторфеніл)ацетонітрилу (0,94мл, 8ммоль) дає 1,34г 2-(3-фторфеніл)-N'-гідроксиацетамідину (вихід: 99%) у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору.

23(B) 3-(3-Фторбензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(B), перетворення 2-(3-фторфеніл)-N'-гідроксиацетамідину (622мг, 3,7ммоль) дає 209мг 3-(3-фторбензил)-5-(бут-3-ініл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 25%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 231,1.

23(С) 2-(4-(3-(3-Фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(С), перетворення 3-(3-фторбензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (209мг, 0,9ммоль) дає 63мг 2-(4-(3-(3-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 23%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,69хв; МС (ES+) m/z: 308,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,70 (т, Н), 7,32-7,24 (м, 3Н), 7,12-7,09 (д, Н), 7,06-7,02 (с, Н), 6,98-6,92 (м, Н), 4,07 (с, 2Н), 3,21 (т, 2Н), 2,96 (т, 2Н).

Приклад 24

2-(4-(3-(3-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

24(А) N'-Гідрокси-2-(3-метоксифеніл)ацетамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 2-(3-метоксифеніл)ацетонітрилу (1,09мл, 8ммоль) дає 1,43г N'-гідрокси-2-(3-метоксифеніл)ацетамідину (вихід: 99%) у вигляді жовтого масла.

24(В) 3-(3-Метоксибензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(В), перетворення N'-гідрокси-2-(3-метоксифеніл)ацетамідину (667мг, 3,7ммоль) дає 259мг 3-(3-метоксибензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 29%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 243,1.

24(С) 2-(4-(3-(3-Метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(С), перетворення 3-(3-метоксибензил)-5-(бут-3-иніл)-1,2,4-оксадіазолу (259мг, 1,1ммоль) дає 60мг 2-(4-(3-(3-метоксибензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 17%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,64хв; МС (ES+) m/z: 320,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,70 (т, Н), 7,25-7,20 (м, 3Н), 6,94-6,86 (м, 2Н), 6,80 (м, Н), 4,05 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,21 (т, 2Н), 2,96 (т, 2Н).

Приклад 25

2-(4-(3-(2-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

25(А) 2-Фтор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 2-фторбензонітрилу (0,86мл, 8ммоль) дає 1,22г 2-фтор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 99%) у вигляді жовтого масла.

25(В) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(В),

перетворення 2-фтор-N'-гідроксибензамідину (570мг, 3,7ммоль) дає 405мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 51%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z: 217,1.

25(С) 2-(4-(3-(2-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(С), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (405мг, 1,9ммоль) дає 58мг 2-(4-(3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 10%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,68хв; МС (ES+) m/z: 294,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 8,05 (т, Н), 7,70 (м, Н), 7,53-7,48 (м, Н), 7,32-7,22 (м, 4Н), 3,37 (м, 2Н), 3,06 (м, 2Н).

Приклад 26

2-(4-(3-(3-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

26(А) 3-Фтор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 3-фторбензонітрилу (0,65мл, 8ммоль) дає 0,97г 3-фтор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 99%) у вигляді жовтого масла.

26(В) 5-(Бут-3-иніл)-3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 15(В), перетворення 3-фтор-N'-гідроксибензамідину (570мг, 3,7ммоль) дає 336мг 5-(бут-3-иніл)-3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 42%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,31хв; МС (ES+) m/z: 217,1.

26(С) 2-(4-(3-(3-Фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(С), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (336мг, 1,6ммоль) дає 57мг 2-(4-(3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 12%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z: 294,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,57 (с, Н), 7,90 (с, Н), 7,80 (д, Н), 7,70 (м, Н), 7,53-7,48 (м, 2Н), 7,32-7,18 (м, 2Н), 3,33 (м, 2Н), 3,07 (м, 2Н).

Приклад 27

5-Хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[д]оксазол

27(А) Пент-4-инімідинової кислоти метиловий естер

Натрій (291мг, 12,6ммоль) розчиняють в сухому метанолі (40мл). Пент-4-иннітрил (2,00г, 25,3ммоль) додають до реакційної суміші та розчин перемішують протягом 2 днів при кімнатній температурі. Оцтову кислоту (746мкл) додають з наступним випарюванням розчинника з одержанням 1,20г (10,8ммоль, 43%) пент-4-инімідинової

кислоти метилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

27(В) 2-(Бут-3-ініл)-5-хлорбензо[d]оксазол

Суміш пент-4-інімідинової кислоти метилового естеру (142мг, 1,28ммоль) та 2-аміно-4-хлорфенолу (227мг, 1,53ммоль) в дихлоретані (10мл) перемішують протягом 2 днів при кип'ятінні із зворотним холодильником. Розчинник випарюють, залишок частково розчиняють в метанолі та фільтрують. Фільтрат упарюють та одержаний сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 18мг (87мкмоль, 7%) 2-(бут-3-ініл)-5-хлорбензо[d]оксазолу.

27(С) 5-Хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (15мг, 96мкмоль) та 2-(бут-3-ініл)-5-хлорбензо[d]оксазолу (18мг, 87мкмоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 6,5мг (23мкмоль, 26%) 5-хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,84хв; МС (ES+) m/z: 283,0, 285,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,11 (т, J=7,5, 2H), 3,33 (т, J=7,5, 2H), 7,30 (дд, J=2,5 та 9,0, 1H), 7,33-7,41 (м, 1H), 7,43 (д, J=9,0, 1H), 7,48 (д, J=7,5, 1H), 7,67 (д, J=1,5, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 8,60 (д, J=5,0, 1H).

Приклад 28

5-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

28(А) 2-(Бут-3-ініл)-5-метилбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 27(В) з 2-аміно-4-метилфенол (181мг, 1,43ммоль). Одержаний сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 19мг (0,1ммоль, 7%) 2-(бут-3-ініл)-5-метилбензо[d]оксазолу.

28(В) 5-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (16мг, 0,1ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-5-метилбензо[d]оксазолу (19мг, 0,1ммоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/НН₄ОН 90:10:0,1 до 88:10:2) з одержанням 2,0мг (7,6мкмоль, 8%) 5-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,63хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,1.

Приклад 29

6-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

29(А) 2-(Бут-3-ініл)-6-метилбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 27(В), з 2-аміно-5-метилфенолу (192мг, 1,52ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 14мг (77мкмоль, 6%) 2-(бут-3-ініл)-6-метилбензо[d]оксазолу.

29(В) 6-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (14мг, 89мкмоль) та 2-(бут-3-ініл)-6-метилбензо[d]оксазолу (15мг, 81мкмоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/НН₄ОН 90:10:0,1 до 88:10:2) з одержанням 7,0мг (27мкмоль, 33%) 6-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,53хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,48 (с, 3H), 3,09 (т, J=7,5, 2H), 3,30 (т, J=7,5, 2H), 7,13 (д, J=8,0, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,0, 1H), 7,55 (д, J=8,0, 1H), 7,75-7,82 (м, 1H), 8,59 (д, J=5,0, 1H).

Приклад 30

4-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

30(А) 2-(Бут-3-ініл)-4-метилбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 27(В) з 2-аміно-3-метилфенолу (183мг, 1,48ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 12мг (66мкмоль, 5%) 2-(бут-3-ініл)-4-метилбензо[d]оксазолу.

30(В) 4-Метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (12мг, 77мкмоль) та 2-(бут-3-ініл)-4-метилбензо[d]оксазолу (13мг, 70мкмоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/НН₄ОН від 90:5:0,1 до 87:10:3) з одержанням 7,0мг (27мкмоль, 38%) 4-метил-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,60 (с, 3H), 3,11 (т, J=8,0, 2H), 3,33 (т, J=8,0, 2H), 7,11 (д, J=7,5, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,5, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,0, 1H), 7,81-7,90 (м, 1H), 8,61 (д, J=4,5, 1H).

Приклад 31

2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 4-бром-2-метилтіазолу (47мг,

2,7ммоль) та 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу (454мг, 2,65ммоль, Приклад 8(A)). Реакційну суміш перемішують протягом одного дня при кип'ятінні із зворотним холодильником. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) та розтиранням з пентаном з одержанням 14мг (52мкмоль, 2%) 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Приклад 32

2-(4-(5-Феніл-2Н-тетразол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

32(A) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-ол

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (38мг, 0,2ммоль) і триетиламін (11мл, 80ммоль), додають 2-бромпіридин (632мг, 4ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140мг, 0,2ммоль). Одержують суспензію жовтого кольору та після декількох хвилин перемішування при кімнатній температурі додають розчин бут-3-ин-1-олу (280мг, 4ммоль) в триетиламіні (2,2мл). Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв і потім при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 20год. Триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою і розсоллом, сушать (MgSO₄) та упарюють. Продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 15г силікагелю колонка, елюент від 100% ДХМ до ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 440мг 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (вихід: 74%) у вигляді масла коричневого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,5.

РХМС (час утримання): 0,60хв; МС (ES+) m/z: 148,1.

32(B) 2-(4-(5-Феніл-2Н-тетразол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Суміш 5-феніл-2Н-тетразолу (330мг, 2,2ммоль), 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (220мг, 1,49ммоль) та зв'язаного з полімером трифенілфосфіну (750мг, 2,2ммоль, навантаження 3ммоль/г) розчиняють в ДХМ (3мл) та перемішують при 0°C. По краплях додають діізопропілазодикарбоксилат (452мг, 2,2ммоль) при 0°C протягом періоду 30хв. Далі реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують крізь броунмілерит та розетку фільтра промивають ДХМ. Об'єднані органічні фракції промивають водним розчином аміаку, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 209мг 2-(4-(5-феніл-2Н-тетразол-2-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 51%) у вигляді рожевого порошку (T_{пл}=71-73°C).

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,4.

РХМС (час утримання): 3,74хв; МС (ES+) m/z: 276,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,17 (м, Н), 7,63 (т, Н), 7,53-7,46 (м, 2Н), 7,36 (д, Н), 7,25-7,20 (м, Н), 6,36 (м, 2Н), 4,93 (т, 2Н), 3,25 (т, 2Н).

Приклад 33

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазол[1,2-а]піридин

33(A) Етилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат

Розчин 2-амінопіридину (2г, 21ммоль) та етилбромпірувату (4,14г, 21ммоль) в етанолі (31мл) перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24год. Розчинник випарюють і залишок розчиняють в мінімальному об'ємі води. Розчин нейтралізують (рН=8) насиченим розчином натрію гідрокарбонату. Водну фракцію екстрагують АсОEt та органічну фракцію промивають насиченим розчином NaCl. Розчинник видаляють під тиском з одержанням 2,51г етилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (вихід: 62%) у вигляді масла оранжевого кольору, що може бути використане без додаткового очищення.

РХМС (час утримання): 0,72-1,39хв; МС (ES+) m/z: 191,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,12.

33(B) 2-Гідроксиметил-імідазо[1,2-а]піридин

До сухої круглодонної колби додають LiAlH₄ (650мг, 17ммоль) в безводному ТГФ (52мл) при перемішуванні. Розчин охолоджують до 0°C. По краплях додають розчин етилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (2,5г, 13ммоль) в сухому ТГФ (3мл). Розчин набуває зеленого кольору. Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв та 2год при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять за допомогою послідовного додавання 0,52мл води, 0,52мл 1М NaOH та 3x0,52мл води. Розчин фільтрують крізь броунмілерит. Органічну фракцію упарюють з одержанням 2,25г у вигляді рідини оранжевого кольору. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 95:5 як елюент) з одержанням 1г 2-гідроксиметил-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 51%) у вигляді масла коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 0,62; МС (ES+) m/z: 149,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,13.

33(C) 2-(Хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридин

До круглодонної колби, що містить 2-гідроксиметил-імідазо[1,2-а]піридин (800мг, 5,4ммоль) в ДХМ (8мл), додають при кімнатній температурі тіонілхлорид (1,96мл, 27ммоль). Розчин стає прозорим та через 10хв утворюється осад. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 1,10г твердої речовини коричневатого кольору як хлоргідратної форми 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 100%).

До насиченого розчину натрію гідрокарбонату (40мл) додають хлоргідратну форму 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину і водну фракцію екстрагують АсОEt. Органічні фракції об'єднують і промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 877мг 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 80%) у вигляді твердої речовини коричневатого кольору (T_{пл}=84-85°C).

РХМС (час утримання): 0,64; МС (ES+) m/z: 167,1.

33(D) 2-(4-(Триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(С), перетворення 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину (200мг, 1,2ммоль) дає 155мг 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 53%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,54-2,71хв; МС (ES+) m/z: 243,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,42.

33(E) 2-(Бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (140мг, 0,67ммоль) дає 70мг 2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 71%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,54хв; МС (ES+) m/z: 171,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,27.

33(F) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(С), перетворення 2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (70мг, 0,41ммоль) дає 34мг 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 33%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 99:1 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,60-1,57хв; МС (ES+) m/z: 248,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,32.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,54 (д, Н), 8,06 (д, Н), 7,64-7,57 (м, 2Н), 7,50 (с, Н), 7,40 (д, Н), 7,20-7,12 (м, 2Н), 6,75 (т, Н), 3,13 (т, 2Н), 2,93 (т, 2Н).

Приклад 34

N-(4-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

34(A) N-(4-Фторфеніл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 12(A), перетворення N-4-фторбензоламіну (566мг, 5,10ммоль) дає 922мг N-(4-фторфеніл)пент-4-инаміду (вихід: 95%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яка може бути використана без додаткового очищення.

РХМС (час утримання): 0,64хв; МС (ES+) m/z: 192,1.

R_f (ДХМ/МеОН 8/2)=0,2.

34(B) трет-Бутил-4-фторфенілпент-4-иноїлкарбамат

У відповідності до загального протоколу, описаного в [J. Med. Chem., 2000, 43, 20, 3718-3735], до розчину N-(4-фторфеніл)пент-4-инаміду (200мг, 1ммоль) в ДХМ (3мл) послідовно додають триетиламін (146мл, 1,05ммоль), (BOC)₂O (270мг, 1,3ммоль) та ДМАП (13мг, 0,1ммоль). Після перемішування протягом 18год при кімнатній температурі, розчинник видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують флеш-хроматографією

(попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 90:10 як елюент) з одержанням 274мг трет-бутил-4-фторфенілпент-4-иноїлкарбамату (вихід: 90%) у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 4,11хв; МС (ES+) m/z: 192,1 (МН⁺-Вос).

R_f (циклогексан/АсОЕт 90:10): 0,35.

34(С) трет-Бутил-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноїл-4-фторфенілкарбамат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(E), перетворення трет-бутил-4-фторфенілпент-4-иноїлкарбамату (274мг, 0,94ммоль) дає 299мг трет-бутил-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноїл-4-фторфенілкарбамату (вихід: 86%) у вигляді жовтого масла.

Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 99:1 як елюент).

РХМС (час утримання): 3,94хв; МС (ES+) m/z: 369.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,19.

34(D) N-(4-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

трет-Бутил-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноїл-4-фторфенілкарбамат (299мг, 0,81ммоль) розчиняють в ДХМ (4мл) з 0,01% (мас.) води. При кімнатній температурі до розчину додають 4мл трифтороцтової кислоти. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Коричневе масло розчиняють в насиченому розчині натрію гідрокарбонату до досягнення рН=8. Водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають розсолон, сушать над магнію сульфатом і розчинник видаляють при зниженому тиску. Тверду речовину коричневого кольору розтирають з сумішшю Et₂O/пентан (50:50). Тверду речовину збирають фільтрацією і промивають сумішшю Et₂O/пентан (50:50). Тверду речовину сушать профілізацією з одержанням 181мг N-(4-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду (вихід: 83%) у вигляді безбарвної твердої речовини (T_{пл}=189,9-190,2°C).

РХМС (час утримання): 2,83хв; МС (ES+) m/z: 269,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,23.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (с, Н), 7,68-7,61 (м, 2Н), 7,54-7,49 (м, 2Н), 7,38 (д, Н), 7,23 (м, Н), 7,11 (м, 2Н), 2,88 (т, 2Н), 2,70 (т, 2Н).

Приклад 35

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

35(A) 2-(Бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-амінобензолтіолом (387мг, 3,03ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 453мг (2,42ммоль, 80%) 2-(бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

35(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (127мг, 0,80ммоль)

та 2-(бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу (150мг, 0,80ммоль). Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 96мг (0,36ммоль, 45%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору ($T_{пл}=98,5-99,4^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,24хв; МС (ES+) m/z: 265,0.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,46 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,35-7,39 (2H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,99 (д, J=8,0, 1H), 8,54-8,57 (м, 1H).

Приклад 36

6-Хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

36(A) 2-(Бут-3-иніл)-6-хлорбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-5-хлорфенолу (290мг, 2,02ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 262мг (1,28ммоль, 65%) 2-(бут-3-иніл)-6-хлорбензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

36(B) 6-Хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (115мг, 0,73ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-6-хлорбензо[d]оксазолу (150мг, 0,73ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 107мг (0,38ммоль, 52%) 6-хлор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{пл}=101,5-102,2^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,49хв; МС (ES+) m/z: 283,0, 285,0.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,28 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,29 (дд, J=2,0 та 8,5, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,0, 1H), 7,59 (д, J=9,0, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 8,53-8,55 (м, 1H).

Приклад 37

5-Фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

37(A) 2-(Бут-3-иніл)-5-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-4-фторфенолу (259мг, 2,04ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 116мг (0,61ммоль, 30%) 2-(бут-3-иніл)-5-фторбензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

37(B) 5-Фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (96,9мг, 0,61ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5-фторбензо[d]оксазолу (116мг, 0,61ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одер-

жанням 84мг (0,31ммоль, 51%) 5-фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол у вигляді твердої речовини слабо жовтого кольору ($T_{пл}=100,1-101,0^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,11хв; МС (ES+) m/z: 267,1.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,06 (т, J=6,5, 2H), 3,29 (т, J=6,5, 2H), 7,02-7,07 (м, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,34-7,39 (2H), 7,43 (дд, J=4,5 та 9,0, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 8,52-8,55 (м, 1H).

Приклад 38

2-(6-(4-Фторфеніл)гекса-1,5-діініл)піридин

38(A) 3-(4-Фторфеніл)проп-2-ін-1-ол

В суху колбу, що містить суспензію міді йодиду (84мг, 0,44ммоль) і триетиламін (24,70мл), додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (310мг, 0,44ммоль) в атмосфері азоту. Одержують суспензію жовтого кольору. Реакційну суміш охолоджують до 0°C на льодяній бані перед додаванням 1-фтор-4-йодбензолу (1,95г, 8,80ммоль). Після проходження 5хв при 0°C розчин проп-2-ін-1-олу (493мг, 8,80ммоль) в триетиламіні (4мл) повільно додають в атмосфері азоту протягом періоду 15хв. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують 0°C , витримуючи при цій температурі протягом 30хв і потім нагрівають до кімнатної температури, витримуючи протягом 20год в атмосфері азоту. Триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою, розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 1,10г 3-(4-фторфеніл)проп-2-ін-1-олу (вихід: 83%) у вигляді жовтого масла.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,5.

РХМС (час утримання): 2,88хв, МС (ES+): відсутність іонізації.

38(B) 1-(3-Бромпроп-1-ініл)-4-фторбензол

Розчин 3-(4-фторфеніл)проп-2-ін-1-олу (1г, 6,80ммоль) в ДХМ (13,6мл) в атмосфері азоту охолоджують на льодяній бані при 0°C . 2,70г (8,2ммоль, навантаження 3ммоль/г) зв'язаного з полімером трифенілфосфіну потім додають з наступним додаванням 2,70г (8,2ммоль) тетрабромиду вуглецю. Реакційну суміш перемішують 15хв при 0°C та нагрівають до кімнатної температури, витримуючи при цій температурі протягом 90хв. Після фільтрації крізь броунмілерит, розчинник випарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 1,44г 1-(3-бромпроп-1-ініл)-4-фторбензолу у вигляді жовтого масла (вихід: 99%).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,6.

РХМС (час утримання): 4,14хв, МС (ES+): відсутність іонізації.

38(C)

(6-(4-Фторфеніл)гекса-1,5-діініл)триметилсилан

До розчину триметил(проп-1-ініл)силану (2,19г, 19,50ммоль) в 22мл тетрагідрофурану при -78°C , по краплях додають n-BuLi 2,5M в гексані (7,8мл, 20ммоль). Після перемішування протягом 2год при

-78°C повільно додають 1-(3-бромпроп-1-ініл)-4-фторбензол (1,40г, 6,5ммоль) в 6мл тетрагідрофурану та одержану суміш перемішують протягом 1год при -78°C та нагрівають до кімнатної температури, витримуючи при цій температурі протягом ще 1год. Реакційну суміш гасять водою та екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 1,57г (6-(4-фторфеніл)гекса-1,5-діїніл)триметилсилану (99%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,89хв, МС (ES+): відсутність іонізації.

38(D) 1-Фтор-4-(гекса-1,5-діїніл)бензол

До розчину (6-(4-фторфеніл)гекса-1,5-діїніл)триметилсилану (1,90г, 7,7ммоль) в ТГФ (24мл) охолоджують на льодяній бані при 0°C, по краплях додають розчин 7,7мл тетрабутиламонію фториду 1М в ТГФ (7,70ммоль). Реакційну суміш перемішують 15хв при 0°C та нагрівають до кімнатної температури, витримуючи при цій температурі протягом 2год 30хв. Реакцію гасять водою і водну фракцію екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 500мг 1-фтор-4-(гекса-1,5-діїніл)бензолу (вихід: 45%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,11хв, МС (ES+): відсутність іонізації.

38(E) 2-(6-(4-Фторфеніл)гекса-1,5-діїніл)піридин

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (11мг, 0,06ммоль) та триетиламін (3,4мл), додають 2-йодпіридин (246мг, 1,2ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42мг, 0,06ммоль) в атмосфері азоту. Одержують суспензію жовтого кольору після 5хв перемішування при кімнатній температурі. Розчин 1-фтор-4-(гекса-1,5-діїніл)бензолу (210мг, 1,2ммоль) в триетиламіні (0,5мл) потім додають в атмосфері N₂. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48год. Реакційну суміш упарюють. Сирий продукт розчиняють в ДХМ та органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою і розсоллом. Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищення флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/етилацетат від 90:10 до 80:20 як елюент) з одержанням 87мг 2-(6-(4-фторфеніл)гекса-1,5-діїніл)піридину (вихід: 29 %) у вигляді коричневого порошку (T_{пл}=68-69°C).

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,3.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 250,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,58 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,42-7,37 (м, 3Н), 7,22 (м, Н), 7,01-6,95 (м, 2Н), 2,76 (м, 4Н).

Приклад 39

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-

[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

39(A) 2-(Бут-3-ініл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з [1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону (405мг, 3,00ммоль) та бут-3-ін-1-олу (200мг, 2,85ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 140мг (0,75ммоль, 26%) 2-(бут-3-ініл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону.

39(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-ініл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону (70мг, 0,37ммоль) та 2-бромпіридину (65мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 23мг (87мкмоль, 23%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-

[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону у вигляді твердої речовини жовтого кольору (T_{пл}=95,5-96°C).

РХМС (час утримання): 2,43хв; МС (ES+) m/z: 265,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2) - 0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,00 (т, J=7,2, 2Н), 4,29 (т, J=7,2, 2Н), 6,46-6,51 (м, 1Н), 7,08-7,11(2Н), 7,19 (ддд, J=1,1, 4,8 та 7,8, 1Н), 7,38 (д, J=8,1, 1Н), 7,57-7,65 (м, 1Н), 7,73-7,78 (м, 1Н), 8,50-8,55 (м, 1Н).

Приклад 40

2-(4-(3-(2-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

40(A) N'-Гідрокси-2-метоксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-метоксибензонітрилу (0,86мл, 7ммоль) дає 1,1г N'-гідрокси-2-метоксибензамідину (вихід: 95%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=66-68°C).

40(B) 5-(Бут-3-ініл)-3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол

В трубковому реакторі суміш N'-гідрокси-2-метоксибензамідину (598мг, 3,6ммоль), 4-пентиноєвої кислоти (350мг, 3,6ммоль), ГОБТ (0,55г, 3,6ммоль) та ЕДКІ-НСІ (1,03г, 5,4ммоль) в діоксані (7,4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Після проходження вказаного часу суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі в реакційному блоку. Суміш упарюють та сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена колонка 25г, ДХМ як елюент) з одержанням 299мг 5-(бут-3-ініл)-3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу (36%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,39хв; МС (ES+) m/z: 229,0.

R_f Оксадіазол (суміш ДХМ/МеОН 99:1): 0,75.

40(C) 2-(4-(3-(2-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (12мг, 0,07ммоль) і триетиламін (4,1мл, 29ммоль), додають 2-йодпіридин (139мг, 1,3ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (46мг, 0,07ммоль) в атмосфері азоту. Одержують суспензію жовтого кольору та після декількох хвилин перемішування при кімнатній температурі додають розчин 5-(бут-3-ініл)-3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-

оксадіазолу (299мг, 1,3ммоль) в триетиламіні (0,7мл) в атмосфері азоту. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20год в атмосфері азоту. Триетиламін видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена колонка 10г, циклогексан/АсОEt від 60:40 до 50:50 як елюент) з одержанням 50мг 2-(4-(3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (13%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,04хв; МС (ES+) m/z: 306,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 8,01 (дд, Н), 7,62 (т, Н), 7,48 (т, Н), 7,38 (д, Н), 7,23-7,18 (м, Н), 7,11-7,04 (м, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 3,32 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н).

Приклад 41

2-(4-(3-(3-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

41(A) N'-Гідрокси-3-метоксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 3-метоксибензонітрилу (0,87мл, 7ммоль) дає 1,1г N'-гідрокси-3-метоксибензамідину (вихід: 95%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=59-61°C).

41(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-3-метоксибензамідину (598мг, 3,6ммоль) дає 276мг 5-(бут-3-иніл)-3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 34%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,79хв; МС (ES+) m/z: 229,0.

41(C) 2-(4-(3-(3-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу (276мг, 1,2ммоль) дає 128мг 2-(4-(3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 35%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,59хв; МС (ES+) m/z: 306,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,68 (д, Н), 7,65-7,60 (м, 2Н), 7,41-7,36 (м, 2Н), 7,22 (м, Н), 7,06 (д, Н), 3,88 (с, 3Н), 3,32 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н).

Приклад 42

2-(4-(3-(4-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

42(A) N'-Гідрокси-4-метоксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 4-метоксибензонітрилу (0,93г, 7ммоль) дає 1,1г N'-гідрокси-4-метоксибензамідину (вихід: 95%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=113-115°C).

42(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-4-метоксибензамідину

(598мг, 3,6ммоль) дає 343мг 5-(бут-3-иніл)-3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 42%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,81хв; МС (ES+) m/z: 229,0.

42(C) 2-(4-(3-(4-Метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу (343мг, 1,5ммоль) дає 98мг 2-(4-(3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 21%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,51хв; МС (ES+) m/z: 306,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 8,01-8,05 (м, 2Н), 7,62 (т, Н), 7,38 (д, Н), 7,22 (м, Н), 7,02-6,97 (м, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,28 (т, 2Н), 3,04 (т, 2Н).

Приклад 43

2-(4-(3-м-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

43(A) N'-Гідрокси-3-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 3-метилбензонітрилу (0,83мл, 7ммоль) дає 1,03г N'-гідрокси-3-метилбензамідину (вихід: 98%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=86-88°C).

43(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-м-толіл-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-3-метилбензамідину (541мг, 3,6ммоль) дає 226мг 5-(бут-3-иніл)-3-м-толіл-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 30%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,98хв; МС (ES+) m/z: 213,1.

43(C) 2-(4-(3-м-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-м-толіл-1,2,4-оксадіазолу (226мг, 1,1ммоль) дає 144мг 2-(4-(3-м-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 45%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,76хв; МС (ES+) m/z: 290,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,93-7,87 (м, 2Н), 7,62 (т, Н), 7,41-7,36 (м, 2Н), 7,32 (м, Н), 7,22 (м, Н), 3,31 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н), 2,43 (с, 3Н).

Приклад 44

2-(4-(3-п-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

44(A) N'-Гідрокси-4-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 4-метилбензонітрилу (0,82г, 7ммоль) дає 1,03г N'-гідрокси-4-метилбензамідину (вихід: 98%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=143-144°C).

44(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-п-толіл-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B),

перетворення N'-гідрокси-4-метилбензамідину (541мг, 3,6ммоль) дає 482мг 5-(бут-3-ініл)-3-л-толіл-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 63%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z: 213,1.

44(С) 2-(4-(3-п-Толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(С), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-п-толіл-1,2,4-оксадіазолу (482мг, 2,3ммоль) дає 175мг 2-(4-(3-п-толіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 26%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,76хв; МС (ES+) m/z: 290,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,93-7,87 (м, 2Н), 7,62 (т, Н), 7,38 (д, Н), 7,32-7,28 (м, 2Н), 7,22 (м, Н), 3,31 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н), 2,42 (с, 3Н).

Приклад 45

2-(4-(3-(2-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

45(А) 2-Хлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 2-хлорбензонітрилу (0,96г, 7ммоль) дає 1,01г 2-хлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 85%) у вигляді порошку бежевого кольору (Т_{пл}=79-81°C).

45(В) 5-(Бут-3-ініл)-3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(В), перетворення 2-хлор-N'-гідроксибензамідину (614мг, 3,6ммоль) дає 210мг 5-(бут-3-ініл)-3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 25%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,83хв; МС (ES+) m/z: 233,0.

45(С) 2-(4-(3-(2-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(С), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (210мг, 0,9ммоль) дає 124мг 2-(4-(3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 45%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,59хв; МС (ES+) m/z: 310,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,93 (д, Н), 7,62 (т, Н), 7,48-7,37 (м, 3Н), 7,22 (м, Н), 7,22 (м, Н), 3,35 (т, 2Н), 3,08 (т, 2Н).

Приклад 46

2-(4-(3-(3-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

46(А) 3-Хлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 3-хлорбензонітрилу (0,96г, 7ммоль) дає 1,18г 3-хлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 99%) у вигляді порошку бежевого кольору (Т_{пл}=103-105°C).

46(В) 5-(Бут-3-ініл)-3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(В), перетворення 3-хлор-N'-гідроксибензамідину (614мг, 3,6ммоль) дає 344мг 5-(бут-3-ініл)-3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 41%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,14хв; МС (ES+) m/z: 233,0.

46(С) 2-(4-(3-(3-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(С), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (344мг, 1,5ммоль) дає 281мг 2-(4-(3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 61%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,94хв; МС (ES+) m/z: 310,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 8,10 (т, Н), 7,98 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,48 (д, Н), 7,44-7,36 (м, 2Н), 7,22 (м, Н), 3,32 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н).

Приклад 47

2-(4-(3-(4-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

47(А) 4-Хлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 4-хлорбензонітрилу (0,96г, 7ммоль) дає 1,17г 4-хлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 98%) у вигляді порошку бежевого кольору (Т_{пл}=133-134°C).

47(В) 5-(Бут-3-ініл)-3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(В), перетворення 4-хлор-N'-гідроксибензамідину (614мг, 3,6ммоль) дає 329мг 5-(бут-3-ініл)-3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 39%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,13хв; МС (ES+) m/z: 233,0.

47(С) 2-(4-(3-(4-Хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(С), перетворення 5-(бут-3-ініл)-3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (329мг, 1,4ммоль) дає 227мг 2-(4-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину (вихід: 52%) у вигляді білої твердої речовини (Т_{пл}=75-77°C).

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 310.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 8,06-8,02 (м, 2Н), 7,63 (т, Н), 7,49-7,45 (м, 2Н), 7,38 (д, Н), 7,22 (м, Н), 3,31 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н).

Приклад 48

2-(4-(3-(2,6-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

48(А) N'-Гідрокси-2,6-диметилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(А), перетворення 2,6-диметилбензонітрилу (0,92г, 7ммоль) дає 0,95г N'-гідрокси-2,6-диметилбензамідину (вихід: 83%) у вигляді порошку бежевого кольору (Т_{пл}=77-79°C).

48(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,6-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-2,6-диметилбензамідину (591мг, 3,6ммоль) дає 485мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,6-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 60%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,88хв; МС (ES+) m/z: 227,1.

48(C) 2-(4-(3-(2,6-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,6-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (485мг, 2,1ммоль) дає 71мг 2-(4-(3-(2,6-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 11%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z: 304,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,48 (д, Н), 7,29-7,22 (м, 2Н), 7,12-7,08 (д, 2Н), 3,35 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 49

2-(4-(3-(2-Трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

49(A) 2-(Трифторметил)-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(трифторметил)бензонітрилу (1,2г, 7ммоль) дає 1,4г 2-(трифторметил)-N'-гідроксибензамідину (вихід: 99%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=74-76°C).

49(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2-(трифторметил)-N'-гідроксибензамідину (735мг, 3,6ммоль) дає 126мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 13%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,89хв; МС (ES+) m/z: 267,0.

49(C) 2-(4-(3-(2-Трифторметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазолу (126мг, 0,5ммоль) дає 66мг 2-(4-(3-(2-трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 39%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z: 344,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,56 (д, Н), 7,87-7,78 (м, 2Н), 7,68-7,62 (м, 3Н), 7,38 (д, Н), 7,22 (м, Н), 3,35 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 50

2-(4-(3-(Нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

50(A) N'-Гідрокси-1-нафтамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 1-нафтонітрилу (1,07г, 7ммоль) дає

1,28г N'-гідрокси-1-нафтамідину (вихід: 98%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=128-130°C).

50(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-1-нафтамідину (670мг, 3,6ммоль) дає 264мг 5-(бут-3-иніл)-3-(нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 30%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,24хв; МС (ES+) m/z: 249,1.

50(C) 2-(4-(3-(Нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазолу (264мг, 1,1ммоль) дає 105мг 2-(4-(3-(нафталін-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 29%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 326,1.

¹H-Я.МР (CDCl₃), δ (проміле): 8,91 (д, Н), 8,56 (д, Н), 8,26 (д, Н), 8,02 (д, Н), 7,93 (д, Н), 7,66-7,56 (м, 4Н), 7,40 (д, Н), 7,22 (м, Н), 3,39 (т, 2Н), 3,13 (т, 2Н).

Приклад 51

2-(4-(3-(Нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

51(A) N'-Гідрокси-2-нафтамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-нафтонітрилу (1,07г, 7ммоль) дає 1,27г N'-гідрокси-2-нафтамідину (вихід: 98%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=147-149°C).

51(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-2-нафтамідину (670мг, 3,6ммоль) дає 436мг 5-(бут-3-иніл)-3-(нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 49%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,29хв; МС (ES+) m/z: 249,0.

51(C) 2-(4-(3-(Нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазолу (436мг, 1,8ммоль) дає 152мг 2-(4-(3-(нафталін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 26%) у вигляді білої твердої речовини (T_{пл}=76-78°C).

РХМС (час утримання): 4,11хв; МС (ES+) m/z: 326,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,54 (д, Н), 8,15 (д, Н), 7,99-7,93 (м, 2Н), 7,90 (д, Н), 7,65-7,60 (м, Н), 7,58-7,53 (м, 2Н), 7,40 (д, Н), 7,22 (м, Н), 3,36 (т, 2Н), 3,11 (т, 2Н).

Приклад 52

2-(4-(3-(2,3-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

52(A) N'-Гідрокси-2,3-диметилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення (2,3-диметилбензонітрилу (0,92г, 7ммоль) дає 1,12г N'-гідрокси-2,3-диметилбензамідину (вихід: 97%) у вигляді білого порошку ($T_{пл}=110-111^{\circ}\text{C}$).

52(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,3-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-2,3-диметилбензамідину (558мг, 3,4ммоль) дає 345мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,3-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 45%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 4,01хв; MC (ES+) m/z: 227,1.

52(C) 2-(4-(3-(2,3-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,3-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (345мг, 1,5ммоль) дає 175мг 2-(4-(3-(2,3-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 38%) у вигляді коричневого масла.

PXMC (час утримання): 3,81хв; MC (ES+) m/z: 304,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,70-7,61 (м, 2Н), 7,40 (д, Н), 7,32-7,18 (м, 3Н), 3,33 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н), 2,47 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н).

Приклад 53

2-(4-(3-(2,5-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

53(A) 2,5-Дихлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2,5-дихлорбензонітрилу (1,21ммоль) дає 1,35г 2,5-дихлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 94%) у вигляді жовтого масла.

53(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2,5-дихлор-N'-гідроксибензамідину (697мг, 3,4ммоль) дає 425мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 47%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 4,21хв; MC (ES+) m/z: 267,0.

53(C) 2-(4-(3-(2,5-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (425мг, 1,6ммоль) дає 34,2мг 2-(4-(3-(2,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 65%) у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

PXMC (час утримання): 4,06хв; MC (ES+) m/z: 346,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,97 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,48 (д, Н), 7,43-7,37 (м, 2Н), 7,22 (т, Н), 3,35 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 54

2-(4-(3-(2,5-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

54(A) N'-Гідрокси-2,5-диметилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2,5-диметилбензонітрилу (0,92г, 7ммоль) дає 1,14г N'-гідрокси-2,5-диметилбензамідину (вихід: 99%) у вигляді жовтого масла.

54(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,5-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-2,5-диметилбензамідину (558мг, 3,4ммоль) дає 329мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,5-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 43%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 4,18хв; MC (ES+) m/z: 227,1.

54(C) 2-(4-(3-(2,5-Диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення (329мг, 1,5ммоль) 5-(бут-3-иніл)-3-(2,5-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу дає 58мг 2-(4-(3-(2,5-диметилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 13%) у вигляді коричневого масла.

PXMC (час утримання): 3,98хв; MC (ES+) m/z: 304,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,80 (с, Н), 7,65 (т, Н), 7,40 (д, Н), 7,25-7,18 (м, 3Н), 3,32 (т, 2Н), 3,08 (т, 2Н), 2,58 (с, 3Н), 2,38 (с, 3Н).

Приклад 55

2-(4-(3-(2,6-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

55(A) 2,6-Дихлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2,6-дихлорбензонітрилу (1,20г, 7ммоль) дає 1,09г 2,6-дихлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 76%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=163-164^{\circ}\text{C}$).

55(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,6-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2,6-дихлор-N'-гідроксибензамідину (697мг, 3,4ммоль) дає 480мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,6-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 53%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 3,89хв; MC (ES+) m/z: 267,0.

55(C) 2-(4-(3-(2,6-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,6-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (480мг, 1,8ммоль) дає 365мг 2-(4-(3-(2,6-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 59%) у вигляді коричневого масла.

PXMC (час утримання): 3,73хв; MC (ES+) m/z: 344,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,63 (т, Н), 7,45-7,36 (м, 4Н), 7,22 (т, Н), 3,38 (т, 2Н), 3,08 (т, 2Н).

Приклад 56

2-(4-(3-(2,3-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

56(A) 2,3-Дихлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2,3-дихлорбензонітрилу (1,20г, 7ммоль) дає 1,36г 2,3-дихлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 95%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=115-117^{\circ}\text{C}$).

56(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2,3-дихлор-N'-гідроксибензамідину (697мг, 3,4ммоль) дає 374мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 41%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,09хв; МС (ES+) m/z: 267,0.

56(C) 2-(4-(3-(2,3-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (374мг, 1,4ммоль) дає 193мг 2-(4-(3-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 40%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 346,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,81 (д, Н), 7,66-7,61 (м, 2Н), 7,38 (д, Н), 7,34 (т, Н), 7,22 (т, Н), 3,35 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 57

2-(4-(3-(2,4-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

57(A) 2,4-Дихлор-N'-гідроксибензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2,4-дихлорбензонітрилу (1,20г, 7ммоль) дає 1,40г 2,4-дихлор-N'-гідроксибензамідину (вихід: 98%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=149-151^{\circ}\text{C}$).

57(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2,4-дихлор-N'-гідроксибензаміду (697мг, 3,4ммоль) дає 553мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 61%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,21хв; МС (ES+) m/z: 267,0.

57(C) 2-(4-(3-(2,4-Дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (553мг, 2,1ммоль) дає 430мг 2-(4-(3-(2,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 59%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=77-78^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,04хв; МС (ES+) m/z: 344,0.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,92 (д, Н), 7,65 (т, Н), 7,57 (д, Н), 7,41-7,37 (м, 2Н), 7,23 (т, Н), 3,34 (т, 2Н), 3,06 (т, 2Н).

Приклад 58

2-(4-(3-(2-Хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

58(A) 2-Хлор-N'-гідрокси-6-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-хлор-6-метилбензонітрилу (1,06г, 7ммоль) дає 1,28г 2-хлор-N'-гідрокси-6-метилбензамідину (вихід: 99%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=136-137^{\circ}\text{C}$).

58(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2-хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 2-хлор-N'-гідрокси-6-метилбензамідину (628мг, 3,4ммоль) дає 458мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2-хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 55%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,84хв; МС (ES+) m/z: відсутність іонізації.

58(C) 2-(4-(3-(2-Хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2-хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (458мг, 1,9ммоль) дає 420мг 2-(4-(3-(2-хлор-6-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 68%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,66хв; МС (ES+) m/z: 324,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,63 (т, Н), 7,37 (д, Н), 7,35-7,30 (м, 2Н), 7,24-7,18 (м, 2Н), 3,36 (т, 2Н), 3,08 (т, 2Н), 2,22 (с, 3Н).

Приклад 59

2-(4-(3-(5-Фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

59(A) 5-Фтор-N'-гідрокси-2-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 5-фтор-2-метилбензонітрилу (0,95г, 7ммоль) дає 1,27г 5-фтор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (вихід: 98%) у вигляді жовтого масла.

59(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(5-фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 5-фтор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (572мг, 3,4ммоль) дає 325мг 5-(бут-3-иніл)-3-(5-фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 42%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,06хв; МС (ES+) m/z: 231,1.

59(C) 2-(4-(3-(5-Фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(5-фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (325мг, 1,4ммоль) дає 190мг 2-(4-(3-(5-фтор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 44%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=90-91^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 308,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,63 (т, Н), 7,37 (д, Н), 7,34-7,29 (м, 2Н), 7,24-7,18 (м, 2Н), 3,36 (т, 2Н), 3,08 (т, 2Н), 2,22 (с, 3Н).

Приклад 60

2-(4-(3-(5-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин.

60(A) 5-Хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 5-хлор-2-метилбензонітрилу (1,06г, 7ммоль) дає 1,27г 5-хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (вихід: 98%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=111-113°C).

60(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(5-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення 5-хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (628мг, 3,4ммоль) дає 376мг 5-(бут-3-иніл)-3-(5-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 45%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,34хв; МС (ES+) m/z: 247,1.

60(C) 2-(4-(3-(5-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(5-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (376мг, 1,5ммоль) дає 310мг 2-(4-(3-(5-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 64%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=66-68°C).

РХМС (час утримання): 4,16хв; МС (ES+) m/z: 324,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,02 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,40 (д, Н), 7,35 (д, Н), 7,28-7,21 (м, 2Н), 3,33 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н), 2,60 (с, 3Н).

Приклад 61

2-(4-(3-(2-(Трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

61(A) N'-Гідрокси-2-(трифторметокси)бензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 2-(трифторметокси)бензонітрилу (1,31г, 7ммоль) дає 1,55г N'-гідрокси-2-(трифторметокси)бензамідину (вихід: 96%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=95-97°C).

61(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(2-трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення N'-гідрокси-2-(трифторметокси)бензамідину (749мг, 3,4ммоль) дає 303мг 5-(бут-3-иніл)-3-(2-(трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 32%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

61(C) 2-(4-(3-(2-(Трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(2-

(трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазолу (303мг, 1,1ммоль) дає 213мг 2-(4-(3-(2-(трифторметокси)феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 54%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,84хв; МС (ES+) m/z: 360,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 8,11 (д, Н), 7,63 (т, Н), 7,56 (т, Н), 7,48-7,42 (м, 2Н), 7,37 (д, Н), 7,23 (т, Н), 3,33 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н).

Приклад 62

6-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

62(A) 2-Аміно-5-фторфенол

Суспензію 3-фтор-6-нітрофенолу (500мг, 3,18ммоль) та цинку (2,10г, 31,8ммоль) в оцтовій кислоті (7,3мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують крізь броунмілерит і промивають ДХМ. Після упарювання та дистіляції розчинників під вакуумом (2·10²мбар) залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату і розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99,5:0,5) з одержанням 177мг (1,39ммоль, 44%) 2-аміно-5-фторфенолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

62(B) 2-(Бут-3-иніл)-6-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-5-фторфенолу (177мг, 1,39ммоль) тривалість реакції: 3 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 47мг (0,25ммоль, 18%) 2-(бут-3-иніл)-6-фторбензо[d]оксазолу.

62(C) 6-Фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (39мг, 0,25ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-6-фторбензо[d]оксазолу (47мг, 0,25ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 21мг (78мкмоль, 31%) 6-фтор-(2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 3,04хв; МС (ES+) m/z: 267,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2Н), 3,28 (т, J=7,5, 2Н), 7,04-7,09 (м, 1Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,23 (дд, J=2,5 та 8,0, 1Н), 7,35 (д, J=2,5, 1Н), 7,59-7,63 (2Н), 8,53-8,56 (м, 1Н).

Приклад 63

7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

63(A) 2-Аміно-6-хлорфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 6-хлор-2-нітрофенолу (500мг, 2,88ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99,5:0,5) з одержанням 73мг (0,51ммоль, 18%) 2-аміно-6-хлорфенолу.

63(B) 2-(Бут-3-иніл)-7-хлорбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-хлорфенолу (73мг, 0,51ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 42мг (0,20ммоль, 40%) 2-(бут-3-иніл)-7-хлорбензо[d]оксазолу.

63(C) 7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (32мг, 0,20ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-7-хлорбензо[d]оксазолу (42мг, 0,20ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 25мг (90ммоль, 44%) 7-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,44хв; МС (ES+) m/z: 283,0, 285,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,08 (т, J=8,0, 2H), 3,33 (т, J=8,0, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,32 (дд, J=1,0 та 8,0, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,57-7,63 (2H), 8,53-8,55 (м, 1H).

Приклад 64

7-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

64(A) 2-Аміно-6-фторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 6-фтор-2-нітрофенолу (500мг, 3,18ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (АсОEt/циклогексан 7:3) з одержанням 213мг (1,68ммоль, 54%) 2-аміно-6-фторфенолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

64(B) 2-(Бут-3-иніл)-7-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-фторфенолу (213мг, 1,68ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 128мг (0,68ммоль, 40%) 2-(бут-3-иніл)-7-фторбензо[d]оксазолу.

64(C) 7-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (107мг, 0,68 моль) та 2-(бут-3-иніл)-7-фторбензо[d]оксазолу (128мг, 0,68ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 94мг (0,35ммоль, 52%) 7-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,13хв; МС (ES+) m/z: 267,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,08 (т, J=7,0, 2H), 3,32 (т, J=7,0, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,48 (дд, J=1,0 та 8,0, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 8,53-8,55 (м, 1H).

Приклад 65

2-(4-(5-Фенілоксазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

65(A) N-(2-Гідрокси-2-фенілетил)пент-4-инамід

До розчину пент-4-иноєвої кислоти (1,00г, 10,2ммоль) в сухому ДХМ (10мл) при кімнатній температурі додають оксалілхлорид (1,75мл, 20,0ммоль) та кілька крапель ДМФА. Реакційну суміш перемішують протягом 2год та упарюють до сухого стану з одержанням пент-4-иноілхлориду, який застосовують без подальшого очищення.

Розчин 390мг (3,35ммоль) пент-4-иноіл хлорид в сухому ДХМ (5мл) повільно додають до розчину 2-аміно-1-фенілетанолу (480мг, 3,30ммоль) та триетиламіну (0,93мл, 6,69ммоль) в сухому ДХМ (10мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20хв при кімнатній температурі. Після випарювання сирий продукт розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють до одержання з кількісним виходом 727мг (3,35ммоль) N-(2-гідрокси-2-фенілетил)пент-4-инамиду.

65(B) Пент-4-иноєвої кислоти (2-оксо-2-фенілетил)-амід

169мг (0,78ммоль) N-(2-гідрокси-2-фенілетил)пент-4-инамиду в ДХМ (1мл) додають до розчину РСС (326мг, 1,48ммоль) в ДХМ (4мл). Реакційну суміш перемішують протягом 4год при кімнатній температурі, розчиняють в ДХМ і потім гасять за допомогою 1н розчином NaOH. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 160мг (0,74ммоль, 95%) пент-4-иноєвої кислота (2-оксо-2-феніл-етил)-аміду у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

65(C) 2-(Бут-3-иніл)-5-фенілоксазол

907мг (6,39ммоль) P₂O₅ додають до розчину пент-4-иноєвої кислоти (2-оксо-2-феніл-етил)-аміду (160мг, 0,74ммоль) в POCl₃ (10,4мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2год при 105°C і потім обережно виливають на лід. Розчин підключають 1н розчином NaOH з наступним додаванням гранул NaOH до pH=8. Водну фракцію тричі екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 31мг (0,16ммоль, 21%) 2-(бут-3-иніл)-5-фенілоксазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

65(D) 2-(4-(5-Фенілоксазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (25мг, 0,16ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5-фенілоксазолу (31мг, 0,16ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/NH₄OH від 90:5:0,1 до 90:9:1) з одержанням 4,0мг (15мкмоль, 9%) 2-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,33хв; МС (ES+) m/z: 275,1.

Приклад 66

2-(4-(3-(3-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

66(A) 3-Хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідин

У відповідності до загального протоколу для синтезу амідоксиму, описаного у Прикладі 15(A), перетворення 3-хлор-2-метилбензонітрилу (1,06г, 7ммоль) дає 1,28г 3-хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (вихід: 99%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=119-121^{\circ}C$).

66(B) 5-(Бут-3-иніл)-3-(3-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол

У відповідності до загального протоколу для синтезу оксадіазолу, описаного у Прикладі 40(B), перетворення

3-хлор-N'-гідрокси-2-метилбензамідину (628мг, 3,4ммоль) дає 387мг 5-(бут-3-иніл)-3-(3-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (вихід: 46%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 4,26хв; МС (ES+) m/z: 247,1.

66(C) 2-(4-(3-(3-Хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 5-(бут-3-иніл)-3-(3-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (628мг, 3,4ммоль) дає 387мг 2-(4-(3-(3-хлор-2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину (вихід: 46%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,08хв; МС (ES+) m/z: 324,1.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,64 (с, Н), 7,79 (д, Н), 7,64 (т, Н), 7,52 (д, Н), 7,38 (д, Н), 7,28-7,20 (м, 2Н), 3,34 (т, 2Н), 3,07 (т, 2Н), 2,64 (с, 3Н).

Приклад 67

8-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин.

67(A) Етил 8-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(A), перетворення 3-метилпіридин-2-аміну (2,3г, 21ммоль) дає 2,97г етил-8-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (вихід: 69%) у вигляді твердої речовини червоного кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,72-1,77хв; МС (ES+) m/z: 205,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,22.

67(B) (8-Метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанол

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(B), перетворення етил-8-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (2,97г, 14,5ммоль) дає 1,17г (8-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанолу (вихід: 50%) у вигляді масла оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 95:5 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,67хв; МС (ES+) m/z: 163,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,10.

67(C) 2-(Хлорметил)-8-метил-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(C), перетворення (8-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанолу (1,17г, 7,21ммоль) дає 1,23г 2-(хлорметил)-8-метил-

імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 94%) у вигляді коричневої твердої речовини ($T_{пл}=115,4-116,8^{\circ}C$).

РХМС (час утримання): 0,64-1,05хв; МС (ES+) m/z: 181,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,27.

67(D) 8-Метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

До розчину триметил(проп-1-иніл)силану (259мг, 2,31ммоль) в ТГФ (7,5мл) при $-78^{\circ}C$ додають 2,5М розчин n-BuLi в гексані (1,1мл, 2,8ммоль). Після проходження 90хв при $-78^{\circ}C$ по краплях додають 2-(хлорметил)-8-метил-імідазо[1,2-а]піридин (500мг, 2,8ммоль) в ТГФ (5мл). Розчин набуває блакитно-зеленого забарвлення при $-78^{\circ}C$. Розчин перемішують при $-78^{\circ}C$, витримуючи при цій температурі ще протягом 1год. Реакцію гасять водою і розчинник видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 99:1 як елюент) з одержанням 590мг 8-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 100%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 0,59-2,61хв; МС (ES+) m/z: 257,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,22.

67(E) 2-(Бут-3-иніл)-8-метил-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 8-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (590мг, 2,30ммоль) дає 424мг 2-(бут-3-иніл)-8-метил-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 100%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 95:5 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,89хв; МС (ES+) m/z: 265,1.

67(F) 8-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 2-(бут-3-иніл)-8-метил-імідазо[1,2-а]піридину (100мг, 0,54ммоль) дає 114мг 8-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 80%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,16хв; МС (ES+) m/z: 262,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,33.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,54 (д, Н), 7,98 (д, Н), 7,62 (т, Н), 7,55 (с, Н), 7,36 (д, Н), 7,18 (м, Н), 7,00 (д, Н), 6,72 (т, Н), 3,20 (т, 2Н), 2,94 (т, 2Н), 2,64 (с, 3Н).

Приклад 68

5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

68(A) Етил 5-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(A), перетворення 6-метилпіридин-2-аміну (2,3г, 21ммоль) дає 2,59г етил-5-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (вихід: 60%) у вигляді твердої речовини коричнево-

ватою кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,72-1,49хв; МС (ES+) m/z: 205,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2): 0,22.

68(B) (5-Метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанол

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(B), перетворення етил 5-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (2,59г, 12,7ммоль) дає 1,58г (5-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанолу (вихід: 77%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 95:5 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,67хв; МС (ES+) m/z: 163,1.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5): 0,32.

68(C) 2-(Хлорметил)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(C), перетворення (5-метил-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанолу (1,58г, 9,74ммоль) дає 1,67г 2-(хлорметил)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 95%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (T_{пл}=120-120,6°C).

РХМС (час утримання): 0,64-1,05хв; МС (ES+) m/z: 181,1.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5): 0,27.

68(D) 5-Метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 67(D), перетворення 2-(хлорметил)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридину (500мг, 2,80ммоль) дає 525мг 5-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 89%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 99:1 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,59-2,59хв; МС (ES+) m/z: 257,1.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5): 0,19.

68(E) 2-(Бут-3-иніл)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 5-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (525мг, 2,04ммоль) дає 352мг 2-(бут-3-иніл)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 93%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 95:5 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,89хв; МС (ES+) m/z: 265,1.

68(F) 5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 2-(бут-3-иніл)-5-метил-імідазо[1,2-а]піридину (100мг, 0,54ммоль) дає 78мг 5-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 55%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попере-

дною заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,19хв; МС (ES+) m/z: 262,1.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5): 0,30.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,54 (д, Н), 7,61 (т, Н), 7,53 (д, Н), 7,44 (с, Н), 7,37 (д, Н), 7,22-7,15 (м, 2Н), 6,65 (д, Н), 3,20 (т, 2Н), 2,95 (т, 2Н), 2,59 (с, 3Н).

Приклад 69

5-Феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

69(A) Етил-5-бром-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(A), перетворення 6-бромпіридин-2-аміну (3,6г, 21ммоль) дає 4,70г етил 5-бром-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (вихід: 83%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,87хв; МС (ES+) m/z: 270,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2): 0,22.

69(B) Етил-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат

До суспензії етил-5-бром-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (1,50г, 5,6ммоль), Pd(PPh₃)₄ (322мг, 0,279ммоль) в суміші толуолу (17мл), 1М розчину NaHCO₃ (6мл) та MeOH (4мл) додають фенілборну кислоту при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 12год, охолоджують та розбавляють водою (50мл). Нерозчинні речовини відфільтровують та фракції відокремлюють. Водну фракцію екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні фракції промивають водою і розчинник видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 99:1 як елюент) з одержанням 1,41г етил-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (вихід: 95%) у вигляді жовтуватої твердої речовини (T_{пл}=123-123,8°C).

РХМС (час утримання): 3,06хв; МС (ES+) m/z: 266,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2): 0,18.

69(C) (5-Феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанол

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(B), перетворення етил-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (1,40г, 5,26ммоль) дає 538мг (5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанолу (вихід: 45%) у вигляді оранжевого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,65-1,77хв; МС (ES+) m/z: 225,1.

R_f (ДХМ/MeOH 90:10): 0,28.

69(D) 2-(Хлорметил)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 33(C), перетворення (5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метанол (538мг,

2,40ммоль) дає 555мг 2-(хлорметил)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 95%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору ($T_{пл}=125,8-126,6^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 0,65-2,31хв; МС (ES+) m/z : 243,1.

R_f (ДХМ/МеОН 90:10): 0,31.

69(E) 2-(4-(Триметилсиліл)бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, як описано у Прикладі 67(D), перетворення 2-(хлорметил)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (500мг, 2,10ммоль) дає 543мг 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 99%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 99:1 як елюент).

РХМС (час утримання): 3,08хв; МС (ES+) m/z : 319,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,31.

69(F) 2-(Бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (500мг, 1,90ммоль) дає 350мг 2-(бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 97%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 95:5 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,89хв; МС (ES+) m/z : 265,1.

69(G) 5-Феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 15(C), перетворення 2-(бут-3-ініл)-5-феніл-імідазо[1,2-а]піридин (100мг, 0,40ммоль) дає 100мг 5-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 76%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, ДХМ/МеОН 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,84хв; МС (ES+) m/z : 324,1.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,30.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). δ (проміле): 8,54 (д, Н), 7,61-7,65 (м, 2Н), 7,61-7,57 (м, 3Н), 7,52-7,48 (м, 3Н), 7,32-7,24 (м, 2Н), 7,18 (м, Н), 6,74 (д, Н), 3,12 (т, 2Н), 2,90 (т, 2Н).

Приклад 70

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-4-ол

70(A) 2-Амінобензол-1,3-діол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного для Прикладу 62(A), з 2-нітробензол-1,3-діолу (1,37г, 8,81ммоль). Одержують 1,10г (8,81ммоль, 100%) 2-амінобензол-1,3-діолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору та використовують без очищення.

70(B) 2-(Бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-4-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного для Прикладу 8(A), з 2-амінобензол-1,3-діолу (272мг,

2,17ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією: (циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 241мг (1,29ммоль, 60%) 2-(бут-3-інілбензо[d]оксазол-4-олу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

70(C) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-4-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного для Прикладу 1, з 2-бромпіридину (203мг, 1,29ммоль) та 2-(бут-3-інілбензо[d]оксазол-4-олу (241мг, 1,29ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 94:6, ДХМ/МеОН/ NH_4OH від 94:5:1 до 90:8:2) з одержанням 25мг (95мкмоль, 7%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-інілбензо[d]оксазол-4-олу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,26хв; МС (ES+) m/z : 265,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,04.

Приклад 71

2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)-бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного для Прикладу 1, з 2-бром-5-фторпіридину (200мг, 1,14ммоль) та 2-(бут-3-інілбензо[d]оксазолу (195мг, 1,14ммоль, Приклад 8(A)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 94:6, ДХМ/МеОН/ NH_4OH від 94:5:1 до 90:8:2) з одержанням 15мг (56мкмоль, 5%) 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-інілбензо[d]оксазолу у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,19хв; МС (ES+) m/z : 267,0.

Приклад 72

4-метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Суміш 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-

інілбензо[d]оксазол-4-олу (20мг, 76мкмоль, Приклад 70), метилйодид (57мкл, 114мкмоль) та K_2CO_3 (18мг, 130мкмоль) в ДМФА (2мл) перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш потім дозволяють охолонути до кімнатної температури та розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, 1н HCl , насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 10мг (36мкмоль, 47%) 4-метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-інілбензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМ.С (час утримання): 3,69хв; МС (ES+) m/z : 279,1.

Приклад 73

2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)імідазо[1,2-а]піридин

73(A) 4-Бром-2-метилтіазол

До розчину 2,4-дибромтіазолу (5,00г, 20,6ммоль) в безводному діетиловому ефірі (70мл) додають по краплях при -78°C 11мл 2,5М

розчину BuLi в гексан. Суміш перемішують протягом 2 год при -78 °С. Розчин метилтрифторметансульфонату (3,38г, 20,6ммоль) в 10мл діетилового ефіру додають по краплях при -78°С до одержаної суміші. Після 30хв перемішування при -78°С реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані при -10°С та гасять водою. Фракції відокремлюють; водну фракцію екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють при середньому тиску 700мбар, температура бані 35°С, оскільки бромтіазол є дуже летким. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, суміш пентан/діетиловий ефір 95:5 як елюент) з одержанням 2г 4-бром-2-метилтіазолу (вихід: 54%) у вигляді жовтого масла.

R_f (пентан/діетиловий ефір 95:5): 0,30.

PXMC (час утримання): 3,33хв; MC (ES+) m/z: 179,0.

73(B) 4-Йод-2-метилтіазол

До розчину 4-бром-2-метилтіазолу (2,0г, 11ммоль) в безводному діетиловому ефірі (44мл) додають по краплях при -78°С 5,30мл 2,5М розчину BuLi в гексані. Суміш перемішують протягом 1 год при -78°С. Розчин дийодетану (6,20г, 22ммоль) в 27мл діетилового ефіру додають по краплях при -78°С до реакційної суміші. Одержаний розчин перемішують протягом 30хв при -78Х та повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані при -10°С та гасять водою. Дві фракції розділяють відокремлюють; водну фракцію екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані, органічні фракції сушать над Na₂SO₄, фільтрують та упарюють при середньому тиску. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш пентан/діетиловий ефір 95:5 як елюент) з одержанням 1,17г 4-йод-2-метилтіазолу (вихід: 47%) у вигляді безбарвного масла. PXMC (час утримання): 3,49хв; MC (ES+) m/z: 225,0.

73(C) 2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (6,5мг, 0,03ммоль) та триетиламін (2,33мл, 13,60ммоль) додають 4-йод-2-метилтіазол (150мг, 0,68ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39мг, 0,03ммоль) в атмосфері азоту. Утворюється жовта суспензія та після кількох хвилин перемішування при кімнатній температурі, додають розчин 2-(бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (115мг, 0,68ммоль) в триетиламіні (0,5мл) в атмосфері азоту. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год та нагрівають до 50°С, витримуючи при цій температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Триетиламін видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 25мг 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 14%) у вигляді жовтого масла.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,50.

PXMC (час утримання): 0,79-2,38хв; MS (ES+) m/z: 268,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,09 (д, Н), 7,66 (д, Н), 7,52 (с, Н), 7,23-7,18 (м, 2Н), 6,81 (т, Н), 3,14 (т, 2Н), 2,92 (т, 2Н), 2,70 (с, 3Н).

Приклад 74

6-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

74(A) 2-(Хлорметил)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, описаного в [J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 129-137], до розчину 5-фторпіридин-2-аміну (1,80г, 16ммоль) в етанолі (24мл) додають 1,3-дихлорпропан-2-он (2,03г, 16ммоль) та одержану суміш перемішують протягом ночі при 80°С. Розчинник випарюють і залишок розчиняють в мінімальному об'ємі води. Розчин нейтралізують (рН=8) насиченим розчином NaHCO₃. Водну фракцію екстрагують AcOEt та органічну фракцію промивають насиченим розчином NaCl. Розчинник випарюють та сирий продукт очищують хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ як елюент) з одержанням 1,7г 2-(хлорметил)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 57%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

PXMC (час утримання): 0,88-1,68хв; MC (ES+) m/z: 185,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,50.

74(B) 6-Фтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу, описаного у Прикладі 38(C), перетворення 2-(хлорметил)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (1,70г, 9,1ммоль) дає 496мг 6-фтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 25%) у вигляді білого порошку. Очищення хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/AcOEt від 70:30 до 60:40 як елюент).

PXMC (час утримання): 3,01хв; MS (ES+) m/z: 261,0.

R_f (циклогексан/AcOEt 50:50): 0,50.

74(C) 2-(Бут-3-ініл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 6-фтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (490мг, 1,90ммоль) дає 333мг 2-(бут-3-ініл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 93%) у вигляді жовтого масла. Очищення хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 98:2 як елюент).

PXMC (час утримання): 0,79хв; MC (ES+) m/z: 189,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,30.

74(D) 6-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 40(C), перетворення 2-(бут-3-ініл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (331мг, 1,76ммоль) дає 230мг 6-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 49%) у вигляді жовтого масла. Очищення хроматографією на силіка-

гелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 97:3 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,79-2,06хв; МС (ES+) m/z: 266,0.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5): 0,50.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,54 (д, Н), 8,01 (м, Н), 7,62 (м, Н), 7,56-7,51 (м, 2Н), 7,37 (д, Н), 7,22-7,18 (м, Н), 7,07 (м, Н), 3,14 (т, 2Н), 2,92 (т, 2Н).

Приклад 75

2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

75(A) 2-(Хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до загального способу, описаного у Прикладі 74(A), перетворення 2-амінопіридину (4,90г, 52ммоль) дає 2,66г 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 40%) у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, ДХМ як елюент).

РХМС (час утримання): 0,81хв; МС (ES+) m/z: 167,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,50.

75(B) 2-(4-(Триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(C), перетворення 2-(хлорметил)-імідазо[1,2-а]піридину (2,50г, 15ммоль) дає 555мг 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 15%) у вигляді масла жовтого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт від 60:40 до 50:50 як елюент).

РХМС (час утримання): 3,00хв; МС (ES+) m/z: 243,0.

R_f (циклогексан/АсОЕт 50:50): 0,30.

75(C) 2-(Бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (555мг, 2,29ммоль) дає 352мг 2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 90%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 98:2 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,84хв; МС (ES+) m/z: 171,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2): 0,30.

75(D) 2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (6,5мг, 0,03ммоль) та триетиламін (2,3мл), додають 2-бром-5-фторпіридин (120мг, 0,68ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39мг, 0,03ммоль) в атмосфері азоту. Одержують суспензію жовтого кольору після 5хв перемішування при кімнатній температурі. Потім додають розчин 2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (120мг, 0,68ммоль) в триетиламіні (0,5мл) в атмосфері азоту. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв та нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють та сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо запов-

нена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 15мг 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 8%) у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,5.

РХМС (час утримання): 0,79-2,38хв; МС (ES+) m/z: 266,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,40 (д, Н), 8,08 (д, Н), 7,63-7,58 (м, Н), 7,42-7,38 (м, 2Н), 7,36-7,31 (м, Н), 7,17 (т, Н), 6,77 (м, Н), 3,14 (т, 2Н), 2,92 (т, 2Н).

Приклад 76

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридин

76(A) 2-(Бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 3-амінопіридин-2-олу (449мг, 4,08ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 7:3) з одержанням 500мг (2,90ммоль, 71%) 2-(бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридину.

РХМС (час утримання): 3,16хв; МС (ES+) m/z: 173,0.

76(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (92мг, 0,58ммоль) та 2-(бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридину (100мг, 0,58ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 98,5:1,5 до 98:2) з одержанням 56мг (0,22ммоль, 39%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[5,4-b]піридину у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 2,91хв; МС (ES+) m/z: 250,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,08 (т, J=7,5, 2Н), 3,33 (т, J=7,5, 2Н), 7,17-7,21 (м, 1Н), 7,31 (дд, J=5,0 та 8,0, 1Н), 7,34-7,38 (м, 1Н), 7,58-7,62 (м, 1Н), 8,00 (дд, J=1,5 та 8,0, 1Н), 8,32 (дд, J=1,5 та 4,5, 1Н), 8,53-8,54 (д, J=4,5, 1Н).

Приклад 77

7-Хлор-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

77(A) 2-Хлор-4-фтор-6-нітрофенол

2-Хлор-4-фторфенол (5,64г, 38,5ммоль) додають до розчину оцтової кислоти (16,5мл), азотної кислоти (8,66мл) та води (7,5мл) при 0°C. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 5год при 0°C. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою та сушать під вакуумом з одержанням 2-хлор-4-фтор-6-нітрофенолу (6,12г, 32,0ммоль, 83%) у вигляді жовтого порошку.

77(B) 2-Аміно-6-хлор-4-фторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 2-хлор-4-фтор-6-нітрофенолу (6,12г, 32,0ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 1,66г (10,3ммоль, 29%) 2-аміно-6-хлор-4-фторфенолу.

77(C)

2-(Бут-3-иніл)-7-хлор-5-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-хлор-4-фторфенолу (1,66г, 10,3ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 690мг (3,08ммоль, 30%) 2-(бут-3-иніл)-7-хлор-5-фторбензо[d]оксазолу.

77(D) 7-Хлор-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (141мг, 0,89ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-7-хлор-5-фторбензо[d]оксазолу (200мг, 0,89ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 160мг (0,53ммоль, 59%) 7-хлор-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,38хв; МС (ES+) m/z: 301,1, 303,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,07 (т, J=7,5, 2H), 3,32 (т, J=7,5, 2H), 7,11 (дд, J=2,4 та 9,3, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,30 (дд, J=2,4 та 8,1, 1H), 7,37 (д, J=8,1, 1H), 7,58-7,66 (м, 1H), 8,54 (д, J=4,8, 1H).

Приклад 78

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридин

78(A) 2-(Бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-амінопіридин-3-олу (449мг, 4,08ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt від 7:3 до 3:2) з одержанням 180мг (1,04ммоль, 26%) 2-(бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,03хв; МС (ES+) m/z: 173,0.

78(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (100мг, 0,49ммоль) та 2-(бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридину (100мг, 0,58ммоль) при кімнатній температурі. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 35мг (0,14ммоль, 29%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)оксазол[4,5-b]піридину у вигляді коричневої напівтвердої речовини з чистотою 86%.

РХМС (час утримання): 2,78хв; МС (ES+) m/z: 250,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,10 (т, J=7,5, 2H), 3,35 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,79 (дд, J=1,5 та 8,0, 1H), 8,52-8,56 (м, 1H), 8,54 (дд, J=1,5 та 5,0, 1H).

Приклад 79

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрил

79(A) 3-Аміно-4-гідроксибензонітрил

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 4-гідрокси-3-нітробензонітрилу

(1,00г, 6,09ммоль). Одержують 817мг (6,09ммоль, 100%) 3-аміно-4-гідроксибензонітрил у вигляді твердої речовини оранжевого кольору та використовують без очищення.

79(B) 2-(Бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрил

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 3-аміно-4-гідроксибензонітрилу (547мг, 4,08ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 85:15) з одержанням 212мг (1,08ммоль, 26%) 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрилу.

РХМС (час утримання): 3,79хв; МС (ES+) m/z: 197,0.

79(C) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрил

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (89мг, 0,43ммоль) та 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрилу (100мг, 0,51ммоль) при кімнатній температурі. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 45мг (0,16ммоль, 37%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-5-карбонітрилу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 3,53хв; МС (ES+) m/z: 274,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (DMCO[D]₆), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,34 (т, J=7,5, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,86 (дд, J=1,5 та 8,5, 1H), 7,95 (дд, J=0,5 та 8,5, 1H), 8,34 (д, J=1,5, 1H), 8,49 (д, J=4,5, 1H).

Приклад 80

7-Хлор-5-фтор-2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 4-йод-2-метилтіазолу (200мг, 0,89ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-7-хлор-5-фторбензо[d]оксазолу (199мг, 0,89ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 85:15) з одержанням 157мг (0,49ммоль, 55%) 7-хлор-5-фтор-2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 4,78хв; МС (ES+) m/z: 321,0, 323,0.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,2.

¹H-ЯМР (DMCO[D]₆), δ (проміле): 2,60 (с, 3H), 3,00 (т, J=7,5, 2H), 3,30 (т, J=7,5, 2H), 7,55 (дд, J=2,5 та 8,5, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,67 (дд, J=2,5 та 8,5, 1H).

Приклад 81

7-(Трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

81(A) 2-Нітро-6-(трифторметил)фенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A) з 2-(трифторметил)фенол (1,98г, 12,2ммоль). Тривалість реакції: 5год. Одержаний осад фільтрують, промивають водою та сушать під вакуумом з одержанням 2-нітро-6-

(трифторметил)фенолу (1,10г, 5,31ммоль, 43%) у вигляді жовтого порошку.

81(B) 2-Аміно-6-(трифторметил)фенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 2-нітро-6-(трифторметил)фенолу (1,10г, 5,31ммоль) Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 510мг (2,88ммоль, 54%) 2-аміно-6-(трифторметил)фенолу.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,35.

81(C) 2-(Бут-3-ініл)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку, сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-(трифторметил)фенолу (510мг, 2,88ммоль) Тривалість реакції: 3 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 90мг (0,38ммоль, 13%) 2-(бут-3-ініл)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазолу у вигляді масла червоного кольору.

81(D) 7-(Трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (77мг, 0,38ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-7-(трифторметил)бензо[d]оксазолу (90мг, 0,38ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1 до ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 63мг (0,20ммоль, 53%) 7-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 4,33хв; МС (ES+) m/z: 317,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,09 (т, J=8,0, 2H), 3,35 (т, J=8,0, 2H), 7,17-7,22 (м, 1H), 7,37 (д, J=7,5, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,0, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,88 (д, J=8,0, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H).

Приклад 82

7-Бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

82(A) 2-Бром-4-фтор-6-нітрофенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A) з 2-бром-4-фторфенолу (1,00г, 5,24ммоль). Тривалість реакції: 2год. Одержаний осад фільтрують, промивають водою та сушать під вакуумом з одержанням 2-бром-4-фтор-6-нітрофенолу (1,20г, 5,08ммоль, 97%) у вигляді жовтого порошку.

82(B) 2-Аміно-6-бром-4-фторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 2-бром-4-фтор-6-нітрофенолу (1,20г, 5,08ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99,5:0,5 до 98:2) з одержанням 510мг (2,48ммоль, 49 %) 2-аміно-6-бром-4-фторфенолу.

82(C) 7-Бром-2-(бут-3-ініл)-5-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-бром-4-фторфенолу (510мг, 2,48ммоль). Тривалість реакції: 5 днів. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 223мг (0,83ммоль, 67%) 7-бром-2-(бут-3-ініл)-5-фторбензо[d]оксазолу.

82(D) 7-Бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (131мг, 0,83ммоль) та 7-бром-2-(бут-3-ініл)-5-фтор-бензо[d]оксазолу (223мг, 0,83ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 130мг (0,38ммоль, 45 %) 7-бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z: 345,0, 346,9.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,08 (т, J=7,9, 2H), 3,33 (т, J=7,9, 2H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,34 (дд, J=2,3 та 8,0, 1H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 8,54-8,57 (м, 1H).

Приклад 83

5-Фтор-7-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

До розчину 7-бром-5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (100мг, 0,29ммоль, Приклад 82) в суміші діоксан/насичений водний розчин NaHCO_3 (1:1, 8мл) додають $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (33мг, 29мкмоль) та фенілборну кислоту (53,0мг, 0,43ммоль). Реакційну суміш перемішують при 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 7год, потім додають АсОEt і розсіл та органічну фракцію відкидають. Водну фракцію тричі екстрагують АсОEt. Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 86мг (0,25ммоль, 87%) 5-фтор-7-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,83хв; МС (ES+) m/z: 343,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,08 (т, J=7,7, 2H), 3,33 (т, J=7,7, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,32-7,34 (м, 1H), 7,36 (дд, J=2,5 та 8,0, 1H), 7,41-7,46 (2H), 7,47-7,52 (2H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 8,54-8,56 (м, 1H).

Приклад 84

2-(4-(2-Хлорпіримідин-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2,4-дихлорпіримідину (200мг, 1,34ммоль) та 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (230мг, 1,34ммоль, Приклад 8(A)) при кімнатній температурі. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 35мг (0,12ммоль, 9%) 2-(4-(2-

хлорпіримідин-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (час утримання): 4,11хв; МС (ES+) m/z: 284,0.

Приклад 85

2-Хлор-4-(4-фенілбут-1-ініл)піримідин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2,4-дихлорпіримідину (250мг, 1,68ммоль) та 1-(бут-3-ініл)бензолу (218мг, 1,68ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 280мг (1,15ммоль, 69%) 2-хлор-4-(4-фенілбут-1-ініл)піримідину у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,74хв; МС (ES+) m/z: 243,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,3.

Приклад 86

4-Бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол.

86(А) 3-Метокси-2-нітрофеніламін

Триетиламін (6,29мл) та дифенілазидофосфат (6,66мл, 30,1ммоль) додають до суспензії 3-метокси-2-нітробензойної кислоти (3,00г, 15,2ммоль) в толуолі (50мл). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2год, додають воду (10мл) та перемішують протягом ночі при кип'ятінні із зворотним холодильником. Після випарювання розчинника залишок розчиняють в АсОЕт та одержаний розчин фільтрують крізь броунмілерит. Органічну фракцію промивають насиченим розчином NaHCO₃, розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 900мг (5,35ммоль, 35%) 3-метокси-2-нітрофеніламіну у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 4:1)=0,1.

86(В) 1-Бром-3-метокси-2-нітробензол

3-Метокси-2-нітро-феніламін (360мг, 2,14ммоль) розчиняють в НВг (48%, 4,8мл) при 0°C. Розчин натрію нітриту (0,16г, 2,40ммоль) у воді (360мкл) по краплях додають при перемішуванні протягом 1год, підтримуючи температуру на рівні 0°C. Далі змішують холодний (0°C) свіже приготований розчин CuBr₂ (з CuSO₄·5H₂O (1,0г) та НВг (48%, 1,0мл), змішують протягом 30хв при кімнатній температурі з одержанням розчину темно-пурпурового кольору) додають при 0°C до реакційної суміші. Одержаний розчин перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 3год, та при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш виливають на лід та обережно нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату. Водну фракцію екстрагують АсОЕт. Одержану органічну фракцію промивають розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 482мг (2,08ммоль, 97%) 1-бром-3-метокси-2-нітробензолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

86(С) 2-Бром-6-метоксифеніламін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(А), з 1-бром-3-метокси-2-нітробензолу

(482мг, 2,08ммоль) з одержанням 375мг (1,86ммоль, 89%) 2-бром-6-метоксифеніламіну.

86(Д) 2-Аміно-3-бромфенол

ВВг₃ (3,71мл, 3,71ммоль, 1М в ДХМ) додають при 0°C до розчину 2-бром-6-метоксифеніламіну (375мг, 1,86ммоль) в ДХМ (10мл). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2год та гасять додаванням МеОН з наступним додаванням насиченого розчину натрію гідрокарбонату. Водну фракцію екстрагують АсОЕт. Одержану органічну фракцію промивають розсолем сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (елюент від циклогексан/АсОЕт 7:3 до ДХМ) з одержанням 204мг (1,08ммоль, 58%) 2-аміно-3-бромфенолу у вигляді твердої речовини.

86(Е) 4-Бром-2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(А), з 2-аміно-3-бромфенолу (200мг, 1,06ммоль). Тривалість реакції: 4 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 100мг (0,40ммоль, 38%) 4-бром-2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу.

86(Ф) 4-Бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (63мг, 0,40ммоль) та 4-бром-2-(бут-3-ініл)-бензо[d]оксазолу (100мг, 0,40ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 60мг (0,18ммоль, 46%) 4-бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору з чистотою 85%.

РХМС (час утримання): 4,09хв; МС (ES+) m/z: 327,0, 329,0.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

Приклад 87

4-Феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 83, з 4-бром-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (60мг, 0,18ммоль, Приклад 86). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 8мг (25мкмоль, 10%) 4-феніл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді коричневого масла з чистотою 80%.

РХМС (час утримання): 4,89хв; МС (ES+) m/z: 325,2.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,08 (т, J=7,3, 2H), 3,34 (т, J=7,3, 2H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,35-7,42 (3H), 7,47-7,53 (4H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,93-7,98 (2H), 8,53-8,57 (м, 1H).

Приклад 88

4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[b]оксазол

88(А) 1-Хлор-3-метокси-2-нітробензол

Розчин натрію нітриту (180мг, 2,60ммоль) у воді (0,5мл) по краплях додають до розчину 3-

метокси-2-нітро-феніламіну (400мг, 2,38ммоль, Приклад 86(A)) в HCl (37%, 3,9мл) при 0°C протягом 1год. Далі реакційну суміш додають до холодного (0°C) розчину CuCl_2 (640мг, 4,76ммоль) в HCl (6н, 3,5мл). Одержаний розчин зеленого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Далі, реакційну суміш виливають на лід та обережно нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату. Водну фракцію екстрагують AcOEt . Одержану органічну фракцію промивають розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 293мг (1,56ммоль, 66%) 1-хлор-3-метокси-2-нітробензолу у вигляді коричневого масла.

88(B) 2-Хлор-6-метоксифеніламін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 1-хлор-3-метокси-2-нітробензолу (293мг, 1,56ммоль) з одержанням 214мг (1,36ммоль, 87%) 2-хлор-6-метоксифеніламіну.

R_f (ДХМ/MeOH 99:1)=0,3.

88(C) 2-Аміно-3-хлорфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 86(D), з 2-хлор-6-метоксифеніламіну (397мг, 2,52ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1 до ДХМ) з одержанням 45мг (0,31ммоль, 12%) 2-аміно-3-хлорфенолу у вигляді масла червоного кольору.

88(D) 2-(Бут-3-ініл)-4-хлорбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3-хлорфенолу (50,0мг, 0,35ммоль). Тривалість реакції: 4 днів. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1) з одержанням 20мг (97ммоль, 28%) 2-(бут-3-ініл)-4-хлорбензо[d]оксазолу.

88(E) 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (15мг, 97мкмоль) та 2-(бут-3-ініл)-4-хлорбензо[d]оксазолу (20мг, 97мкмоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1) з одержанням 3мг (11мкмоль, 11%) 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z: 283,0, 285,0.

R_f (циклогексан/ AcOEt 4:1)=0,05.

Приклад 89

5,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

89(A) 2-(Бут-3-ініл)-5,7-дифторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-4,6-дифторфенолу (500мг, 3,45ммоль). Тривалість реакції: 3 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 9:1) з одержанням 309мг (1,49ммоль, 43%) 2-(бут-3-ініл)-5,7-дифторбензо[d]оксазолу.

89(B) 5,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (236мг, 1,49ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-5,7-дифторбензо[d]оксазолу (309мг, 1,49ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 86мг (0,3ммоль, 20%) 5,7-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору ($T_{пл}$ =93,5-94°C).

РХМС (час утримання): 4,09хв; МС (ES+) m/z: 285,1.

R_f (ДХМ/MeOH 99:1)=0,05.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,07 (т, J=8,0, 2H), 3,31 (т, J=8,0, 2H), 6,85-6,90 (м, 1H), 7,18-7,22 (2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 8,53-8,56 (м, 1H).

Приклад 90

4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

90(A) 6-Бром-3-фтор-2-нітрофенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A), з 2-бром-5-фторфенолу (1,16мл, 10,5ммоль). Тривалість реакції: 6год. Якщо осад не утворюється, реакційну суміш виливають на лід, нейтралізують за допомогою NaOH та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 6-бром-3-фтор-2-нітрофенолу (2,30г, 9,75ммоль, 93%), змішаного з 2-бром-5-фтор-4-нітрофенолом.

90(B) 2-Аміно-3-фторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з сирого 6-бром-3-фтор-2-нітрофенолу (2,30г, 9,75ммоль) Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99,5:0,5) з одержанням 56,0мг (0,44ммоль, 5%) 2-аміно-3-фторфенолу.

90(C) 2-(Бут-3-ініл)-4-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3-фторфенолу (56мг, 0,44ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 9:1) з одержанням 35мг (0,18ммоль, 42%) 2-(бут-3-ініл)-4-фторбензо[d]оксазолу.

90(D) 4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (29,2мг, 0,18ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-4-фторбензо[d]оксазолу (35мг, 0,18ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH від 99:1 до 98:2) з одержанням 24мг (90пмоль, 49%) 4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору ($T_{пл}$ =89-89,5°C).

РХМС (час утримання): 3,81хв; МС (ES+) m/z: 267,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,06 (т, $J=8,0$, 2Н), 3,29 (т, $J=8,0$, 2Н), 7,04-7,09 (м, 1Н), 7,18-7,21 (м, 1Н), 7,23 (дд, $J=2,5$ та 8,0, 1Н), 7,36 (д, $J=8,0$, 1Н), 7,59-7,63 (2Н), 8,52-8,56 (м, 1Н).

Приклад 91

7-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-

ініл)бензо[d]оксазол

91(А) 2-Аміно-6-метилфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(А), з 2-метил-6-нітрофенолу (170мг, 1,11ммоль). Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 41мг (0,33ммоль, 30%) 2-аміно-6-метилфенолу.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

91(В) 2-(Бут-3-ініл)-7-метилбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(А), з 2-аміно-6-метилфенолу (41мг, 0,33ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 30мг (0,16ммоль, 49%) 2-(бут-3-ініл)-7-метилбензо[d]оксазолу.

91(С) 7-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (26мг, 0,16ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-7-метилбензо[d]оксазолу (30мг, 0,16ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98,5:1,5) з одержанням 23мг (87мкмоль, 54%) 7-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z : 263,1.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 2,51 (с, 3Н), 3,07 (т, $J=8,0$, 2Н), 3,30 (т, $J=8,0$, 2Н), 7,11 (д, $J=7,5$, 1Н), 7,17-7,24 (2Н), 7,36 (д, $J=7,5$, 1Н), 7,51 (д, $J=8,0$, 1Н), 7,59-7,63 (м, 1Н), 8,54 (д, $J=4,0$, 1Н).

Приклад 92

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил

92(А) 2-(Бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(А), з 3-аміно-2-гідроксибензонітрилу (500мг, 3,73ммоль). Тривалість реакції: 3 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 535мг (2,73ммоль, 73%) 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу.

92(В) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (161мг, 1,02ммоль) та 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу (200мг, 1,02ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 48мг (0,18ммоль, 17%) 2-(4-(піридин-

2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{\text{пл}}=126-126,5^\circ\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z : 274,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,10 (т, $J=7,5$, 2Н), 3,36 (т, $J=7,5$, 2Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,39 (д, $J=7,5$, 1Н), 7,39-7,44 (м, 1Н), 7,59-7,64 (2Н), 7,93 (дд, $J=1,0$ та 8,0, 1Н), 8,54 (д, $J=4,5$, 1Н).

Приклад 93

7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

93(А) 6-Хлор-3-фтор-2-нітрофенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(А) з 2-хлор-5-фторфенолу (2,00г, 13,6ммоль). Тривалість реакції: 5год. Реакційну суміш виливають на лід та екстрагують АсОЕт. Органічну фракцію промивають насиченим розчином розчин NaHCO_3 , водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 6-хлор-3-фтор-2-нітрофенолу (2,56г, 13,4ммоль).

93(В) 2-Аміно-6-хлор-3-фторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(А), з 6-хлор-3-фтор-2-нітрофенолу (2,56г, 13,4ммоль) Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 1,01г (6,26ммоль, 47%) 2-аміно-6-хлор-3-фторфенолу.

93(С) 2-(Бут-3-ініл)-7-хлор-4-фторбензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(А), з 2-аміно-6-хлор-3-фторфенолу (1,01г, 6,26ммоль) Тривалість реакції: 3 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 176мг (0,79ммоль, 13%) 2-(бут-3-ініл)-7-хлор-4-фторбензо[d]оксазолу.

93(Д) 7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (124мг, 0,79ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-7-хлор-4-фторбензо[d]оксазолу (176мг, 0,79ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 30мг (99пмоль, 13%) 7-хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору ($T_{\text{пл}}=102-103^\circ\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,31хв; МС (ES+) m/z : 301,0, 303,0.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,09 (т, $J=8,0$, 2Н), 3,34 (т, $J=8,0$, 2Н), 6,99-7,04 (м, 1Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,24-7,29 (м, 1Н), 7,36-7,40 (м, 1Н), 7,60-7,64 (м, 1Н), 8,53-8,55 (м, 1Н).

Приклад 94

7-Метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

94(А) 3-Амінобензол-1,2-діол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(А), з 3-нітробензол-1,2-діолу (1,00г,

6,45ммоль). Одержують 392мг (3,13ммоль, 49%) 3-амінобензол-1,2-діолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору та використовують без очищення.

94(B) 2-(Бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 3-амінобензол-1,2-діолу (392мг, 3,13ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1 до 7:3) з одержанням 130мг (0,69ммоль, 22%) 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-олу.

94(C) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (110мг, 0,69 моль) та 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-олу (130мг, 0,69ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 10мг (38ммоль, 5%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол-7-олу.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2) - 0,1.

94(D) 7-Метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 72, з 2-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-бензо[d]оксазол-7-олу (10мг, 38ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 3,7мг (13ммоль, 35%) 7-метокси-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді коричневого масла з чистотою 82%.

РХМС (час утримання): 3,56хв; МС (ES+) m/z: 279,2.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,08 (т, J=8,1, 2H), 3,31 (т, J=8,1, 2H), 4,03 (с, 3H), 6,86 (д, J=8,1, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,32 (дд, J=0,8 та 8,0, 1H), 7,39 (д, J=8,0, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 8,53-8,57 (м, 1H).

Приклад 95

7-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

95(A) 2-Ізопропіл-6-нітрофенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A), з 2-ізопропілфенолу (2,00г, 14,7ммоль). Тривалість реакції 6год. Реакційну суміш виливають на лід та екстрагують АсОEt. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 2-ізопропіл-6-нітрофенолу (2,50г, 13,8ммоль, 94%).

95(B) 2-Аміно-6-ізопропілфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 2-ізопропіл-6-нітрофенолу (2,50г, 13,8ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 974мг (6,44ммоль, 47%) 2-аміно-6-ізопропілфенолу.

95(C) 2-Бут-3-иніл-7-ізопропіл-бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в

Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-ізопропілфенолу (974мг, 6,44ммоль) Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 55мг (0,26ммоль, 4%) 2-(бут-3-иніл)-7-ізопропіл-бензо[d]оксазолу

95(D) 7-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (41мг, 0,26ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-7-ізопропіл-бензо[d]оксазолу (55мг, 0,26ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 4,2мг (14ммоль, 6%) 7-ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу у вигляді масла червоного кольору.

РХМС (час утримання): 4,56хв; МС (ES+) m/z: 291,2.

R_f (ДХМ/МеОН 97,5:2,5)=0,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,37 (д, J=7,0, 6H), 3,07 (т, J=8,0, 2H), 3,31 (т, J=8,0, 2H), 3,31-3,37 (м, 1H), 7,15 (дд, J=1,0 та 7,5, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,52 (дд, J=1,0 та 8,0, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 8,53-8,56 (м, 1H).

Приклад 96

4,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

96(A) 3,6-Дифтор-2-нітрофенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A), з 2,5-дифторфенолу (1,00г, 7,69ммоль). Тривалість реакції: 6год. Реакційну суміш виливають на лід та екстрагують АсОEt. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 3,6-дифтор-2-нітрофенолу (1,28г, 7,30ммоль).

96(B) 2-Аміно-3,6-дифторфенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 3,6-дифтор-2-нітрофенолу (1,28г, 7,30ммоль). Тривалість реакції: 4 днів. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99 1) з одержанням 836мг (5,76ммоль, 79%) 2-аміно-3,6-дифторфенолу.

96(C) 2-(Бут-3-иніл)-4,7-дифтор-бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3,6-дифторфенолу (836мг, 5,76ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 90мг (0,43ммоль, 7%) 2-(бут-3-иніл)-4,7-дифтор-бензо[d]оксазолу.

96(D) 4,7-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (69мг, 0,43ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-4,7-дифтор-бензо[d]оксазолу (90мг, 0,43ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98,5:1,5) з одержанням 17мг (61пмоль, 14%) 4,7-дифтор-2-(4-

(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,99хв; МС (ES+) m/z: 285,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98,5:1,5)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,09 (т, J=7,5, 2H), 3,33 (т, J=7,5, 2H), 6,94-7,05 (2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 8,53-8,56 (м, 1H).

Приклад 97

7-Фтор-4-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

97(A) 6-Фтор-2-нітро-3-(трифторметил)фенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 77(A), з 2-фтор-5-(трифторметил)фенолу (1,00г, 5,55ммоль). Тривалість реакції: 6год. Реакційну суміш виливають на лід та екстрагують AcOEt. Органічну фракцію промивають розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 6-фтор-2-нітро-3-(трифторметил)фенолу (1,21г, 5,39ммоль).

97(B) 2-Аміно-6-фтор-3-(трифторметил)фенол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(A), з 6-фтор-2-нітро-3-(трифторметил)фенолу (1,21г, 5,38ммоль). Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 320мг (1,64ммоль, 30%) 2-аміно-6-фтор-3-(трифторметил)фенолу.

97(C) 2-(Бут-3-ініл)-7-фтор-4-(трифторметил)-бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-фтор-3-(трифторметил)фенолу (320мг, 1,64ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 4:1) з одержанням 80мг (0,31ммоль, 19%) 2-(бут-3-ініл)-7-фтор-4-(трифторметил)-бензо[d]оксазолу.

97(D) 7-Фтор-4-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (49мг, 0,31ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-7-фтор-4-(трифторметил)-бензо[d]оксазолу (80мг, 0,31ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98,5:1,5) з одержанням 15мг (44мкмоль, 14%) 7-фтор-4-(трифторметил)-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z: 335,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98,5:1,5)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,09 (т, J=8,0, 2H), 3,39 (т, J=8,0, 2H), 7,13-7,18 (м, 1H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,52-8,56 (м, 1H).

Приклад 98

2-(4-(Піримідин-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

98(A) 4-Хлорпіримідин

Піримідин-4-ол (200мг, 2,08ммоль) розчиняють в фосфору хлориді (2мл), реакційну суміш перемішують протягом 1год при 100°C та виливають на

лід. Водну фракцію нейтралізують за допомогою NaOH та екстрагують AcOEt. Органічну фракцію промивають розсолем, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 4-хлорпіримідину (85мг, 0,74ммоль, 36%) у вигляді масла оранжевого кольору.

98(B)

2-(4-(Піримідин-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 4-хлорпіримідину (85мг, 0,74ммоль) та 2-(бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу (127мг, 0,74ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 3:2) з одержанням 32мг (128мкмоль, 17%) 2-(4-(піримідин-4-іл)бут-3-ініл)бензо[d]оксазолу у вигляді білої твердої речовини.

R_f (циклогексан/AcOEt 1:1) - 0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,12 (т, J=7,9, 2H), 3,32 (т, J=7,9, 2H), 7,31 (дд, J=1,1 та 5,1, 1H), 7,33-7,36 (2H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 8,67 (д, J=5,1, 1H), 9,15 (д, J=1,1, 1H).

Приклад 99

N-(3-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

99(A) Пент-4-иноєвої кислота (3-хлорфеніл)-метиламід

Оксалілхлорид (89мкл, 1,02ммоль) додають до розчину пент-4-иноєвої кислоти (50мг, 0,51ммоль) в ДХМ (3мл). Реакційну суміш перемішують при 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год, охолоджують до 0°C та по краплях додають до розчину (3-хлор-феніл)-метиламіну (62мкл, 0,51ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 100мг (0,45ммоль, 88 %) пент-4-иноєвої кислоти (3-хлорфеніл)-метиламіду.

РХМС (час утримання): 3,94хв; МС (ES+) m/z: 222,0.

99(B) N-(3-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (80мг, 0,51ммоль) та пент-4-иноєвої кислоти (3-хлор-феніл)-метиламіду (113мг, 0,51ммоль). Сирий залишок очищують C₁₈ флеш-хроматографією з одержанням 51мг (0,17ммоль, 33%) N-(3-хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду у вигляді коричневої рідини.

РХМС (час утримання): 3,73хв; МС (ES+) m/z: 299,1, 301,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,39-2,50 (м, 2H), 2,76 (т, J=7,5, 2H), 3,28 (с, 3H), 7,11-7,15 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 8,52 (д, J=4,8, 1H).

Приклад 100

7-Хлор-4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол

100(A) 2-Аміно-6-хлор-3-метил-бензолтіол

До розчину NaOH (10н, 8,0мл) додають 7-хлор-4-метил-бензотіазол-2-іамін (530мг, 2,67ммоль) та етиленгліколь (10мл), потім реак-

ційну суміш перемішують при 150°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 дня. Після охолодження реакційну суміш фільтрують. Фільтрат екстрагують ДХМ. Водну фракцію підкислюють за допомогою 1н HCl та екстрагують ДХМ. Далі об'єднані органічні фракції промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 2-аміно-6-хлор-3-метил-бензолтіолу (252мг, 1,45ммоль, 54%) у вигляді жовтого масла.

100(B) 2-Бут-3-иніл-7-хлор-4-метил-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-6-хлор-3-метил-бензолтіолу (252мг, 1,45ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 30мг (0,13ммоль, 9%) 2-бут-3-иніл-7-хлор-4-метил-бензо[d]тіазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

100(C) 7-Хлор-4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (20мг, 0,13ммоль) та 2-бут-3-иніл-7-хлор-4-метил-бензо[d]тіазолу (30мг, 0,13ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH від 99:1 до 98:2) з одержанням 2,9мг (9,3мкмоль, 7%) 7-хлор-4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 5,04хв; МС (ES+) m/z: 313,1, 315,0.

R_f (ДХМ/MeOH 97:3)=0,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,70 (с, 3H), 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,46 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,22 (2H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,54-8,57 (м, 1H).

Приклад 101

4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

101(A) 2-Аміно-3-фтор-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(A), з 4-фтор-бензотіазол-2-іламіну (603мг, 3,58ммоль) з одержанням 2-аміно-3-фтор-бензолтіолу (513мг, 3,58ммоль) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

101(B) 2-Бут-3-иніл-4-фтор-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3-фтор-бензолтіолу (513мг, 3,58ммоль) Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 378мг (1,84ммоль, 51%) 2-бут-3-иніл-4-фторбензо[d]тіазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

101(C) 4-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (291мг, 1,84ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-фтор-бензо[d]тіазолу (378мг, 1,84ммоль). Сирий залишок очищують флеш-

хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 10мг (37мкмоль, 2%) 4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,89мм; МС (ES+) m/z: 283,0.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,48 (т, J=7,5, 2H), 7,15-7,22 (2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,0, 1H), 7,60-7,65 (2H), 8,55 (д, J=5,0, 1H).

Приклад 102

4,7-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

102(A) 2-Аміно-3,6-диметил-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(A), з 4,7-диметил-бензотіазол-2-іламіну (580мг, 3,25ммоль) з одержанням 2-аміно-3,6-диметил-бензолтіолу (200мг, 1,30ммоль, 40%) у вигляді жовтого масла.

102(6) 2-Бут-3-иніл-4,7-диметилбензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3,6-диметилбензолтіолу (200мг, 1,30ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 63мг (0,29ммоль, 22%) 2-бут-3-иніл-4,7-диметилбензо[d]тіазолу.

102(C) 4,7-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (46мг, 0,29ммоль) та 2-бут-3-иніл-4,7-диметил-бензо[d]тіазолу (63мг, 0,29ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH від 99:1 до 98:2) з одержанням 15мг (52мкмоль, 18%) 4,7-диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 4,73хв; МС (ES+) m/z: 293,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,50 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,5, 2H), 3,47 (т, J=7,5, 2H), 7,06 (д, J=7,5, 1H), 7,18 (д, J=7,5, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,54-8,57 (м, 1H).

Приклад 103

4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

103(A) 2-Аміно-3-метил-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(A), з 4-метил-бензотіазол-2-іламіну (1,00г, 6,09ммоль) з одержанням 2-аміно-3-метил-бензолтіолу (463мг, 3,33ммоль, 55 %).

103(B) 2-Бут-3-иніл-4-метил-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3-метил-бензолтіолу (463мг, 3,33ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням

246мг (1,22ммоль, 37%) 2-бут-3-иніл-4-метил-бензо[d]тіазолу.

103(C) 4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (193мг, 1,22ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-метил-бензо[d]тіазолу (246мг, 1,22ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 86мг (0,31ммоль, 25%) 4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,33хв; МС (ES+) m/z: 279,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,74 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,5, 2H), 3,46 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,24-7,26 (2H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 8,54-8,57 (м, 1H).

Приклад 104

5-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

104(A) 2-Аміно-4-фтор-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(A), з 5-фтор-бензотіазол-2-іламіну (520мг, 3,09ммоль) з одержанням 2-аміно-4-фтор-бензолтіолу (443мг, 3,09ммоль) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

104(B) 2-Бут-3-иніл-5-фтор-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-4-фтор-бензолтіолу (443мг, 3,09ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 286мг (1,39ммоль, 45%) 2-бут-3-иніл-5-фтор-бензо[d]тіазолу.

104(C) 5-Фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (220мг, 1,39ммоль) та 2-бут-3-иніл-5-фтор-бензо[d]тіазолу (286мг, 1,39ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 38мг (0,13ммоль, 10%) 5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,98хв; МС (ES+) m/z: 283,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,03 (т, J=7,5, 2H), 3,43 (т, J=7,5, 2H), 7,17-7,22 (2H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,53 (дд, J=2,5 та 8,5, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,92 (дд, J=4,5 та 8,5, 1H), 8,54-8,56 (м, 1H).

Приклад 105

4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

105(A) 2-Аміно-3-хлор-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(A), з 4-хлор-бензотіазол-2-іламіну (584мг, 3,16ммоль) з одержанням 2-аміно-3-хлор-

бензолтіолу (364мг, 2,28ммоль, 74%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

105(B) 2-Бут-3-иніл-4-хлор-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(A), з 2-аміно-3-хлор-бензолтіолу (364мг, 2,28ммоль). Тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 233мг (1,05ммоль, 46%) 2-бут-3-иніл-4-хлор-бензо[d]тіазолу.

105(C) 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (166мг, 1,05ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-хлор-бензо[d]тіазолу (233мг, 1,05ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 46мг (0,15ммоль, 14%) 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,18хв; МС (ES+) m/z: 299,1, 301,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,04 (т, J=7,5, 2H), 3,50 (т, J=7,5, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,5, 1H), 7,49 (дд, J=1,0 та 8,0, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,75 (дд, J=1,0 та 8,0, 1H), 8,53-8,59 (м, 1H).

Приклад 106

N-(2-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід.

106(A) Пент-4-иноєва кислота (2-хлорфеніл)-метиламід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 99(A), з (2-хлор-феніл)-метиламіну (0,19мл, 1,53ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 220мг (1,00ммоль, 65%) пент-4-иноєвої кислоти (2-хлорфеніл)-метиламід.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 222,0.

106(B) N-(2-Хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (157мг, 1,00ммоль) та пент-4-иноєвої кислоти (2-хлорфеніл)-метиламід (220мг, 1,00ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 20мг (66мкмоль, 7%) N-(2-хлорфеніл)-N-метил-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід у вигляді коричневої рідини.

РХМС (час утримання): 3,61хв; МС (ES+) m/z: 299,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,26-2,40 (м, 2H), 2,68-2,81 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,28-7,40 (4H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 8,49 (д, J=6,0, 1H).

Приклад 107

1-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-бензо[d]імідазол

107(A) 2-Хлорметил-1-метил-1H-бензімідазол

Розчин (1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)-метанолу (500мг, 3,08ммоль) та SOCl_2 (1,1мл) в ДХМ (2мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Після випарювання розчинників одержують 2-хлорметил-1-метил-1H-бензімідазолу (556мг, 3,08ммоль), який застосовують без будь-якого очищення.

107(В) 1-Метил-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-бензімідазол

n-BuLi (1,35мл, 3,39ммоль, 2,5M) додають до розчину триметил-проп-1-інілсилану (0,55мл, 3,69ммоль) в ТГФ (1мл) при -78°C . Після проходження 2год розчин 2-хлорметил-1-метил-1H-бензімідазолу (556мг, 3,08ммоль) в ТГФ (8мл) додають до реакційної суміші при -78°C , після чого реакційну суміш перемішують протягом 30хв при -78°C і протягом 1год при кімнатній температурі та гасять водою. Водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 1-метил-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-бензімідазолу (178мг, 0,69ммоль, 23%).

РХМС (час утримання): 3,13хв; МС (ES+) m/z: 257,2.

107(С) 2-Бут-3-иніл-1-метил-1H-бензімідазол

TBAF (0,24мл, 0,83ммоль) додають до розчину 1-метил-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-бензімідазолу (178мг, 0,69ммоль) в ТГФ (2,5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Після додавання води розчинник випарюють та водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 90мг (0,49ммоль, 70%) 2-бут-3-иніл-1-метил-1H-бензімідазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 1,99хв; МС (ES+) m/z: 185,2.

107(Д) 1-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (100мг, 0,49ммоль) та 2-бут-3-иніл-1-метил-1H-бензімідазолу (90мг, 0,49ммоль). Тривалість реакції: 18год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 98:2) з одержанням 39мг (0,15ммоль, 31%) 1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-бензо[d]імідазолу у вигляді коричневої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 2,33хв; МС (ES+) m/z: 262,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,10 (т, J=7,2, 2H), 3,27 (т, J=7,2, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,24-7,30 (2H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,8, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 1,12-1,16 (м, 1H), 8,56 (д, J=4,3, 1H).

Приклад 108

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол.

108(А) 2-(4-Триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазол та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-індазол

Суспензію (4-бром-бут-1-иніл)-триметилсилану (374мг, 1,83ммоль), індазолу (200мг, 1,69ммоль)

та K_2CO_3 (459мг, 3,32ммоль) в ацетоні (2мл) нагрівають до 150°C , витримуючи при цій температурі протягом 900сек. в мікрохвильовій печі. Після додавання води ацетон випарюють. Водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 250мг (1,03ммоль, 62%) 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазолу та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-індазолу.

108(В) 2-(Бут-3-иніл)-2H-індазол та 1-(бут-3-иніл)-1H-індазол

TBAF (1,24мл, 1,24ммоль) додають до розчину 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазолу та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1H-індазолу (250мг, 1,03ммоль) в ТГФ (5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Після додавання води розчинник випарюють та водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують дистіляцією з колби в колбу (bulb-to-bulb) (0,2бар, $100-120^\circ\text{C}$) з одержанням 160мг (0,94ммоль, 91%) 2-(бут-3-иніл)-2H-індазолу та 1-(бут-3-иніл)-1H-індазолу.

108(С) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол та 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-індазол

Розчин 2-(бут-3-иніл)-2H-індазолу та 1-(бут-3-иніл)-1H-індазолу (160мг, 0,94ммоль) в ДМФА (0,5мл) додають до суспензії CuI (8,9мг, 47мкмоль), Et_3N (2,5мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (33мг, 47мкмоль), PPh_3 (6,2мг, 23мкмоль) та 2-бромпіридину (149мг, 0,94ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 120°C , витримуючи при цій температурі протягом 900сек. в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш гасять водою, Et_3N випарюють та водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином аміаку, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ, суміш ДХМ/MeOH 98:2, суміш ДХМ/MeOH/ NH_4OH від 95:4:1 до 94:4:2) з одержанням 6,8мг (27мкмоль, 3%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору та 4,6мг (19мкмоль, 2%) 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-індазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол:

РХМС (час утримання): 3,53 хв; МС (ES+) m/z: 248,2.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,18 (т, J=6,9, 2H), 4,69 (т, J=6,9, 2H), 7,06-7,11 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,28-7,33 (2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,72 (дд, J=0,9 та 8,8, 1H), 8,08 (д, J=0,9, 1H), 8,57 (д, J=4,3, 1H).

1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1H-індазол:

РХМС (час утримання): 3,24хв; МС (ES+) m/z: 248,2.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,03.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,07 (т, J=7,3, 2H), 4,68 (т, J=7,3, 2H), 7,14-7,23 (3H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,1, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,52-8,57 (м, 1H).

Приклад 109
2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Спосіб А.

109(А) 2-(4-Триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(А), з бензотриазолу (116мг, 0,97ммоль) з одержанням 157мг (0,64ммоль, 67%) 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

109(В) 2-(Бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол та 1-(бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу та 1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (157мг, 0,64ммоль) з одержанням після дистиляції з колби в колбу (bulb-to-bulb) (0,2мбар, 80-100°C), 90мг (0,53ммоль, 83%) 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу та 1-(бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

109(С) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол та 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 90мг (0,53ммоль) 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу та 1-(бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 10мг (42мкмоль, 8%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді оранжевого масла з чистотою 82%. Іншу фракцію одержують після обробки на колонці інтенсивного катіонного обміну (ДХМ, ДХМ/МеОН 98:2, ДХМ/МеОН/НН₄ОН від 95:4:1 до 94:4:2) - 19мг (76мкмоль, 14%) 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді масла оранжево-го кольору.

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол:

РХМС (час утримання): 3,49хв; МС (ES+) m/z: 249,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,31 (т, J=7,6, 2Н), 5,01 (т, J=7,6, 2Н), 7,19-7,24 (м, 1Н), 7,35 (д, J=7,8, 1Н), 7,41 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 7,60-7,65 (м, 1Н), 7,89 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 8,56 (д, J=4,1, 1Н).

1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол:

РХМС (час утримання): 3,06хв; МС (ES+) m/z: 249,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,17 (т, J=7,1, 2Н), 4,93 (т, J=7,1, 2Н), 7,17-7,23 (2Н), 7,35-7,40 (м, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,57-7,62 (м, 1Н), 7,65 (д, J=8,3, 1Н), 8,08 (д, J=8,4, 1Н), 8,54 (д, J=4,6, 1Н).

Спосіб В

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

109(Д) 2-(Бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол
Розчин ди-трет-бутилазодикарбоксилату (3,15г, 13,4ммоль) в ДХМ (3мл) по краплях додають протягом 30хв при 0°C до суспензії бензотриазолу (2,40г, 1,50ммоль), бут-3-ин-1-олу (940мг, 13,4ммоль) та зв'язаного з полімером трифеніл-фосфіну (4,40г, 16,8ммоль, 3ммоль/г) в ДХМ (3мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі з перемішуванням з використанням апарату Polymix протягом 2 днів та фільтрують крізь броунмілерит. Органічну фракцію промивають NH₄ОН, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 571мг (3,33ммоль, 25%) 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,73хв; МС (ES+) m/z: 172,0.

R_f (циклогексан/АсОEt 9:1)=0,3.

109(Е) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (92мг, 0,58ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (100мг, 0,58ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 90мг 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

109(Ф) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

Розчин HCl (0,8н, 906мкл) додають до розчину 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (90мг) в діоксані (5мл). Реакційну суміш охолоджують в холодильнику протягом 1год. Одержаний осад фільтрують, промивають холодним діоксаном і діетилом ефіром та сушать з одержанням 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу гідрохлориду (99мг, 0,35ммоль, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 3,51мм; МС (ES+) m/z: 249,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,46 (т, J=7,0, 2Н), 5,09 (т, J=7,0, 2Н), 7,42 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 7,66 (д, J=8,0, 1Н), 7,72-7,78 (м, 1Н), 7,89 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 8,20-8,26 (м, 1Н), 8,72 (д, J=4,6, 1Н).

Приклад 110

2-(4-(5-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин

110(А) 5-Феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-1Н-піразол та 5-Феніл-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-піразол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(А), з 3-феніл-1Н-піразолу (200мг, 1,39ммоль) з одержанням 300мг (1,12ммоль, 81%) 5-феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-1Н-піразолу та 5-феніл-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-піразолу.

110(В) 1-Бут-3-ініл-5-феніл-1Н-піразол та 2-бут-3-ініл-5-феніл-2Н-піразол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в

Прикладі 108(В), з 5-феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-1Н-піразолу та 5-феніл-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-2Н-піразолу (300мг, 1,12ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 29мг (0,15ммоль, 13%) 2-бут-3-ініл-5-феніл-2Н-піразолу та 13мг (66мкмоль, 6%) 1-бут-3-ініл-5-феніл-1Н-піразолу.

110(С) 2-(4-(5-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 30мг (0,15ммоль) 2-бут-3-ініл-5-феніл-2Н-піразолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ, суміш ДХМ/МеОН 95:5, ДХМ/МеОН/НН₄ОН 94:5:1 до 94:4:2) з одержанням 5мг (18мкмоль, 10%) 2-(4-(5-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,86хв; МС (ES⁺) m/z: 274,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2) - 0,2.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (проміле): 3,01 (т, J=6,7, 2Н), 4,39 (т, J=6,7, 2Н), 6,70 (д, J=2,3, 1Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,30-7,35 (м, 1Н), 7,36-7,41 (3Н), 7,72-7,77 (м, 1Н), 7,78-7,80 (2Н), 7,87 (д, J=2,3, 1Н), 8,48-8,51 (м, 1Н).

Приклад 111

2-(4-(3-Фенілізоксазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

111(А) 3-Феніл-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-ізоксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 107(В), з 5-хлорметил-3-феніл-ізоксазолу (200мг, 1,03ммоль, тривалість реакції 1 день), з одержанням 3-феніл-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-ізоксазолу (127мг, 0,47ммоль, 45%) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 5,59хв; МС (ES⁺) m/z: 270,1.

111(В) 5-Бут-3-ініл-3-феніл-ізоксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 108(В), з 3-феніл-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-ізоксазолу (127мг, 0,47ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 67мг (0,34ммоль, 72%) 5-бут-3-ініл-3-фенілізоксазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

111(С) 2-(4-(3-Фенілізоксазол-5-іл)бут-1-ініл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (70мг, 0,34ммоль) та 5-бут-3-ініл-3-феніл-ізоксазолу (67мг, 0,34ммоль). Тривалість реакції: 24год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 70мг (0,26ммоль, 75%) 2-(4-(3-фенілізоксазол-5-іл)бут-1-ініл)піридину у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 4,18хв; МС (ES⁺) m/z: 275,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,91 (т, J=7,4, 2Н), 3,17 (т, J=7,4, 2Н), 6,49 (с, 1Н), 7,19-7,23 (м,

1Н), 7,35-7,39 (м, 1Н), 7,41-7,48 (3Н), 7,60-7,65 (м, 1Н), 7,77-7,83 (2Н), 8,54-8,58 (м, 1Н).

Приклад 112

2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 4-йод-2-метилтіазолу (120мг, 0,53ммоль) та 2-бут-3-інілбензо[*d*]тіазолу (100мг, 0,53ммоль, Приклад 35(А)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 152мг (0,28ммоль, 53%) 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазол у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 4,33хв; МС (ES⁺) m/z: 285,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,70 (с, 3Н), 3,02 (т, J=7,5, 2Н), 3,44 (т, J=7,5, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 7,35-7,40 (м, 1Н), 7,45-7,50 (м, 1Н), 7,86 (дд, J=0,5 та 8,0, 1Н), 8,09 (д, J=8,0, 1Н).

Приклад 113

2-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-5-фтор-піридину (103мг, 0,59ммоль) та 2-бут-3-ініл-бензо[*d*]тіазолу (110мг, 0,59ммоль, Приклад 35(А)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 78мг (0,28ммоль, 47%) 2-(4-(5-фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазолу у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,36хв; МС (ES⁺) m/z: 283,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,4, 2Н), 3,46 (т, J=7,4, 2Н), 7,32-7,41 (3Н), 7,45-7,50 (м, 1Н), 7,87 (дд, J=0,5 та 8,1, 1Н), 8,00 (д, J=8,1, 1Н), 8,41 (д, J=2,8, 1Н).

Приклад 114

2-(4-(6-Метил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-метил-піридину (110мг, 0,64ммоль) та 2-бут-3-ініл-бензо[*d*]тіазолу (120мг, 0,64ммоль, Приклад 35(А)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 7:3) з одержанням 122мг (0,44ммоль, 68%) 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазолу у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,53хв; МС (ES⁺) m/z: 279,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 7:3)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,55 (с, 3Н), 3,04 (т, J=7,4, 2Н), 3,46 (т, J=7,4, 2Н), 7,08 (д, J=7,8, 1Н), 7,21 (д, J=7,7, 1Н), 7,35-7,40 (м, 1Н), 7,45-7,49 (м, 1Н), 7,50-7,53 (м, 1Н), 7,86 (д, J=8,0, 1Н), 8,00 (д, J=8,0, 1Н).

Приклад 115

2-(4-(6-Хлорпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[*d*]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 2,6-дихлорпіридину (395мг, 2,67ммоль) та 2-бут-3-інілбензо[d]тіазолу (100мг, 0,53ммоль, Приклад 35(А)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 31мг (0,10ммоль, 19%) 2-(4-(6-хлорпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,73хв; МС (ES+) m/z: 299,1, 301,0.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,45 (т, J=7,5, 2H), 7,25 (дд, J=0,7 та 8,0, 1H), 7,30 (дд, J=0,7 та 7,6, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 8,00 (д, J=8,1, 1H).

Приклад 116

7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол

116(А) 2-Аміно-6-хлор-3-фтор-бензолтіол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 100(А), з 7-хлор-4-фтор-бензолтіазол-2-іламіну (1,1г, 5,4ммоль) з одержанням 2-аміно-6-хлор-3-фтор-бензолтіолу (350мг, 1,97ммоль, 36%) у вигляді масла оранжевого кольору.

116(В) 2-Бут-3-ініл-7-хлор-4-фтор-бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 8(А), з 2-аміно-6-хлор-3-фтор-бензолтіолу (350мг, 1,97ммоль) тривалість реакції: 2 дні. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 95:5) з одержанням 100мг (0,42ммоль, 21%) 2-бут-3-ініл-7-хлор-4-фтор-бензо[d]тіазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,88хв; МС (ES+) m/z: 240,1.

116(С) 7-Хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (66мг, 0,42ммоль) та 2-бут-3-ініл-7-хлор-4-фтор-бензо[d]тіазолу (100мг, 0,42ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 7:3) з одержанням 15мг (47мкмоль, 11%) 7-хлор-4-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазолу у вигляді коричневого масла

РХМС (час утримання): 4,59хв; МС (ES+) m/z: 317,1, 319,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 7:3)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,07 (f, J=7,3, 2H), 3,49 (т, J=7,3, 2H), 7,16 (дд, J=8,6 та 9,8, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,32 (дд, J=3,8 та 8,6, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,61-7,68 (м, 1H), 8,57 (с, 1H).

Приклад 117

2-(4-(6-Фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-фторпіридину (66мг, 0,37ммоль) та 2-бут-3-інілбензо[d]тіазолу (70мг,

0,37ммоль, Приклад 35(А)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 7:3) з одержанням 31мг (0,11ммоль, 29%)

2-(4-(6-фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)бензо[d]тіазолу у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,51хв; МС (ES+) m/z: 283,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 7:3)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,5, 2H), 3,46 (т, J=7,5, 2H), 6,87 (дд, J=2,4 та 8,2, 1H), 7,26 (д, J=1,6, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 8,00 (д, J=8,1, 1H).

Приклад 118

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)хінолін

118(А) 2-(4-Триметилсиланіл-бут-3-ініл)-хінолін

2-Метил-хінолін (0,28мл, 2,09ммоль) по краплях додають до розчину LDA (3,0мл, 0,8М в ТГФ) в ТГФ (3мл) при -78°C, і реакційну суміш перемішують протягом 1год при -78°C. Далі (3-бром-проп-1-ініл)-триметилсилан (0,39мл, 2,51ммоль) додають до реакційної суміші, розчин перемішують протягом 18год при кімнатній температурі та гасять водою. Водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 338мг (1,33ммоль, 64%) 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-хіноліну у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 254,2.

118(В) 2-Бут-3-ініл-хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-ініл)-хіноліну (803мг, 3,17ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт від 94:6 до 90:10) з одержанням 419мг (2,31ммоль, 73%) 2-бут-3-інілхіноліну у вигляді жовтої рідини.

РХМС (час утримання): 2,29хв; МС (ES+) m/z: 182,1.

118(С) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (87мг, 0,55ммоль) та 2-бут-3-ініл-хіноліну (100мг, 0,55ммоль). Тривалість реакції: 120°C протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 1:1) з одержанням 74мг (0,29ммоль 52%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)хіноліну у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 2,56хв; МС (ES+) m/z: 259,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,02 (т, J=7,5, 2H), 3,34 (т, J=7,5, 2H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,8, 1H), 7,43 (д, J=8,4, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,1, 1H), 8,08 (д, J=8,4, 1H), 8,12 (д, J=8,4, 1H), 8,55 (д, J=4,7, 1H).

Приклад 119

2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

119(A) 5-Піридин-2-іл-пент-4-ин-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (4,46г, 28,2ммоль) та пент-4-ин-1-олу (2,50г, 29,7ммоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 97:3) з одержанням 4,00г (24,8ммоль, 88%) 5-піридин-2-іл-пент-4-ин-1-олу у вигляді коричневого масла.

119(B) 2-(5-Бром-пент-1-иніл)-піридин

Br₂ (1,11мл, 21,4ммоль) додають до розчину трифенілфосфіну (8,30г, 30,7ммоль) в ДХМ (40мл) при -5°C. Розчин 5-піридин-2-ілпент-4-ин-1-олу (3,00, 18,6ммоль) в ДХМ (10мл) по краплях додають до реакційної суміші таким чином, щоб підтримувати температуру нижче 5°C. Реакційну суміш перемішують протягом 5год при -10°C та гасять за допомогою насиченого розчину натрію гідрокарбонату. Водну фракцію екстрагують ДХМ. Одержану органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99,5:0,5) з одержанням 2-(5-бром-пент-1-иніл)-піридину (1,20г 5,35ммоль, 29%) з чистотою 50%.

119(C) 2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол та 1-(5-піридин-2-іл)-пент-4-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(A), з 2-(5-бром-пент-1-иніл)-піридину (298мг, 0,66ммоль) та бензотриазолу (72мг, 0,60ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 2-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (27мг, 0,1ммоль) у вигляді масла оранжевого кольору та 1-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (27мг, 0,1ммоль) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

2-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

PXMC (час утримання): 3,46хв; MC (ES+) m/z: 263,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,43-2,50 (2H), 2,58 (т, J=6,8, 2H), 4,93 (т, J=6,8, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,39 (дд, J=3,1 та 6,6, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,87 (дд, J=3,1 та 6,6, 2H), 8,53-8,56 (м, 1H).

1-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

PXMC (час утримання): 3,14хв; MC (ES+) m/z: 263,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,37-2,41 (2H), 2,52 (т, J=6,7, 2H), 4,85 (т, J=6,7, 2H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,35-7,40 (2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,62-7,66 (2H), 8,04-8,08 (м, 1H), 8,58 (д, J=4,4, 1H).

Приклад 120

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2H)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в

Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2H)-ону (70мг, 0,37ммоль, Приклад 39(A)) та 2-бром-6-(фторметил)піридину (78мг, 0,41ммоль, Приклад 190(E)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 20мг (67ммоль, 18%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3(2H)-ону у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (T_{пл}=106-107°C).

PXMC (час утримання): 3,08хв; MC (ES+) m/z: 297,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,05.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,00 (т, J=7,2, 2H), 4,29 (т, J=7,2, 2H), 5,36-5,54 (м, 2H), 6,46-6,52 (м, 1H), 7,09 (дд, J=1,2 та 3,6, 2H), 7,33 (д, J=7,8, 1H), 7,38 (д, J=7,8, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H).

Приклад 121

2-(4-(1-Метил-1Н-піразол-3-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують, у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 3-бром-1-метил-1Н-піразолу (100мг, 0,62ммоль) та 2-бут-3-иніл-бензо[d]тіазолу (233мг, 1,24ммоль, Приклад 35(A)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 35мг (0,13ммоль, 21%) 2-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

PXMC (час утримання): 3,96хв; MC (ES+) m/z: 268,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

Приклад 122

2-(4-(4-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

122(A) 4-Феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(A), з 4-феніл-1Н-піразолу (250мг, 1,73ммоль) з одержанням 380мг (1,42ммоль, 82%) 4-феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-піразолу.

122(B) 1-Бут-3-иніл-4-феніл-1Н-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 4-феніл-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-піразолу (380мг, 1,42ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 80мг (0,41ммоль, 29%) 1-бут-3-иніл-4-феніл-1Н-піразолу.

122(C) 2-(4-(4-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 80мг (0,41ммоль) 1-бут-3-иніл-4-феніл-1Н-піразолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ/МеОН 97:3, суміш ДХМ/МеОН/НН₄ОН 94:5:1) з одержанням 2мг (7ммоль, 2%) 2-(4-(4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину.

РХМС (час утримання): 3,76хв; МС (ES+) m/z: 274,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,3.

Приклад 123

7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

123(A) 7-Хлор-1Н-індазол

Розчин 2-хлор-6-метилфеніламіну (500мг, 3,53ммоль) в H₂SO₄ (1,37мл) розбавляють додаванням 2мл води протягом 15хв з метою підтримання температури нижче 90°C. Далі реакційну суміш охолоджують до 5-10°C та розчин натрію нітриту (246мг, 3,57ммоль) у воді (1мл) додають протягом 2год. Одержаний розчин діазонію далі додають до розчину натрію ацетату (5,21г, 63,6ммоль) у воді (20мл), підтримуючи температуру від 65°C до 75°C. Одержаний осад фільтрують та обробляють розчином NaOH (6,00г) у воді (100мл) при 95-100°C. Водну фракцію відокремлюють в гарячому стані з невеликою кількістю смолистих побічних продуктів чорного кольору, охолоджують до 50-60°C та підкислюють за допомогою HCl (37%, 12,5мл). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, одержаний осад фільтрують, промивають тричі холодною водою та сушать під вакуумом з одержанням 7-хлор-1Н-індазолу (220мг, 1,44ммоль, 41%) у вигляді білої твердої речовини.

123(B) 7-Хлор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазол та 7-хлор-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-індазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(A), з 7-хлор-1Н-індазолу (220мг, 1,44ммоль) з одержанням 250мг (0,90ммоль, 63%) 7-хлор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу та 7-хлор-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-індазолу.

123(C) 2-Бут-3-иніл-7-хлор-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 7-хлор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу та 7-хлор-1-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-1Н-індазолу (250мг, 0,90ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 44мг (0,21ммоль, 23%) 2-(бут-3-иніл)-7-хлор-2Н-індазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

123(D) 7-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (36мг, 0,23ммоль) та 2-бут-3-иніл-7-хлор-2Н-індазолу (44мг, 0,21ммоль). Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 98:2) з одержанням 11мг (41мкмоль, 19%) 7-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазолу у вигляді коричневого масла.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,0,5.

РХМС (час утримання): 4,13хв; МС (ES+) m/z: 282,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,06 (т, J=7,5, 2Н), 5,07 (т, J=7,5, 2Н), 7,05-7,10 (м, 1Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,27-7,30 (м, 1Н), 7,37 (дд, J=0,9 та 7,5,

1Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 7,64 (дд, J=0,9 та 8,0, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,52-8,56 (м, 1Н).

Приклад 124

2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

124(A) 6-Піридин-2-іл-гекс-5-ин-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (6,44г, 40,8ммоль) та гекс-5-ин-1-олу (4,00г, 40,8ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 1:1) з одержанням 5,56г (31,7ммоль, 78%) 6-піридин-2-іл-гекс-5-ин-1-олу у вигляді масла оранжевого кольору.

124(B) 2-(6-Бром-гекс-1-иніл)-піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 119(B), з 6-піридин-2-іл-гекс-5-ин-1-олу (1,00г, 5,77ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 1:1) з одержанням 2-(6-бром-гекс-1-иніл)-піридину (0,74г, 3,10ммоль, 54%) у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,94хв; МС (ES+) m/z: 240,2.

124(C) 1-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол та 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 2-(6-бром-гекс-1-иніл)-піридину (250мг, 1,05ммоль) та бензотриазолу (125мг, 1,05ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (38мг, 0,14ммоль, 13%) у вигляді коричневого масла та (суміш циклогексан/АсОEt 1:1) з одержанням 1-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (48мг, 0,17ммоль, 16%) у вигляді коричневого масла.

2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол:

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 277,2.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,68-1,73 (2Н), 2,30-2,36 (2Н), 2,53 (т, J=7,0, 2Н), 4,81 (т, J=7,0, 2Н), 7,19 (ддд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1Н), 7,34-7,41 (3Н), 7,59-7,64 (м, 1Н), 7,84-7,89 (2Н), 8,55 (д, J=4,3, 1Н).

1-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол:

РХМС (час утримання): 3,43хв; МС (ES+) m/z: 277,2.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,65-1,73 (2Н), 2,21-2,28 (2Н), 2,53 (т, J=7,0, 2Н), 4,72 (т, J=7,0, 2Н), 7,20 (ддд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1Н), 7,34 (д, J=7,8, 1Н), 7,35-7,40 (м, 1Н), 7,45-7,50 (м, 1Н), 7,54-7,68 (м, 1Н), 7,59-7,64 (м, 1Н), 8,05-8,09 (м, 1Н), 8,55 (д, J=4,4, 1Н).

Приклад 125

2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-індазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 2-(6-бром-гекс-1-иніл)-піридину (250мг, 1,05ммоль, Приклад 124(B)) та індазолу

(124мг, 1,05ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 75:25) з одержанням 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-індазолу (26мг, 94ммоль, 9%) у вигляді коричневого масла та (суміш циклогексан/АсОЕт 1:1) з одержанням 1-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-індазолу (15мг, 54ммоль, 5%) у вигляді коричневого масла.

2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-2Н-індазол:

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 276,2.

R_f (циклогексан/АсОЕт 1:1)=0,3.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,62-1,69 (2Н), 2,11-2,18 (2Н), 2,49 (т, J=7,0, 2Н), 4,46 (т, J=7,0, 2Н), 7,12-7,17 (м, 1Н), 7,19 (ддд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1Н), 7,32-7,35 (м, 1Н), 7,35-7,39 (м, 1Н), 7,44 (дд, J=0,9 та 8,5, 1Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 7,72-7,76 (м, 1Н), 8,00 (д, J=0,9, 1Н), 8,52-8,56 (м, 1Н).

1-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)-1Н-індазол:

РХМС (час утримання): 3,54хв; МС (ES+) m/z: 276,2.

R_f (циклогексан/АсОЕт 1:1)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,64-1,71(2Н), 2,20-2,27 (2Н), 2,51 (т, J=7,0, 2Н), 4,50 (т, J=7,0, 2Н), 7,09 (ддд, J=0,8, 6,6 та 8,4, 1Н), 7,20 (ддд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1Н), 7,28-7,31 (м, 1Н), 7,36 (д, J=7,6, 1Н), 7,59-7,64 (м, 1Н), 7,64-7,67 (м, 1Н), 7,70-7,73 (м, 1Н), 7,95 (д, J=0,8, 1Н), 8,55 (д, J=4,3, 1Н).

Приклад 126

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (157мг, 0,83ммоль) та 2-бут-3-иніл-хіноліну (150мг, 0,83ммоль, Приклад 118(В)). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 127мг (0,44ммоль, 53%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноліну у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (T_{пл}=70-74,3°C).

РХМС (час утримання): 2,98хв; МС (ES+) m/z: 291,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,03 (т, J=7,5, 2Н), 3,33 (т, J=7,5, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,29 (д, J=7,8, 1Н), 7,38 (д, J=7,8, 1Н), 7,40 (д, J=8,4, 1Н), 7,49-7,54 (м, 1Н), 7,65-7,70 (м, 1Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,81 (д, J=8,1, 1Н), 8,07 (д, J=8,4, 1Н), 8,11 (д, J=8,4, 1Н).

Приклад 127

5-Фтор-2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

127(А) 5-Фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Розчин натрію нітриту (284мг, 4,12ммоль) у воді (1мл) додають до розчину 4-фтор-бензол-1,2-діаміну (520мг, 4,12ммоль) в оцтовій кислоті (0,50мл) та воді (2,50мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом кількох хвилин при 50°C та 1год при 0°C. Залишок фільтрують, промивають холодною водою та сушать з одержанням 5-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (565мг, 3,50ммоль, 85%).

127(В) 5-Фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

(4-Бром-бут-1-иніл)-триметилсилан (294мг, 1,43ммоль) додають до розчину 5-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (187мг, 1,36ммоль) в розчині NaOH (2н, 955мкл). Реакційну суміш нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 14год, потім охолоджують та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 355мг (1,36ммоль) 5-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу, в тому числі двох інших ізомерів.

127(С) 2-Бут-3-иніл-5-Фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 5-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (355мг, 1,36ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 27мг (0,14ммоль, 10%) 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,3.

127(Д) 5-Фтор-2-(4-піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (20мг, 0,13ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (24мг, 0,13ммоль). Тривалість реакції: 1 день. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) та на колоніі інтенсивного катіонного обміну (ДХМ, суміш ДХМ/МеОН від 98:2 до ДХМ/МеОН/НН₄ОН 95:4:1) з одержанням 7,6мг (26ммоль, 21%) 5-фтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,71хв; МС (ES+) m/z: 267,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,29 (т, J=7,5, 2Н), 4,97 (т, J=7,5, 2Н), 7,18-7,24 (2Н), 7,32-7,36 (м, 1Н), 7,47 (ддд, J=0,6, 2,4 та 8,7, 1Н), 7,59-7,65 (м, 1Н), 7,86 (ддд, J=0,6, 4,8 та 9,3, 1Н), 8,53-8,57 (м, 1Н).

Приклад 128

2-(4-(6-Метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 2-бром-6-метил-піридину (209мг, 1,21ммоль) та 2-бут-3-иніл-хіноліну (220мг, 1,21ммоль, Приклад 118(В)). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 1:1) з одержанням 98мг (0,36ммоль, 30%) 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноліну у вигляді жовтого масла. РХМС (час утримання): 2,44хв; МС (ES+) m/z: 273,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,54 (с, 3Н), 3,01 (т, J=7,5, 2Н), 3,32 (т, J=7,5, 2Н), 7,05 (д, J=7,7, 1Н), 7,15 (д, J=7,7, 1Н), 7,41 (д, J=8,4, 1Н), 7,46-7,50 (м, 1Н), 7,49-7,54 (м, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н), 7,78-7,82 (м, 1Н), 8,07 (д, J=8,4, 1Н), 8,11 (д, J=8,4, 1Н).

Приклад 129

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

129(A) 2-(4-Триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 118(A), з 2-метилхіноксаліну (0,47мл, 3,47ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 85:15) з одержанням 291мг (1,11ммоль, 32%) 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 5,16хв; МС (ES+) m/z: 255,1.

129(B) 2-Бут-3-иніл-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну (291мг, 1,11ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt від 94:6 до 90:10) з одержанням 120мг (0,66ммоль, 71%) 2-бут-3-иніл-хіноксаліну у вигляді жовтої рідини.

РХМС (час утримання): 3,59хв; МС (ES+) m/z: 183,1.

129(C) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (104мг, 0,55ммоль) та 2-бут-3-инілхіноксаліну (100мг, 0,55ммоль). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 116мг (0,40ммоль, 72%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксаліну у вигляді твердої речовини оранжевого кольору ($T_{пл}=136^{\circ}\text{C}$ розклад).

РХМС (час утримання): 3,96хв; МС (ES+) m/z: 292,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,06 (т, J=7,4, 2H), 3,37 (т, J=7,4, 2H), 5,40-5,53 (м 2H) 7,26-7,30 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,8, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,72-7,81(2H), 8,06-8,12 (2H), 8,86 (с, 1H).

Приклад 130

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

130(A) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (111мг, 0,58ммоль, Приклад 190(E)) та 2-(бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (100мг, 0,58ммоль, Приклад 109(D)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 61мг (0,22ммоль, 37%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини сірого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,06хв; МС (ES+) m/z: 281,1.

^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (проміле): 3,31 (т, J=7,5, 2H), 5,00 (т, J=7,5, 2H), 5,40-5,53 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,8, 1H), 7,39-7,43 (3H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,88 (дд, J=3,0 та 6,6, 2H).

130(B) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(F), з 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (60мг, 0,21ммоль) з одержанням 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу гідрохлориду (33мг, 0,11ммоль, 48%) у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=172,5-173,5^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,08хв; МС (ES+) m/z: 281,2.

^1H -ЯМР CDCl_3 , δ (проміле): 1,72-2,80 (ш с, 1H), 3,36 (т, J=7,0, 2H), 5,03 (т, J=7,0, 2H), 5,64-5,78 (м, 2H), 7,38-7,42 (3H), 7,58 (д, J=8,0, 1H), 7,87 (дд, J=3,0 та 6,5, 2H), 7,89-7,94 (м, 1H).

Приклад 131

4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

131(A) 5,7-Дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(A), з 3,5-дифторбензол-1,2-діаміну (520мг, 3,61ммоль) з одержанням 5,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу (492мг, 3,17ммоль, 88%) у вигляді твердої речовини темного кольору.

131(B) 2-(Бут-3-иніл)-4,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 5,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу (271мг, 1,75ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 100мг (0,48ммоль, 33%) 2-(бут-3-иніл)-4,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (ДХМ/МеОН 9:1)=0,3.

131(C) 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (50мг, 0,27ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-4,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,24ммоль). Тривалість реакції. 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 45мг (0,14ммоль, 53%) 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді коричневого масла.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z: 317,1.

^1H -ЯМР, δ (проміле): 3,31 (т, J=7,3, 2H), 4,99 (т, J=7,3, 2H), 5,42 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 6,89-6,95 (м, 1H), 7,28-7,33 (2H), 7,41 (д, J=7,8, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H).

131(D) 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(F), з 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (45мг) з одержанням відповідного гідрохлориду (50мг, 0,14ммоль) у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=128-130^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,46хв; МС (ES+) m/z: 317,1.

^1H -ЯМР, δ (проміле): 3,40 (т, J=7,1, 2Н), 5,07 (т, J=7,1, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 6,89-6,95 (м, 1Н), 7,31 (дд, J=2,0 та 8,2, 1Н), 7,54 (д, J=7,9, 1Н), 7,74 (д, J=7,9, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н).

Приклад 132

4,5-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

132(A) 4,5-Дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(A), з 3,4-дифторбензол-1,2-діаміну (490мг, 3,40ммоль) з одержанням 4,5-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (485мг, 3,13ммоль, 92%).

132(B) 2-(Бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4,5-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (266мг, 1,71ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 100мг (0,48ммоль, 34%) 2-(бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (ДХМ/MeOH 9:1)=0,2.

132(C) 4,5-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (50мг, 0,27ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,24ммоль). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 45мг (0,14ммоль, 59%) 4,5-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,43хв; МС (ES+) m/z: 317,1.

^1H -NMR, δ (проміле): 3,31 (т, J=7,3, 2Н), 5,00 (т, J=7,3, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,26-7,32 (2Н), 7,41 (д, J=7,8, 1Н), 7,64 (дд, J=1,3, 3,7 та 9,2, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н).

132(D) 4,5-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(F), з 4,5-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (45мг, 0,14ммоль) з одержанням відповідного гідрохлориду (50мг,

0,14ммоль) у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=157-159^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,41хв; МС (ES+) m/z: 317,1.

^1H -NMR (DMCO- d_6), δ (проміле): 3,32 (т, J=6,7, 2Н), 5,04 (т, J=6,7, 2Н), 5,32-5,45 (м, 2Н), 5,40-5,70 (ш с, 1Н), 7,31 (д, J=7,8, 1Н), 7,42 (д, J=7,8, 1Н), 7,55-7,61 (м, 1Н), 7,80-7,85 (м, 1Н), 7,89 (дд, J=0,9, 3,8 та 9,3, 1Н).

Приклад 133

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (204мг, 1,07ммоль) та 2-бут-3-ініл-2Н-індазол (183мг, 1,07ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 50мг (0,18ммоль, 17%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-індазолу у вигляді безбарвного масла

^1H -NMR (CDCl₃), δ (проміле): 3,07 (т, J=7,3, 2Н), 4,68 (т, J=7,3, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,12 (д, J=7,7, 1Н), 7,14-7,19 (м, 1Н), 7,37-7,41 (2Н), 7,52 (д, J=8,5, 1Н), 7,64-7,69 (м, 1Н), 7,75 (д, J=8,1, 1Н), 8,04 (с, 1Н).

Приклад 134

2-(4-(6-(Дифторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

134(A) 2-Бром-6-дифторметилпіридин

ДАСТ (0,99мл, 8,06ммоль) по краплях додають до розчину 6-бром-піридин-2-карбальдегіду (1,00г, 5,38ммоль) в ДХМ (28мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 24год при кімнатній температурі, гасять додаванням насиченого водного розчину натрію гідрокарбонату та двічі екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 0,74г (3,56ммоль, 66%) 2-бром-6-дифторметил-піридину у вигляді жовтого масла.

134(B) 2-(4-(6-(Дифторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(дифторметил)-піридину (121мг, 0,58ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (100мг, 0,58ммоль, Приклад 109(D)). Тривалість реакції: 2год. Сирий залишок очищують препаративною хроматографією на пластині (ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 15мг (49мкмоль, 8%) 2-(4-(6-(дифторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=101,8-102,9^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,31хв; МС (ES+) m/z: 299,1.

^1H -NMR CDCl₃, δ (проміле): 3,32 (т, J=7,4, 2Н), 5,01 (т, J=7,4, 2Н), 6,49-6,71 (м, 1Н), 7,38-7,45 (3Н), 7,58 (д, J=7,7, 1Н), 7,76-7,81 (м, 1Н), 7,89 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н).

Приклад 135

4,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

135(A) 5,7-Дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3,5-дифторбензол-1,2-діаміну (520мг, 3,61ммоль) з одержанням 5,7-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (492мг, 3,17ммоль, 88%).

135(В) 2-(Бут-3-ініл)-4,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 5,7-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (271мг 1,75ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 100мг (0,48ммоль, 33%) 2-(бут-3-ініл)-4,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,3.

135(С) 4,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (42мг, 0,26ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-4,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,24ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 31мг (0,11ммоль, 46%) 4,6-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 285,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,30 (т, J=7,4, 2Н), 4,99 (т, J=7,4, 2Н), 6,88-6,94 (м, 1Н), 7,18-7,24 (м, 1Н), 7,32 (дд, J=2,0 та 8,3, 1Н), 7,35 (д, J=7,8, 1Н), 7,60-7,65 (м, 1Н), 8,55 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 136

4,5-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

136(А) 4,5-Дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3,4-дифторбензол-1,2-діаміну (490мг, 3,40ммоль) з одержанням 4,5-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (485мг, 3,13ммоль, 92%).

136(В) 2-(Бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д) з 4,5-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (266мг, 1,71ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 100мг (0,48ммоль, 33%) 2-(бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (ДХМ/МеОН 9:1)=0,2.

136(С) 4,5-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (42мг, 0,26ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-4,5-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,24ммоль). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 41мг (0,14ммоль, 60%) 4,5-дифтор-2-(4-

(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,01хв; МС (ES+) m/z: 285,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,31 (т, J=7,4, 2Н), 5,00 (т, J=7,4, 2Н), 7,20-7,24 (м, 1Н), 7,26-7,32 (м, 1Н), 7,35 (д, J=7,8, 1Н), 7,60-7,66 (2Н), 8,55 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 137

2-(4-(6-Метилпіридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-метилпіридину (55мг, 0,32ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,29ммоль, Приклад 109(Д)). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 40мг (0,15ммоль, 53%) 2-(4-(6-метилпіридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,23хв; МС (ES+) m/z: 263,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 2,54 (с, 3Н), 3,30 (т, J=7,6, 2Н), 5,00 (т, J=7,6, 2Н), 7,08 (д, J=7,7, 1Н), 7,17 (д, J=7,7, 1Н), 7,40 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,88 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н).

Приклад 138

2-(4-(3-Фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-хлор-3-фторпіридину (42мг, 0,32ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,29ммоль, Приклад 109(Д)). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 21мг (80мкмоль, 27%) 2-(4-(3-фторпіридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 267,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,37 (т, J=7,6, 2Н), 5,03 (т, J=7,6, 2Н), 7,23-7,29 (2Н), 7,38-7,43 (2Н), 7,89 (дд, J=3,0 та 6,6, 2Н), 8,35-8,40 (м, 1Н).

Приклад 139

5-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

139(А) 5-Фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 4-фторбензол-1,2-діаміну (500мг, 3,96ммоль) з одержанням 5-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (376мг, 2,74ммоль, 69%) у вигляді твердої речовини темного кольору.

139(В) 2-(Бут-3-ініл)-5-фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 5-фтор-1Н-

бензо[d][1,2,3]триазолу (360мг, 2,63ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 137мг (0,72ммоль, 32%) 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОEt 9:1)=0,3.

139(С) 5-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (55мг, 0,29ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (50мг, 0,26ммоль). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 50мг (0,17ммоль, 64%) 5-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,26хв; МС (ES+) m/z: 299,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,29 (т, J=7,4, 2Н), 4,97 (т, J=7,4, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,18-7,24 (м, 1Н), 7,28 (д, J=7,8, 1Н), 7,41 (д, J=7,8, 1Н), 7,47 (ддд, J=0,5, 2,3 та 8,7, 1Н), 7,68-7,72 (м, 1Н), 7,86 (ддд, J=0,5, 4,8 та 9,2, 1Н).

Приклад 140

2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

140(А) 1-Бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4-(4-фторфеніл)-1Н-піразолу (255мг, 1,57ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 223мг (1,04ммоль, 73%) 1-бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1Н-піразолу.

140(В) 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 50мг (0,23ммоль) 1-бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1Н-піразолу. Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ. суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/ NH_4OH 94:5:1) з одержанням 2мг (7мкмоль, 3%) 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,88хв; МС (ES+) m/z: 292,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,05 (т, J=6,9, 2Н), 4,42 (т, J=6,9, 2Н), 7,03-7,27 (2Н), 7,19-7,24 (м, 1Н), 7,34 (д, J=7,8, 1Н), 7,41-7,45 (2Н), 7,58-7,64 (м, 1Н), 7,76 (д, J=8,3, 2Н), 8,55-8,59 (м, 1Н).

Приклад 141

2-(4-(2-Метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 1, з 4-бром-2-метилтіазолу (30мг, 0,13ммоль)

та 2-(бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (30мг, 0,17ммоль, Приклад 109(Д)). Тривалість реакції 13год Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 18мг (66мкмоль, 50%) 2-(4-(2-метилтіазол-4-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,01хв; МС (ES+) m/z: 269,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 2,69 (с, 3Н), 3,27 (т, J=7,6, 2Н), 4,97 (т, J=7,6, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 7,40 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 7,88 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н).

Приклад 142

2-(4-(4-о-Толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

142(А) 1-Бут-3-иніл-4-о-толіл-1Н-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4-о-толіл-1Н-піразолу (325мг, 2,05ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 318мг (1,51ммоль, 88%) 1-бут-3-иніл-4-о-толіл-1Н-піразолу.

142(В) 2-(4-(4-о-Толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 50мг (0,24ммоль) 1-бут-3-иніл-4-о-толіл-1Н-піразолу. Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) та на колонці інтенсивного катіонного обміну (суміш ДХМ. суміш ДХМ/МеОН 95:5, суміш ДХМ/МеОН/ NH_4OH 94:5:1) з одержанням 2мг (9мкмоль, 4 %) 2-(4-(4-о-толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді оранжевого масла.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 288,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 2,37 (с, 3Н), 3,07 (т, J=6,9, 2Н), 4,45 (т, J=6,9, 2Н), 7,17-7,25 (4Н), 7,32-7,36 (2Н), 7,59-7,64 (м, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 8,54-8,58 (м, 1Н).

Приклад 143

2-(Фторметил)-6-(4-(4-о-толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (50мг, 0,26ммоль) та 1-бут-3-иніл-4-о-толіл-1Н-піразолу (50мг, 0,24ммоль, Приклад 142(А)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 23мг (72мкмоль, 30%) 2-(фторметил)-6-(4-(4-о-толіл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору з чистотою 81%.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,43хв; МС (ES+) m/z: 320,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 2,37 (с, 3Н), 3,07 (т, J=6,9, 2Н), 4,44 (т, J=6,9, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,17-7,25 (3Н), 7,27-7,32 (м, 1Н), 7,32-7,43 (2Н), 7,65 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,68-7,72 (м, 1Н).

Приклад 144

2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (49мг, 0,26ммоль) та 1-бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1Н-піразолу (50мг, 0,23ммоль, Приклад 140(А)). Тривалість реакції 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 29мг (88пмоль, 38%) 2-(фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,29хв; МС (ES+) m/z: 324,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,05 (т, J=6,9, 2Н), 4,42 (т, J=6,9, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,03-7,18 (2Н), 7,27-7,32 (м, 1Н), 7,38-7,45 (3Н), 7,66-7,71 (м, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н).

Приклад 145

6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

145(А) 6-Фтор-2-метил-хіноксалін

Розчин 2-оксо-пропіонового альдегіду (0,19мл, 1,20ммоль) та 4-фтор-бензол-1,2-діаміну (150мг, 1,19ммоль) у воді (1,3мл) вміщують до пробірку до обробки мікрохвилями та нагрівають протягом 1хв при 150Вт. Далі реакційну суміш розбавляють водою та двічі екстрагують AcOEt . Органічну фракцію промивають водою, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1) з одержанням 154мг (0,95ммоль, 80%) 6-фтор-2-метил-хіноксаліну.

РХМС (час утримання): 3,24хв; МС (ES+) m/z: 163,2.

145(В) 6-Фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 118(А), з 6-фтор-2-метил-хіноксаліну (100мг, 0,62ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1) з одержанням 66мг (0,24ммоль, 39%) 6-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну у вигляді оранжевого масла.

РХМС (час утримання): 5,34хв; МС (ES+) m/z: 273,3.

145(С) 2-Бут-3-иніл-6-фтор-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 6-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну (298мг, 1,09ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt від 94:6 до 90:10) з одержанням 90мг (0,45ммоль, 41%) 2-бут-3-иніл-6-фтор-хіноксаліну у вигляді жовтої рідини.

РХМС (час утримання): 3,89хв; МС (ES+) m/z: 201,2.

145(Д) 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 2-бром-6-(фторметил)-піридину

(43мг, 0,22ммоль) та 2-бут-3-иніл-6-фтор-хіноксаліну (45мг, 0,22ммоль). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C , витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 3:2) з одержанням 45мг (0,15ммоль, 65%) 6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксаліну у вигляді твердої речовини оранжевого кольору з чистотою 85%.

РХМС (час утримання): 4,21хв; МС (ES+) m/z: 310,3.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,05 (т, J=7,3, 2Н), 3,36 (т, J=7,3, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,26-7,30 (м, 1Н), 7,39 (д, J=7,8, 1Н), 7,49-7,55 (м, 1Н), 7,65-7,71(2Н), 8,10 (дд, J=5,8 та 9,2, 1Н), 8,82 (с, 1Н).

Приклад 146

4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

146(А) 4-Хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3-хлорбензол-1,2-діаміну (1,00г, 7,01ммоль) з одержанням 4-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (975мг, 6,35ммоль, 91%) у вигляді твердої речовини темного кольору.

146(В)

2-(Бут-3-иніл)-4-хлор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (504мг, 3,28ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 93:7) з одержанням 60мг (0,29ммоль, 10%) 2-(бут-3-иніл)-4-хлор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,3.

146(С) 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (25мг, 0,16ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-4-хлор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (30мг, 0,15ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 12мг (42мкмоль, 29%) 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,05.

РХМС (час утримання): 3,96хв; МС (ES+) m/z: 283,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,32 (т, J=7,5, 2Н), 5,03 (т, J=7,5, 2Н), 7,21 (дд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1Н), 7,31-7,38 (2Н), 7,41 (д, J=7,3, 1Н), 7,59-7,65 (м, 1Н), 7,80 (дд, J=0,5 та 8,5, 1Н), 8,55 (дд, J=0,5 та 4,9, 1Н).

Приклад 147

4-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (30мг, 0,16ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-4-хлор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (30мг, 0,15ммоль, Приклад 146(В)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок

очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 16мг (51мкмоль, 35%) 4-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді коричневого масла.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z : 315,1, 317,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,32 (т, $J=7,4$, 2Н), 5,03 (т, $J=7,4$, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,27-7,35 (2Н), 7,40-7,43 (2Н), 7,69-7,72 (м, 1Н), 7,80 (д, $J=8,5$, 1Н).

Приклад 148

6,7-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

148(A) 6,7-Дифтор-2-метил-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 145(A), з 4,5-дифтор-бензол-1,2-діаміну (400мг, 2,77ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 333мг (1,85ммоль, 67%) 6,7-дифтор-2-метил-хіноксаліну.

РХМС (час утримання): 3,56хв; МС (ES+) m/z : 181,1.

148(B) 6,7-Дифтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 118(A), з 6,7-дифтор-2-метилхіноксаліну (333мг, 1,85ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 233мг (0,85ммоль, 46%) 6,7-дифтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 5,59хв; МС (ES+) m/z : 291,3.

148(C) 2-Бут-3-иніл-6,7-дифтор-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 6,7-дифтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну (233мг, 0,85ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 80мг (0,37ммоль, 52%) 2-бут-3-иніл-6,7-дифтор-хіноксаліну у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,19хв; МС (ES+) m/z : 219,1.

148(D) 6,7-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (70мг, 0,37ммоль) та 2-бут-3-иніл-6,7-дифторхіноксаліну (80мг, 0,37ммоль). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 16мг (50мкмоль, 14%) 6,7-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксаліну у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{\text{пл}}=134,9-138,5^\circ\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z : 328,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,04 (т, $J=7,3$, 2Н), 3,35 (т, $J=7,3$, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,39 (д, $J=7,8$, 1Н), 7,67-7,72 (м, 1Н), 7,78-7,88 (2Н), 8,82 (с, 1Н).

Приклад 149

4-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

149(A) 4-Фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазол

2-Фтор-6-нітробензальдегід (180мг, 1,06ммоль) додають до розчину 4-триметилсиланіл-бут-3-ініламіну (200мг, 1,40ммоль) в толуолі (2мл) і реакційну суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30хв в апараті Діна-Старка. Після випарювання розчинника сирий продукт розчиняють в триетилфосфіті (1мл) і реакційну суміш перемішують при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 4год. Після випарювання сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 92,5:7,5) з одержанням 4-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (142мг, 0,59ммоль, 52%) у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,3.

РХМС (час утримання): 5,01хв; МС (ES+) m/z : 261,1.

149(B) 2-Бут-3-иніл-4-фтор-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 4-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (142мг, 0,59ммоль) з одержанням 104мг (0,55ммоль) 2-бут-3-иніл-4-фтор-2Н-індазолу.

149(C) 4-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (0,12г, 0,61ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-фтор-2Н-індазолу (104мг, 0,55ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 60мг (0,20ммоль, 36%) 4-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,04хв; МС (ES+) m/z : 298,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,18 (т, $J=6,9$, 2Н), 4,68 (т, $J=6,9$, 2Н), 5,41-5,54 (м, 2Н), 6,71 (дд, $J=7,5$ та 10,4, 1Н), 7,19-7,25 (м, 1Н), 7,26-7,29 (м, 1Н), 7,42 (д, $J=7,9$, 1Н), 7,50 (д, $J=8,7$, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н), 8,14 (с, 1Н).

Приклад 150

4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

150(A) 4-Хлор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 149(A), з 2-хлор-6-нітробензальдегідом (210мг, 1,13ммоль) та 4-триметилсиланіл-бут-3-ініламіну (210мг, 1,50ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 92,5:7,5) з одержанням 4-хлор-2-(4-

триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (134мг, 0,48ммоль, 43%) у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,3.

РХМС (час утримання): 5,21хв; МС (ES+) m/z: 277,1.

150(B) 2-Бут-3-иніл-4-хлор-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 4-хлор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (134мг, 0,48ммоль) з одержанням 99мг (0,48ммоль) 2-бут-3-иніл-4-хлор-2Н-індазолу.

150(C) 4-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (42мг, 0,27ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-хлор-2Н-індазолу (50мг, 0,24ммоль). Тривалість реакції: 8год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 1:1) з одержанням 12мг (43мкмоль, 17%) 4-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,91хв; МС (ES+) m/z: 282,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,18 (т, J=6,9, 2Н), 4,69 (т, J=6,9, 2Н), 7,08 (д, J=7,1, 1Н), 7,20-7,25 (2Н), 7,33 (д, J=7,8, 1Н), 7,60-7,65 (2Н), 8,16 (с, 1Н), 8,57 (д, J=4,3, 1Н).

Приклад 151

6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

151(A) 6-Фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 149(A), з 4-фтор-2-нітро-бензальдегіду (180мг, 1,06ммоль) та 4-триметилсиланіл-бут-3-иніламіну (200мг, 1,40ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 6-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (310мг, 1,06ммоль).

151(B) 2-Бут-3-иніл-6-фтор-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 6-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2Н-індазолу (310мг, 1,13ммоль) з одержанням 93мг (0,49ммоль, 43%) 2-бут-3-иніл-6-фтор-2Н-індазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

151(C) 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)піридину (100мг, 0,54ммоль) та 2-бут-3-иніл-6-фтор-2Н-індазолу (93мг, 0,49ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 40мг (0,13ммоль, 27%) 6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 298,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,17 (т, J=6,9, 2Н), 4,65 (т, J=6,9, 2Н), 5,40-5,53 (м, 2Н), 6,88-6,93 (м, 1Н), 7,26 (д, J=7,8, 1Н), 7,28-7,32 (м, 1Н), 7,41 (д, J=7,8, 1Н), 7,60-7,65 (м 1Н), 7,67-7,72 (м, 1Н), 8,05 (с, 1Н).

Приклад 152

4-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують, у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)піридину (51мг, 0,27ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-хлор-2Н-індазолу (50мг, 0,24ммоль, Приклад 150(B)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 54мг (0,17ммоль, 70%) 4-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-індазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,29хв; МС (ES+) m/z: 314,1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,18 (т, J=6,9, 2Н), 4,69 (т, J=6,9, 2Н), 5,41-5,54 (м, 2Н), 7,08 (д, J=7,2, 1Н), 7,20-7,24 (м, 1Н), 7,26-7,30 (м, 1Н), 7,42 (д, J=7,8, 1Н), 7,62 (д J=8,7, 1Н), 7,68-7,72 (м, 1Н), 8,15 (с, 1Н).

Приклад 153

5,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

153(A) 5,6-Дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 127(A), з 4,5-дифторбензол-1,2-діаміну (420мг, 2,91ммоль) з одержанням 5,6-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (361мг, 2,33ммоль, 80%) у вигляді твердої речовини темного кольору.

153(B) 2-(Бут-3-иніл)-5,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 5,6-дифтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (389мг, 2,51ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 244мг (1,18ммоль, 52%) 2-(бут-3-иніл)-5,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді білої твердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,4.

153(C) 5,6-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (50мг, 0,32ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5,6-дифтор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (60мг, 0,29ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 54мг (0,19ммоль 66%) 5,6-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{пл}$ =131-132°C).

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,85хв; МС (ES+) m/z: 285,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,28 (т, J=7,4, 2H), 4,95 (т, J=7,4, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,8, 1H), 7,58-7,64 (3H), 8,55 (д, J=4,3, 1H).

Приклад 154

5,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (50мг, 0,32ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (60мг, 0,29ммоль, Приклад 153(B)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 29мг (92ммоль, 32%) 5,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини сірого кольору (T_{пл}=104-105°C).

R_f (ДХМ/MeOH 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,28хв; МС (ES+) m/z: 317,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,28 (т, J=7,4, 2H), 4,95 (т, J=7,4, 2H), 5,40-5,53 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,8, 1H), 7,41 (д, J=7,8, 1H), 7,57-7,63 (2H), 7,68-7,73 (м, 1H).

Приклад 155

7-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол

155(A) 7-Фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 149(A), з 3-фтор-2-нітробензальдегіду (0,2г, 1,2ммоль) та 4-триметилсиланіл-бут-3-иніламіну (0,22г, 1,5ммоль). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 92,5:7,5) з одержанням 7-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазолу (117мг, 0,45ммоль) у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,83хв; МС (ES+) m/z: 261,1.

155(B) 2-Бут-3-иніл-7-фтор-2H-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 7-фтор-2-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-2H-індазолу (134мг, 0,48ммоль) з одержанням 99мг (0,48ммоль) 2-бут-3-иніл-7-фтор-2H-індазолу.

155(C) 7-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-фторметилпіридину (93мг, 0,49ммоль) та 2-бут-3-иніл-7-фтор-2H-індазолу (84мг, 0,45ммоль). Тривалість реакції: 6год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 17мг (57ммоль, 13%) 7-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-індазолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,83хв; МС (ES+) m/z: 298,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,17 (т, J=6,9, 2H), 4,66 (т, J=6,9, 2H), 5,40-5,54 (м, 2H), 7,07-7,13 (м, 1H), 7,23 (дд, J=1,9 та 9,1, 1H), 7,26 (д, J=7,8, 1H), 7,41 (д, J=7,8, 1H), 7,67-7,71 (2H), 8,01 (с, 1H).

Приклад 156

4-Хлор-2-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 3-бром-1-метил-1H-піразолу (70мг, 0,43ммоль) та 2-бут-3-иніл-4-хлор-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (89мг, 0,43ммоль, Приклад 146(B)). Нагрівають за допомогою мікрохвиль. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 12мг (42ммоль, 10%) 4-хлор-2-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді коричневої напівтвердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,93хв; МС (ES+) m/z: 286,1, 288,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,27 (т, J=7,6, 2H), 3,88 (с, 3H), 5,00 (т, J=7,6, 2H), 6,31 (д, J=2,2, 1H), 7,28 (д, J=2,2, 1H), 7,32 (дд, J=7,4 та 8,5, 1H), 7,41 (дд, J=0,7 та 7,4, 1H), 7,79 (дд, J=0,7 та 8,5, 1H).

Приклад 157

6-(4-(4,6-Дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 6-бромпіридин-2-іламіну (60мг, 0,35ммоль) та 2-бут-3-иніл-4,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (72мг, 0,35ммоль, Приклад 135(B)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/АсОEt 1:1) з одержанням 65мг (0,22ммоль, 63%) 6-(4-(4,6-дифтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-аміну у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (ДХМ/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,63хв; МС (ES+) m/z: 300,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,27 (т, J=7,5, 2H), 4,45-4,53 (ш с, 2H), 4,97 (т, J=7,5, 2H), 6,45 (д, J=8,3, 1H), 6,75 (д, J=7,3, 1H), 6,88-6,95 (м, 1H), 7,31 (дд, J=2,0 та 8,3, 1H), 7,37 (дд, J=7,3 та 8,3, 1H).

Приклад 158

2-(4-(2H-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-6-метилпіридин-3-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-метил-піридин-3-іламіну (80мг, 0,43ммоль) та 2-бут-3-иніл-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (73мг, 0,43ммоль, Приклад 109(D)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/АсОEt 1:1) з одержанням 53мг (0,19ммоль, 45%) 2-(4-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-6-метилпіридин-3-аміну у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (ДХМ/АсОEt 1:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,33хв; МС (ES+) m/z: 278,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,40 (с, 3H), 3,31 (т, J=6,7, 2H), 4,10-4,18 (ш с, 2H), 5,02 (т, J=6,7,

2Н), 6,87-6,91 (2Н), 7,41 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н), 7,87 (дд, J=3,1 та 6,6, 2Н).

Приклад 159

2-(4-(3-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин

159(А) 1-Бут-3-ініл-3-феніл-1Н-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 3-феніл-1Н-піразолу (617мг, 4,28ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 140мг (0,71ммоль, 25%) 1-бут-3-ініл-3-феніл-1Н-піразолу.

159(В) 2-(4-(3-Феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 140мг (0,71ммоль) 1-бут-3-ініл-3-феніл-1Н-піразолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 44мг (0,16ммоль, 22%) 2-(4-(3-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,84хв; МС (ES+) m/z: 274,1.

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,2.

Приклад 160

4-Нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

160(А) 4-нітро-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3-нітро-бензол-1,2-діаміну (2,50г, 16,3ммоль) з одержанням 4-нітро-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (2,65г, 16,1ммоль) у вигляді твердої речовини темного кольору.

160(В) 2-Бут-3-ініл-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4-нітро-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (1,35г, 8,20ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт від 95:5 до 90:10) з одержанням 191мг (0,88ммоль, 12%) 2-бут-3-ініл-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,1.

160(С) 4-Нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (76мг, 0,48ммоль) та 2-бут-3-ініл-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (95мг, 0,44ммоль). Тривалість реакції: Згод. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 40мг (0,14ммоль, 31%) 4-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,47хв; МС (ES+) m/z: 294,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,12 (т, J=6,9, 2Н), 5,37 (т, J=6,9, 2Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,26-7,30 (м, 1Н), 7,50-7,54 (м, 1Н), 7,59-7,64 (м, 1Н), 8,38

(дд, J=0,9 та 7,8, 1Н), 8,45 (дд, J=0,9 та 8,2, 1Н), 8,49-8,53 (м, 1Н).

Приклад 161

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (92мг, 0,48ммоль) та 2-бут-3-ініл-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (95мг, 0,44ммоль, Приклад, 160(В)). Тривалість реакції: Згод. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 59мг (0,18ммоль, 42%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4-нітро-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,97хв; МС (ES+) m/z: 326,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,12 (т, J=6,8, 2Н), 5,37 (т, J=6,8, 2Н), 5,36 (м, 2Н), 7,24 (д, J=7,7, 1Н), 7,39 (д, J=7,7, 1Н), 7,50-7,56 (м, 1Н), 7,67-7,72 (м, 1Н), 8,38 (дд, J=0,9 та 7,8, 1Н), 8,46 (дд, J=0,9 та 8,2, 1Н).

Приклад 162

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 62(А), з 4-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (40мг, 0,14ммоль, Приклад 160(С)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 7мг (27мкмоль, 19%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-аміну у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,03.

РХМС (час утримання): 2,62хв; МС (ES+) m/z: 264,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,22 (т, J=6,7, 2Н), 4,00-4,30 (ш с, 2Н), 5,12 (т, J=6,7, 2Н), 6,72 (дд, J=0,5 та 7,3, 1Н), 7,12-7,18 (2Н), 7,20-7,24 (м, 1Н), 7,56 (д, J=8,4, 1Н), 7,57-7,62 (м, 1Н), 8,55 (д, J=4,3, 1Н).

Приклад 163

4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

163(А) 4-Метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3-метил-бензол-1,2-діаміну (1,95г, 16,0ммоль) з одержанням 4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (1,76г, 13,2ммоль, 83%) у вигляді твердої речовини темного кольору.

163(В) 2-Бут-3-ініл-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (418мг, 3,14ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 255мг (1,38ммоль, 48%) 2-бут-3-ініл-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,2.

163(C) 4-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (66мг, 0,42ммоль) та 2-бут-3-ініл-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (70мг, 0,38ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 50мг (0,19ммоль, 50%) 4-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

РХМС (час утримання): 3,73хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,67 (с, 3H), 3,30 (т, J=7,5, 2H), 5,00 (т, J=7,5, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,21 (ддд, J=1,1, 4,9 та 7,6, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,6, 1H), 8,55 (д, J=4,3, 1H).

Приклад 164

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (73мг, 0,39ммоль) та 2-бут-3-ініл-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (65мг, 0,35ммоль, 163(B)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 65мг (0,22ммоль, 63%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,7.

РХМС (час утримання): 4,22хв; МС (ES+) m/z: 295,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,67 (с, 3H), 3,30 (т, J=7,5, 2H), 5,00 (т, J=7,5, 2H), 5,40-5,53 (м, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,27-7,31 (2H), 7,41 (д, J=7,8, 1H), 7,67-7,72 (2H).

Приклад 165

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

165(A) 5-Метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(A), з 4-метил-бензол-1,2-діаміну (2,02г, 16,5ммоль) з одержанням 5-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (2,05г, 15,4ммоль, 93%).

165(B) 2-Бут-3-ініл-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 5-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (418мг, 3,14ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 135мг (0,73ммоль, 26%) 2-бут-3-ініл-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОEt 9:1) - 0,3.

165(C) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину

(73мг, 0,39ммоль) та 2-бут-3-ініл-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (65мг, 0,35ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 40мг (0,14ммоль, 39%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,20хв; МС (ES+) m/z: 295,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,50 (с, 3H), 3,28 (т, J=7,5, 2H), 4,96 (т, J=7,5, 2H), 5,40-5,53 (м, 2H), 7,23 (дд, J=1,4 та 8,8, 1H), 7,29 (д, J=7,7, 1H), 7,40 (д, J=7,8, 1H), 7,60-7,62 (м, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,76 (д, J=8,8, 1H).

Приклад 166

5-Метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (66мг, 0,42ммоль) та 2-бут-3-ініл-5-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (70мг, 0,38ммоль, Приклад 165(B)). Тривалість реакції 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 36мг (0,14ммоль, 37%) 5-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,05.

РХМС (час утримання): 3,72хв; МС (ES+) m/z: 263,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,50 (с, 3H), 3,28 (т, J=7,5, 2H), 4,96 (т, J=7,5, 2H), 7,19-7,25 (2H), 7,34 (д, J=7,8, 1H), 7,59-7,64 (2H), 7,76 (д, J=8,8, 1H), 8,55 (д, J=4,5, 1H).

Приклад 167

6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-ініл)-N-метилпіридин-2-амін

167(A) (6-Бромпіридин-2-іл)-метиламін.

NaH (150мг, 3,80ммоль, 60%) додають до розчину 6-бромпіридин-2-іламіну (300мг, 1,73ммоль) в ДМФА при 0°C з наступним додаванням йодметану (3,47мл, 6,94ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі та гасять водою. Водну фракцію екстрагують Et_2O . Органічну фракцію промивають водою, розсолон, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 95:5) з одержанням 90мг (0,48ммоль, 28%) (6-бромпіридин-2-іл)-метиламіну.

РХМС (час утримання): 3,45хв; МС (ES+) m/z: 189,1.

167(B) 6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-ініл)-N-метилпіридин-2-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з (6-бромпіридин-2-іл)-метиламіну (105мг, 0,56ммоль) та 2-бут-3-ініл-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (96мг, 0,56ммоль, Приклад 109(D)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують C_{18} флеш-хроматографією (від води до суміші вода/ацетонітрил 3:2) з одержанням 22мг (80мкмоль, 14%) 6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-

іл)бут-1-иніл)-N-метилпіридин-2-аміну у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=150-154^{\circ}\text{C}$).

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,47хв; МС (ES+) m/z: 278,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,89 (д, J=5,4, 3Н), 3,26 (т, J=7,5, 2Н), 4,56-4,67 (ш с, 1Н), 4,97 (т, J=7,5, 2Н), 6,32 (д, J=8,4, 1Н), 6,67 (д, J=7,2, 1Н), 7,32-7,41 (3Н), 7,86 (дд, J=3,0 та 6,6, 2Н).

Приклад 168

2-(4-(3-(4-Фторфеніл)ізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

168(А) 5-Бромметил-3-(4-фторфеніл)-ізоксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 119(В), з [3-(4-фторфеніл)-ізоксазол-5-іл]-метанолу (200мг, 1,03ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 250мг (0,98ммоль, 94%) 5-бромметил-3-(4-фторфеніл)-ізоксазолу.

168(В) 3-(4-Фторфеніл)-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-ізоксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 107(В), з 5-бромметил-3-(4-фторфеніл)-ізоксазолу (100мг, 0,39ммоль) з одержанням 3-(4-фторфеніл)-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-ізоксазолу (110мг, 0,38ммоль, 98%) у вигляді коричневого масла.

168(С) 5-Бут-3-иніл-3-(4-фторфеніл)-ізоксазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 3-(4-фторфеніл)-5-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-ізоксазолу (110мг, 0,38ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 55мг (0,25ммоль, 67%) 5-бут-3-иніл-3-(4-фторфеніл)-ізоксазолу у вигляді білої твердої речовини.

168(Д) 2-(4-(3-(4-Фторфеніл)ізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (40мг, 0,26ммоль) та 5-бут-3-иніл-3-(4-фторфеніл)-ізоксазолу (55мг, 0,26ммоль). Тривалість реакції: 2год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1 до 7 3) з одержанням 19мг (65мкмоль, 25%) 2-(4-(3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=83-84^{\circ}\text{C}$).

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,15хв; МС (ES+) m/z: 293,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,90 (т, J=7,2, 2Н), 3,15 (т, J=7,2, 2Н), 6,45 (с, 1Н), 7,09-7,17 (2Н), 7,21 (ддд, J=1,2, 5,1 та 7,5, 1Н), 7,36 (д, J=8,1, 1Н), 7,58-7,65 (м, 1Н), 7,74-7,82 (2Н), 8,55 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 169

N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)ацетамід

169(А) 6-(4-Бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іламін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 6-бромпіридин-2-іламіну (960мг,

5,55ммоль) та 2-бут-3-иніл-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (950мг, 5,55ммоль, Приклад 109(Д)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/АсОEt 1:1) з одержанням 0,45г (1,71ммоль, 31%) 6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іламіну у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,47хв; МС (ES+) m/z: 264,2.

169(В) N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-ілацетамід

Розчин оцтового ангідриду (34,9мг, 0,34ммоль) в ДХМ додають до розчину 6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іламіну (90мг, 0,34ммоль) та Et_3N (52мкл, 0,38ммоль) в ДХМ (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год і потім розчинник випарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 68мг (0,22ммоль, 65%) N-(6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=93-94^{\circ}\text{C}$).

R_f (циклогексан/АсОEt 3:2)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,62хв; МС (ES+) m/z: 306,1.

^3H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,15 (с, 3Н), 3,27 (т, J=7,5, 2Н), 4,97 (т, J=7,5, 2Н), 7,06 (дд, J=0,6 та 7,5, 1Н), 7,38 (дд, J=3,3 та 6,6, 2Н), 7,57-7,64 (м, 1Н), 7,86 (дд, J=3,0 та 6,6, 2Н), 8,13 (д, J=8,4, 1Н), 8,15-8,20 (ш с, 1Н).

Приклад 170

6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-етилпіридин-2-амін

170(А) (6-Бромпіридин-2-іл)-етиламін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 167(А), з 6-бромпіридин-2-іламіну (500мг, 2,89ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 95:5) з одержанням 280мг (1,39ммоль, 48%) (6-бромпіридин-2-іл)-етиламіну у вигляді безбарвної рідини.

РХМС (час утримання): 3,97хв; МС (ES+) m/z: 202,1.

170(В) 6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-етилпіридин-2-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з (6-бромпіридин-2-іл)-етиламіну (100мг, 0,50ммоль) та 2-бут-3-иніл-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (0,13г, 0,75ммоль, Приклад 109(Д)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 35мг (0,12ммоль, 24%) 6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)-N-етилпіридин-2-аміну у вигляді твердої речовини коричневого кольору ($T_{пл}=73-78^{\circ}\text{C}$).

R_f (циклогексан/АсОEt 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,77хв; МС (ES+) m/z: 292,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 1,23 (т, J=7,2, 3Н), 2,88 (с, 1Н), 2,95 (с, 1Н), 3,26 (т, J=7,5, 2Н), 4,97 (т, J=7,5, 2Н), 6,31 (дд, J=0,6 та 8,4, 1Н), 6,66

(дд, J=0,6 та 7,5, 1H), 7,33 (д, J=7,5, 1H), 7,38 (дд, J=0,6 та 6,6, 2H), 7,87 (дд, J=3,0 та 6,6, 2H).

Приклад 171

2-(4-(5-(4-Фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

171(A) 1-Бут-3-иніл-5-(4-фторфеніл)-1H-піразол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 5-(4-фторфеніл)-1H-піразолу (694мг, 4,28ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 126мг (0,59ммоль, 21%) 1-бут-3-иніл-5-(4-фторфеніл)-1H-піразолу.

171(B) 2-(4-(5-(4-Фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 360мг (1,68ммоль) 1-бут-3-иніл-5-(4-фторфеніл)-1H-піразолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 51мг (0,17ммоль, 10%) 2-(4-(5-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

РХМС (час утримання): 3,85хв; МС (ES+) m/z: 292,0.

R_f (ДХМ/МеОН 97:3)=0,1.

Приклад 172

2-(1-Фтор-4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін
172(A) 1-Хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-ол

До суміші магнію (229мг, 9,41ммоль), ртуті хлориду (13мг, 47мкмоль) та кількох кристалів йоду в Et₂O (1,5мл), повільно додають розчин пропаргіброміду (0,53мл, 5,88ммоль) в Et₂O (4,5мл) з метою підтримання кип'ятіння із зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год та додають до розчину хіноксалін-2-карбальдегіду (500мг, 3,16ммоль) в ТГФ (2мл). Одержану реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв., при кімнатній температурі протягом 30хв, та виливають в насичений розчин NH₄Cl. Водну фракцію екстрагують Et₂O. Водну фракцію промивають водою, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують C₁₈ флеш-хроматографією (H₂O/ацетонітрил від 100:0 до 80:20) з одержанням 90мг (0,45ммоль, 14 %) 1-хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-олу у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 2,41хв; МС (ES+) m/z: 199,1.

172(B) 4-Піридин-2-іл-1-хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (72мг, 0,35ммоль) та 1-хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-олу (70мг, 0,35ммоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт від 3:2 до ДХМ/МеОН 9:1) з одержанням 60мг (0,22ммоль, 62%) 4-піридин-2-іл-1-хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-олу.

РХМС (час утримання): 2,47хв; МС (ES+) m/z: 276,1.

172(C) 2-(1-Фтор-4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксалін

ДАСТ (19мкл, 0,15ммоль) по краплях додають до розчину 4-піридин-2-іл-1-хіноксалін-2-іл-бут-3-ин-1-олу (30мг, 0,11ммоль) в ДХМ (1,5мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішують протягом 15хв при -78°C, гасять додаванням води при 0°C та двічі екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 1:1) з одержанням 10мг (36мкмоль, 33%) 2-(1-фтор-4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)хіноксаліну у вигляді оранжевого напівтвердої речовини з чистотою 70%.

РХМС (час утримання): 3,55хв; МС (ES+) m/z: 278,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,20-3,56 (2H), 5,90-6,11 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,77-7,83 (2H), 8,07-8,18 (2H), 8,50-8,55 (м, 1H), 9,15 (с, 1H).

Приклад 173

N-(6-(4-(2H-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)метилсульфонамід

173(A) N-Метилсульфоніл-N-(6-(4-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл)-метилсульфонамід

Розчин метансульфонілхлориду (98мг, 0,85ммоль) в ДХМ додають до розчину 6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іламіну (100мг, 0,38ммоль, Приклад 169(A)) та Et₃N (0,12мл, 0,85ммоль) в ДХМ (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год і потім розчинник випарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 3:2) з одержанням 140мг (0,33ммоль, 88 %) N-метилсульфоніл-N-[6-(4-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-метилсульфонамід у вигляді білої твердої речовини. РХМС (час утримання): 4,00хв; МС (ES+) m/z: 420,1.

173(B) N-(6-(4-(2H-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)метилсульфонамід

Розчин NaOH (130мг, 3,30ммоль) у воді (3М) додають до розчину N-метилсульфоніл-N-[6-(4-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-метилсульфонамід (140мг, 0,33ммоль) в ТГФ (3мл). Реакційну суміш перемішують 4 год при кімнатній температурі. Водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Додають діізопропіловий ефір та сирий продукт розтирають, фільтрують та сушать з одержанням 70мг (0,20ммоль, 62%) N-(6-(4-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин-2-іл)метилсульфонамід у вигляді білого порошку (T_{пл}=65-68°C).

РХМС (час утримання): 3,75хв; МС (ES+) m/z: 342,1.

Приклад 174

2-(4-(3-Метил-4-феніл-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин та 2-(4-(5-метил-4-феніл-1H-піразол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

174(A) 1-Бут-3-иніл-5-метил-4-феніл-1H-піразол та 1-бут-3-иніл-3-метил-4-феніл-1H-піразол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в

Прикладі 109(Е)), з 5-метил-4-феніл-1Н-піразолу (515мг, 3,25ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 255мг (1,21ммоль, 42%), 1-бут-3-ініл-5-метил-4-феніл-1Н-піразолу та 1-бут-3-ініл-3-метил-4-феніл-1Н-піразолу.

174(В) 2-(4-(3-Метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин та 2-(4-(5-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридин

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 255мг (1,21ммоль) 1-бут-3-ініл-5-метил-4-феніл-1Н-піразолу та 1-бут-3-ініл-3-метил-4-феніл-1Н-піразолу. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 33мг (0,11ммоль, 10%) 2-(4-(3-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридину та 2-(4-(5-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-іл)бут-1-ініл)піридину у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,80хв; МС (ES+) m/z: 288,0.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,41 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 3,01 (т, J=6,9, 2Н), 3,02 (т, J=6,9, 2Н), 4,34 (т, J=6,9, 2Н), 4,38 (т, 6,9, 2Н), 7,20-7,25 (2Н), 7,28-7,40 (12Н), 7,57-7,63 (4Н), 8,55-8,57 (2Н).

Приклад 175

N-(6-(4-(2Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-ініл)піридин-2-іл)формамід

Розчин оцтового ангідриду (0,75мл) та мурашиної кислоти (0,32мл) нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 6-(4-бензотриазол-2-іл)бут-1-ініл-піридин-2-іламін (70мг, 0,27ммоль, 169(А)) протягом 15хв. і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 дня. Після випарювання розчинника сирий залишок розтирають з діізопропіловим ефіром, фільтрують та сушать з одержанням 25мг (86мкмоль, 32%) N-(6-(4-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-іл)бут-1-ініл)піридин-2-іл)формаміду у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 3,38хв; МС (ES+) m/z: 292,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,31 (т, J=7,2, 2Н), 5,00 (т, J=7,2, 2Н), 7,31-7,44 (3Н), 7,49 (дд, J=0,6 та 8,1, 1Н), 7,72-7,79 (м, 1Н), 7,84-7,91 (2Н), 9,34 (с, 1Н).

Приклад 176

4-Хлор-2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-ініл-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(С), з 4-бром-1,2-диметил-1Н-імідазолу (85мг, 0,49ммоль) та 2-бут-3-ініл-4-хлор-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (100мг, 0,49ммоль, Приклад 146(В)). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують С₁₈ флеш-хроматографією з одержанням 8,0мг (27мкмоль, 5%) 4-хлор-2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді коричневої напів-твердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОЕт 7:3)=0,2.

РХМС (час утримання): 2,55хв; МС (ES+) m/z: 300,2, 302,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,33 (с, 3Н), 3,24 (т, J=7,5, 2Н), 3,52 (с, 3Н), 4,96 (т, J=7,5, 2Н), 6,90 (с, 1Н), 7,27-7,34 (м, 1Н), 7,39 (дд, J=0,9 та 7,2, 1Н), 7,77 (дд, J=0,9 та 8,4, 1Н).

Приклад 177

4,5-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

177(А) 4,5-Диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 127(А), з 3,4-диметил-бензол-1,2-діаміну (500мг, 3,67ммоль) з одержанням 4,5-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (520мг, 3,53ммоль, 95%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

177(В) 2-Бут-3-ініл-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(Д), з 4,5-диметил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (520мг, 3,53ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 131мг (0,66ммоль, 20%) 2-бут-3-ініл-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,5.

177(С) 4,5-Диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (65мг, 0,41ммоль) та 2-бут-3-ініл-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (75мг, 0,38ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 65мг (0,23ммоль, 63%) 4,5-диметил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,05хв; МС (ES+) m/z: 277,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,39 (с, 3Н), 2,57 (с, 3Н), 3,27 (т, J=7,5, 2Н), 4,96 (т, J=7,5, 2Н), 7,19-7,25 (2Н), 7,34 (д, J=8,1, 1Н), 7,58 (д, J=8,7, 1Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 8,55 (д, J=5,1, 1Н).

Приклад 178

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (79мг, 0,41ммоль) та 2-бут-3-ініл-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (75мг, 0,38ммоль, 177(В)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98:2) з одержанням 46мг (0,15ммоль, 40%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-4,5-диметил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

РХМС (час утримання): 4,48хв; МС (ES+) m/z: 309,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,40 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,27 (т, J=7,5, 2H), 4,95 (т, J=7,5, 2H), 5,40-5,55 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,7, 1H), 7,29 (д, J=7,8, 1H), 7,40 (д, J=8,0, 1H), 7,58 (д, J=8,7, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H).

Приклад 179

2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

179(A) 4-(4-Фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазол

Натрію азид (4,28г, 65,8ммоль) додають до розчину (Е)-1-фтор-4-(2-нітро-вініл)-бензолу (1,00г, 5,98ммоль) в ДМСО (50мл), розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 14год і реакційну суміш виливають у воду. Водну фракцію екстрагують AcOEt. Органічну фракцію промивають насиченим розчином розчин NaHCO₃, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 300мг (1,84ммоль, 31%) 4-(4-фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазолу.

179(B) 1-Бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(4-фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазолу (306мг, 1,87ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt від 95:5 до 90:10) з одержанням 80мг (0,37ммоль, 21%) 1-бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазолу.

R_f (циклогексан/AcOEt 4:1)=0,1.

179(C) 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (65мг, 0,41ммоль) та 1-бут-3-иніл-4-(4-фторфеніл)-1H-[1,2,3]триазолу (80мг, 0,37ммоль). Тривалість реакції: 13год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 98,5:1,5) з одержанням 28мг (96мкмоль, 26%) 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді коричневої твердої речовини (T_{пл}=120-122°C).

R_f (ДХМ/MeOH 98,5:1,5)=0,1.

PXMC (час утримання): 3,45хв; MC (ES+) m/z: 293,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,10 (т, J=6,7, 2H), 4,68 (т, J=6,7, 2H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,8, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,81 (дд, J=5,1 та 8,7, 2H), 7,97 (с, 1H), 8,58 (д, J=4,5, 1H).

Приклад 180

2-(4-(6-Хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(C), з 2,6-дихлорпіридину (150мг, 1,01ммоль) та 2-бут-3-иніл-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (0,17г, 1,00ммоль, Приклад 109(D)). За допомогою мікрохвиль нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 4:1) з одержанням 15мг (53мкмоль, 5%) 2-(4-(6-хлорпіридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

R_f (циклогексан/AcOEt 4:1)=0,2.

PXMC (час утримання): 4,32хв; MC (ES+) m/z: 283,1, 285,1.

Приклад 181

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-3-метилхіноксалін

181(A) 2-Метил-3-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 118(A), з 2,3-диметилхіноксаліну (300мг, 1,90ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 9:1) з одержанням 200мг (0,74ммоль, 39%) 2-метил-3-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну у вигляді оранжевого масла.

PXMC (час утримання): 5,12хв; MC (ES+) m/z: 269,1.

181(B) 2-Бут-3-иніл-3-метилхіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 2-метил-3-(4-триметилсиланіл-бут-3-иніл)-хіноксаліну (143мг, 0,53ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt від 94:6 до 90:10) з одержанням 20мг (0,10ммоль, 19 %) 2-бут-3-иніл-3-метилхіноксаліну у вигляді рідини оранжевого кольору.

PXMC (час утримання): 3,59хв; MC (ES+) m/z: 197,1.

181(C) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-3-метилхіноксалін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)-піридину (24мг, 0,13ммоль) та 2-бут-3-иніл-3-метилхіноксаліну (25мг, 0,13ммоль). Тривалість реакції: 14год. Сирий залишок очищують препаративною хроматографією на пластині (Et₂O/пентан 7:3) з одержанням 6,4мг (21мкмоль, 13%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-3-метилхіноксаліну у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,73 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,1, 2H), 3,29 (т, J=7,1, 2H), 5,30-5,49 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,7, 1H), 7,31 (д, J=7,8, 1H), 7,59-7,65 (3H), 7,91-7,98 (2H).

Приклад 182

2-(4-(6-(1-Фторетил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]триазол

182(A) 1-[6-(4-Бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-етанол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 1-(6-бромпіридин-2-іл)-етанолу (500мг, 2,66ммоль) та 2-бут-3-иніл-2H-бензо[d][1,2,3]триазолу (455мг, 2,66ммоль, Приклад 109(D)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/AcOEt 4:1) з одержанням 380мг (1,36ммоль, 51%) 1-[6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-етанолу у вигляді білої твердої речовини.

R_f (циклогексан/AcOEt 7:3)=0,3.

PXMC (час утримання): 4,14хв; MC (ES+) m/z: 279,0.

182(B) 1-(6-(4-Бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл)-етанол

NaBH₄ (99мг, 1,6ммоль) додають до розчину 1-[6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-етанону (380мг, 1,31ммоль) в метанолі (5мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв, гасять додаванням води при 0°C та двічі екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 3:2) з одержанням 202мг (0,69ммоль, 53%) 1-[6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-етанолу у вигляді безбарвного масла.

182(C) 2-(4-(6-(1-Фторетил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 172(C), з 1-[6-(4-бензотриазол-2-іл-бут-1-иніл)-піридин-2-іл]-етанолу (100мг, 0,34ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 50мг (0,17ммоль, 50%) 2-(4-(6-(1-фторетил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді безбарвного масла.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 4,28хв; МС (ES+) m/z: 295,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,65 (дд, J =6:3 та 24,6, 3Н), 3,30 (т, J=7,5, 2Н), 4,99 (т, J=7,5, 2Н), 5,53-5,76 (м, 1Н), 7,24-7,28 (м, 1Н), 7,36-7,43 (3Н), 7,63-7,70 (м, 1Н), 7,84-7,91 (2Н).

Приклад 183

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізохінолін-1(2Н)-он

183(A) 2-Бут-3-иніл-2Н-ізохінолін-1-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 2Н-ізохінолін-1-ону (200мг, 1,38ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 125мг (0,63ммоль, 46%) 2-бут-3-иніл-2Н-ізохінолін-1-ону.

R_f (ДХМ/МеОН 99:1)=0,2.

РХМС (час утримання): 3,47хв; МС (ES+) m/z: 198,1.

183(B) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізохінолін-1(2Н)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (100мг, 0,63ммоль) та 2-бут-3-иніл-2Н-ізохінолін-1-ону (120мг, 0,63ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 17мг (62мкмоль, 10%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізохінолін-1(2Н)-ону у вигляді білої твердої речовини (T_{пл}=85-90°C).

РХМС (час утримання): 3,25хв; МС (ES+) m/z: 275,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,98 (т, J=6,6, 2Н), 4,25 (т, J=6,6, 2Н), 6,50 (д, J=7,5, 1Н), 7,17-7,23 (м, 1Н), 7,32 (д, J=7,8, 1Н), 7,42-7,55 (3Н), 7,57-7,71 (2Н), 8,44 (д, J=8,1, 1Н), 8,55 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 184

2,6-Диметокси-N-метил-N(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

2,6-Диметоксибензоїлхлорид (81мг, 0,41ммоль) додають до розчину метил-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-аміну (50мг, 0,31ммоль) та ДІЕА (69мкл, 0,41ммоль) в хлороформі (2мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 10хв, при кімнатній температурі протягом 14год, гасять додаванням води та двічі екстрагують хлороформом. Органічну фракцію промивають насиченим розчином NaHCO₃, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 95:5) з одержанням 2,6-диметокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду (12мг, 37мкмоль, 12%).

РХМС (час утримання): 3,00хв; МС (ES+) m/z: 325,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,02 (т, J=7,5, 2Н), 3,34 (т, J=7,5, 2Н), 7,17-7,21 (м, 1Н), 7,33 (д, J=7,8, 1Н), 7,43 (д, J=8,4, 1Н), 7,49-7,54 (м, 1Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 1,69-1,74 (м, 1Н), 7,81 (д, J=8,1, 1Н), 8,08 (д, J=8,4, 1Н), 8,12 (д, J=8,4, 1Н), 8,55.

Приклад 185

2,6-Дифтор-N-метил-N-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 186, з 2,6-дифторбензоїлхлориду (51мкл, 0,41ммоль) Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 95:5) з одержанням 38мг (13мкмоль, 40%) 2,6-дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду.

РХМС (час утримання): 3,22хв; МС (ES+) m/z: 301,1.

Приклад 186

N-(2-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

186(A) N-(2-Фторфеніл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(A), з 2-фтораніліну (566мг, 5,10ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ) з одержанням 710мг (3,71ммоль, 73%) N-(2-фторфеніл)пент-4-инамід у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 3,33хв; МС (ES+) m/z: 192,1.

R_f (ДХМ)=0,2.

186(B)

(2-Фторфеніл)-пент-4-иноїлкарбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(2-фторфеніл)пент-4-инаміду (700мг, 3,66ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9:1) з одержанням 1,08г (3,71ммоль, 100%) (2-фторфеніл)-пент-4-иноїл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 4,75хв; МС (ES+) m/z: 192,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 9:1)=0,3.

186(C) (2-Фторфеніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-иноїл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (136мг, 0,86ммоль) та (2-фторфеніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (250мг, 0,86ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 240мг (0,65ммоль, 76%) (2-фтор-феніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,60хв; МС (ES+) m/z: 369,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,2.

186(D) N-(2-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(D), з (2-фторфеніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (240мг, 0,65ммоль). Після обробки сирий залишок промивають сумішню діізопропіловий ефір/пентан 1:1 з одержанням 120мг (0,45ммоль, 69%) N-(2-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=82-84°C).

РХМС (час утримання): 3,10хв; МС (ES+) m/z: 269,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,75 (т, J=6,9, 2H), 2,87 (т, J=6,9, 2H), 7,00-7,16 (3H), 7,20 (ddd, J=1,2, 5,1 та 7,8, 1H), 7,37 (д, J=7,8, 1H), 7,57-7,66 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 1H), 8,24-8,35 (м, 1H), 8,53 (д, J=4,8, 1H).

Приклад 187

N-(3-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

187(A) N-(3-Фторфеніл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 34(A), з 3-фтораніліну (566мг, 5,10ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (ДХМ) з одержанням 660мг (3,45ммоль, 68%) N-(3-фторфеніл)пент-4-инаміду у вигляді білої твердої речовини.

РХМС. (час утримання): 3,53хв; МС (ES+) m/z: 192,1.

R_f (ДХМ)=0,2.

187(B) (3-Фтор-феніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(3-фторфеніл)пент-4-инаміду (660мг, 3,45ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 1,00г (3,43ммоль) (3-фторфеніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 4,68хв; МС (ES+) m/z: 191,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 9:1)=0,3.

187(C) (3-Фтор-феніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (137мг, 0,86ммоль) та (3-фторфеніл)-пент-4-іноілкарбамінової кисло-

ти трет-бутилового естеру (250мг, 0,86ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 190мг (0,52ммоль, 60%) (3-фторфеніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,48хв; МС (ES+) m/z: 369,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,2.

187(D) N-(3-Фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(D), з (3-фторфеніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (190мг, 0,52ммоль). Після обробки сирий залишок промивають пентаном з одержанням 125мг (0,47ммоль, 90%) N-(3-фторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=110-114°C).

РХМС (час утримання): 3,40хв; МС (ES+) m/z: 269,1.

Приклад 188

N-(4-Фтор-2-метил-феніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

188(A) N-(4-Фтор-2-метил-феніл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(A), з 4-фтор-2-метилфеніламіну (638мг, 5,10ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ) з одержанням 510мг (2,49ммоль, 49%) N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инаміду у вигляді білої твердої речовини.

R_f (ДХМ)=0,2.

188(B) (4-Фтор-2-метил-феніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инаміду (500мг, 2,63ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 790мг (2,59ммоль) (4-фтор-2-метил-феніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвного масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 9:1)=0,3.

188(C) (4-Фтор-2-метил-феніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бромпіридину (129мг, 0,82ммоль) та (4-фтор-2-метил-феніл)-пент-4-іноіл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (250мг, 0,82ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 190мг (0,50ммоль, 61%) (4-фтор-2-метил-феніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-іноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,78хв; МС (ES+) m/z: 382,4.

188(D) N-(4-Фтор-2-метилфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(0), з 4-(фтор-2-метил-феніл)-(5-піридин-2-іл-пент-4-иноіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (220мг, 0,58ммоль). Після обробки сирий залишок промивають пентаном з одержанням 85мг (0,30ммоль, 52%) N-(4-фтор-2-метил-феніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=110-114^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,13хв; МС (ES+) m/z: 283,1.

Приклад 189

2,6-Дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

189(A) 2-(4-(Триметилсилілбут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(триметилсиліл)бут-3-ин-1-олу (3,20г, 22,5ммоль) та фталіміду (3,50г, 23,8ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 3,1г (11ммоль, 51%) 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді білої твердої речовини.

189(B) 2-(Бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (3,10г, 11,4ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 985мг (4,94ммоль, 43%) 2-(бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді білої твердої речовини.

189(C) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)піридину (336мг, 1,77ммоль, Приклад 190(E)) та 2-(бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (320мг, 1,61ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 75:25) з одержанням 320мг (1,04ммоль, 65%) 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 3,97хв; МС (ES+) m/z: 309,1.

189(D) 4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін

Гідразингідрат (1,0мл, 5,2ммоль) додають до розчину 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (320мг, 1,04ммоль) в етанолі (3мл) і реакційну суміш перемішують протягом 4год при 50°C . Суміш охолоджують, додають ДХМ та водну фракцію екстрагують. Органічну фракцію промивають насиченим розчином NaHCO_3 , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 117мг (0,66ммоль, 63%) 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну у вигляді білої твердої речовини.

189(E) 2,6-Дихлор-N-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 184, з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (39мг, 0,22ммоль) та 2,6-дихлорбензоїлхлориду (60мг, 0,28ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 21мг (0,06ммоль, 27%) 2,6-дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,72хв; МС (ES+) m/z: 351,0, 3,53,0.

Приклад 190

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

190(A) (1-Метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол

Розчин 1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-карбальдегіду (473мг, 2,95ммоль) в метанолі (0,3М, 10мл) охолоджують до 0°C перед додаванням маленькими порціями NaBH_4 (559мг, 14,80ммоль). Після проходження 90хв при 0°C , реакційну суміш гасять насиченим розчином натрію гідрокарбонату, двічі екстрагують Et_2O . Об'єднані органічні фракції промивають насиченим розчином розсолу і сушать над магнію сульфатом. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 418мг 1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу (вихід: 87%) у вигляді білої твердої речовини. Сирий продукт застосовують на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,19.

190(B) 2-(Хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

1-Метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол (418мг, 2,58ммоль) частково розчиняють в ДХМ (2мл). При кімнатній температурі додають тіонілхлорид (12,90ммоль, 0,935мл) у вигляді однієї порції до одержання суспензії. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 90хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину виливають у насичений розчин NaHCO_3 та двічі екстрагують Et_2O . Об'єднані органічні фракції промивають насиченим розсолу і сушать над магнію сульфатом. Розчинник видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 380мг 2-(хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 81%) у вигляді біло-рожевої твердої речовини.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,50.

190(C) 1-Метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 67(D), з триметил(проп-1-иніл)силану (283мг, 2,52ммоль) та 2-(хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (380мг, 2,10ммоль). Сирий продукт очищують на попередньо заповненій 25г силікагелю колонці (суміш ДХМ/MeOH від 1000 до 982 як елюент) з одержанням 317мг 1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 59%) у вигляді твердої речовини червоного кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,37.

РХМС (час утримання): 3,25хв; МС (ES+) m/z: 257,2.

190(D). 2-(Бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (317мг, 1,23ммоль) дає 146мг 2-(бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 64%) у вигляді жовтої-твердої речовини оранжевого кольору.

Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 99:1 як елюент).

РХМС (час утримання): 0,65-1,93хв; МС (ES+) m/z: 185.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,29.

190(E) 2-Бром-6-(Фторметил)піридин

Розчин (6-бромпіридин-2-іл)метанолу (5г, 27ммоль) в сухому ДХМ (60мл) по краплях додають при -78°C до охолодженого розчину ДАСТ (13г, 80ммоль) в сухому ДХМ (50мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1год при -78°C, потім протягом 1год при кімнатній температурі. Для завершення реакції ще 5мл ДАСТ повільно додають при -60°C і реакційну суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасять водою, органічну фракцію екстрагують ДХМ, сушать над магнію сульфатом та упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 85г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 90:10 як елюент) дає 4,50г 2-бром-6-(фторметил)піридину (вихід: 89%) у вигляді блідо-жовтого масла, яке кристалізується при 0°C.

РХМС (час утримання): 3,42хв; МС (ES+) m/z: 191, 192.

R_f (циклогексан/АсОЕт 90:10)=0,4.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,60-7,50 (м, 1Н), 7,40-7,30 (м, 2Н), 5,55-5,25 (д, 2Н).

190(F) 2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

До сухої пробірки, призначеної для обробки мікрохвилями, вміщують суспензію CuI (7,55мг, 0,039ммоль) і триетиламін (1,45мл, 10,30ммоль). Далі в атмосфері азоту додають 2-бром-6-(фторметил)піридин (151мг, 0,79ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (27,80мг, 0,039ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (41,6мг, 0,158ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом кількох хвилин і в кінці додають 2-(бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (146мг, 0,792ммоль) в 1,1мл ДМФА та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв.

Реакційну суміш перемішують та нагрівають опроміненням мікрохвилями до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Після фільтрування для видалення зв'язаного з полімером трифенілфосфіну триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, Н₂О та насиченим розсолем. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від

100:0 до 98,5:1,5 як елюент) з одержанням 127мг 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу у вигляді жовтої твердої речовини (T_{пл}=95,3-96,3°C).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,13.

РХМС (час утримання): 2,41хв; МС (ES+) m/z: 294.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,80-7,65 (м, 2Н), 7,45-7,20 (м, 5Н), 5,60-5,38 (д, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,30-3,20 (м, 2Н), 3,15-3,05 (м, 2Н).

Приклад 191

7-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-бут-3-иніл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

191(A) 2-Хлор-N-метил-6-нітробензоламін

2-Фтор-3-хлорнітробензол (3,0г, 17ммоль) розчиняють в етанолі (6мл) та по краплях додають 40% метиламін у воді (6мл) при 0°C та суміш нагрівають до кімнатної температури, витримуючи протягом ночі. Протягом 10хв утворюється осад темно-оранжевого кольору. Тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою (2x10мл) та сушать в екскаторах під вакуумом з одержанням 3г 2-хлор-N-метил-6-нітробензоламіну (вихід: 90%) у вигляді кристалічної твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (циклогексан/EtOAc: 80:20)=0,52л CMS (час утримання): 4,29мм.

191(B) 6-Хлор-N¹-метилбензол-1,2-діамін

2-Хлор-N-метил-6-нітробензоламін (1,5г, 8,0ммоль) розчиняють в суміші EtOH (15мл) та Н₂О (15мл). Додають порошок заліза (2,2г, 40ммоль) з наступним додаванням оцтової кислоти (0,55мл, 9,6ммоль). Реакцію контролюють за допомогою ТШХ, після проходження 30хв реакція завершується. Реакційну суміш фільтрують крізь шар броунмілериту і фільтрат нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату (10мл). Продукт екстрагують EtOAc (2x10мл), органічну фракцію промивають розсолем (10мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють до сухого стану з одержанням 920мг 6-хлор-N¹-метилбензол-1,2-діаміну (вихід: 73%) у вигляді темно-коричневого масла.

R_f (циклогексан/EtOAc: 70:30)=0,51л CMS(час утримання): 2,18хв.

191(C) 7-Хлор-2-(хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

6-Хлор-N¹-метилбензол-1,2-діамін (800мг, 5ммоль) та 2-хлороцтову кислоту (700мг, 8ммоль) розчиняють у 2н НСІ (5,7мл). одержаний розчин нагрівають до 90°C, витримуючи при цій температурі протягом 18год. Водну фракцію нейтралізують 3н NaOH. Після екстракції етилацетатом (3x10мл), органічну фракцію промивають водою (10мл), розсолем (10мл) та сушать над натрію сульфатом. Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержаний сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 70:30 як елюент) з одержанням 478мг 7-хлор-2-(хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 40%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,35

РХМС (час утримання): 3,70хв; МС (ES+) m/z: 217.

191(D) 7-Хлор-4-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазол

До розчину триметил(проп-1-ініл)силану (0,21мл, 1,4ммоль) в ТГФ (4мл), при -78°C додають n-BuLi 2,5М в гексані (0,56мл, 1,3ммоль). Після проходження 90хв при -78°C додають розчин 7-хлор-2-(хлорметил)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (250мг, 1,2ммоль) в ТГФ (2мл). Колір суміші змінюється з пурпурового на оранжевий і потім на темно-коричневий. Після проходження 1год при -78°C реакцію гасять водою і розчинник випарюють до сухого стану з одержанням 338мг 7-хлор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 100%) у вигляді коричневої маслянистої твердої речовини. Її використовують на наступній стадії без очищення.

РХМС (час утримання): 4,43хв; МС (ES+) m/z: 291.

191(E) 2-(Бут-3-ініл)-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 7-хлор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазолу (338мг, 1,16ммоль) дає 116мг 2-(бут-3-ініл)-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 45%) у вигляді оранжево-коричневої маслянистої твердої речовини. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt з 80:20 до 70:30 як елюент).

РХМС (час утримання): 2,68хв; МС (ES+) m/z: 219.

R_f (циклогексан/АсОEt 70:30)=0,17.

191(F) 7-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(F), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (30мг, 0,16ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (35мг, 0,16ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 99:1 як елюент) з одержанням 43мг світло-коричневої твердої речовини. Одержану тверду речовину розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням 6мг 7-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 10%) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 3,25хв; МС (ES+) m/z: 328.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,30.

Приклад 192

7-Хлор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазол

До сухої реакційної пробірки, що містить міді йодид (1мг, 0,0055ммоль) і триетиламін (0,50мл, 0,1ммоль), додають 2-йодпіридин (22мг, 0,11ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,4мг, 0,0055ммоль). Одержують суспензію жовтого кольору та після декількох хвилин перемішування при кімнатній температурі додають 2-(бут-3-ініл)-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол (сполука 191(E), 24мг, 0,11ммоль) в триетиламіні (0,2мл). Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв і потім при 50°C, витримуючи при цій темпе-

ратурі протягом 3год. Триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином амонію хлориду, водою і розсоллом. Розчинник видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують за допомогою системи флеш-хроматографії (попередньо заповнена силікагелем колонка 2г, суміш ДХМ/МеОН 98:2 як елюент) з одержанням 2мг 7-хлор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 6%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

РХМС (час утримання): 2,84хв; МС (ES+) m/z: 296.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,30.

Приклад 193

4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

193(A) 3,5-Дифтор-N-метил-2-нітробензоламін 1,3,5-Трифтор-2-нітробензол (3,0г, 16,90ммоль) розчиняють в етанолі (29,7мл) та по краплях додають 40% метиламін у воді (1,44мл, 17,80ммоль) при 0°C. Колір змінюється з світло-жовтого до утворення оранжевого осаду протягом 20хв. Після проходження 4год при кімнатній температурі додають 0,66мл метиламіну (9ммоль). Для завершення реакції додають ще 0,26мл (3,6ммоль) метиламіну після проходження 2год при кімнатній температурі. Завершення реакції досягається протягом 20хв. До реакційної суміші додають воду (75мл) і тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою (2x10мл) та сушать під глибоким вакуумом з одержанням 2,64г 3,5-дифтор-N-метил-2-нітробензоламіну (вихід: 83%) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (циклогексан/EtOAc: 70:30)=0,57

РХМС (час утримання): 4,13хв.

193(B) 3,5-Дифтор-N¹-метилбензол-1,2-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(B), з 3,5-дифтор-N-метил-2-нітробензоламіну (1,5г, 8ммоль) з одержанням 933мг 3,5-дифтор-N¹-метилбензол-1,2-діаміну (вихід: 74%) у вигляді маслянистої рідини насиченого пурпурового кольору.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,66.

193(C) 2-(Хлорметил)-4,6-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(C), з 3,5-дифтор-N-метилбензол-1,2-діаміну (1,50г, 9,50ммоль) та 2-хлороцтової кислоти (1,3г, 14ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 70:30 як елюент) з одержанням 443мг 2-(хлорметил)-4,6-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 22%) у вигляді твердої речовини пурпурового кольору.

РХМС (час утримання): 3,46хв; МС (ES+) m/z: 217

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,43.

193(D) 4,6-Дифтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в

Прикладі 191(D), з 2-(хлорметил)-4,6-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (440мг, 2,03ммоль) та триметил(проп-1-ініл)силану (274мг, 2,44ммоль). 4,6-Дифтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазол (539мг, вихід: 91%) одержують у вигляді коричневого масла, що може бути використане на наступній стадії без будь-якого очищення.

PXMC (час утримання): 4,67хв; MC (ES+) m/z: 293.

193(E) 2-(Бут-3-ініл)-4,6-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 4,6-дифтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазолу (539мг, 1,84ммоль) дає 126мг 2-(бут-3-ініл)-4,6-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол (вихід: 31%) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт з 80:20 до 70:30).

PXMC (час утримання): 3,22хв; MC (ES+) m/z: 221.

193(F) 4,6-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(F), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (109мг, 0,57 моль) та 2-(бут-3-ініл)-4,6-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (126мг, 0,57ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 99:1 як елюент) з одержанням 43мг світло-коричневої твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в діоксані та додають 0,5н НСІ в діоксані (0,14мл, 0,07ммоль). Утворюється тверда речовина зеленого кольору, її збирають фільтрацією і промивають АсОЕт. Хлоргідратну сіль розчиняють в метанолі, нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату. Водну фракцію двічі екстрагують АсОЕт. Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням 9мг 4,6-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (вихід: 5%) у вигляді маслянистої твердої речовини пурпурового кольору ($T_{пл}=103^{\circ}\text{C}-104^{\circ}\text{C}$).

PXMC (час утримання): 3,68хв; MC (ES+) m/z: 330.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,36.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 7,70-7,60 (т, 1H), 7,40-7,30 (д, 1H), 7,30-7,20 (д, 1H), 6,80-6,60 (м, 2H), 5,46-5,31 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H).

Приклад 194

1-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазол

194(A) N-Ізопропіл-2-нітробензоламін

До розчину 1-фтор-2-нітробензолу (4,406г, 31,22ммоль) в етанолі (32мл) додають при 0°C ізопропіламін (2,97мл, 32,80ммоль). Колір суміші одразу змінюється з світло-жовтого на світло-оранжевий. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають ще 1екв. ізопропі-

ламіну (2,97мл, 32,80ммоль) та після 3год перемішування додають 2екв. ізопропіламіну (6мл, 64ммоль). Одержаний розчин витримують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють та додають ще один еквівалент ізопропіламіну (2,97мл) з наступним додаванням EtOH (2мл). Для завершення реакції реакційну суміш нагрівають до 50°C , витримуючи при цій температурі протягом 2год. Суміш випарюють до сухого стану, розчиняють в етилацетаті (25мл) та органічну фракцію промивають водою (3x10мл). Водну фракцію повторно екстрагують етилацетатом (10мл) та об'єднані органічні фракції промивають розсолем та сушать над натрію сульфатом. Розчинник випарюють при зниженому тиску з одержанням 5,24г N-ізопропіл-2-нітробензоламіну (вихід: 93%) у вигляді рідини оранжевого кольору.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70:30)=0,67.

PXMC (час утримання): 4,58хв.

194(B) N¹-Ізопропілбензол-1,2-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191 (B), з N-ізопропіл-2-нітробензоламіну (5,24г, 29,1ммоль) з одержанням 3,88г N¹-пропілбензол-1,2-діаміну (вихід: 89%) у вигляді темного кольору коричневої рідини.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70:30)=0,36.

PXMC (час утримання): 1,68хв; MC (ES+) m/z: 151.

194(C) 2-(Хлорметил)-1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(C), з N¹-ізопропілбензол-1,2-діаміну (3,88г, 25,82ммоль) та 2-хлороцтової кислоти (3,70г, 39ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 85г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 70:30 як елюент) з одержанням 2,05г 2-(хлорметил)-1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазолу (вихід: 38%) у вигляді світло-коричневого масла.

PXMC (час утримання): 2,88хв; MC (ES+) m/z: 209.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70:30)=0,27.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 7,74-7,64 (м, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 4,80-4,70 (м, 3H), 1,64-1,55 (д, 6H).

194(D) 1-Ізопропіл-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(D), з 2-(хлорметил)-1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазолу (500мг, 2,4ммоль) та триметил(проп-1-ініл)силану (323мг, 2,88ммоль). 1-Ізопропіл-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазол (680мг, вихід: 100%) одержують у вигляді коричневого масла, яке застосовують на наступній стадії без будь-якого очищення.

PXMC (час утримання): 3,27хв; MC (ES+) m/z: 285.

194(E) 2-(Бут-3-ініл)-1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 1-ізопропіл-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-1H-бензо[d]імідазолу (680мг, 2,39ммоль) дає 84мг 2-(бут-3-ініл)-1-

ізопропіл-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 17%) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт з 80:20 до 70:30).

РХМС (час утримання): 2,32хв; МС (ES+) m/z: 213.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), 8 (проміле): 7,75-7,63 (м, 1Н), 7,54-7,43 (м, 1Н), 7,27-7,15 (м, 2Н), 4,70-4,63 (м, 1Н), 3,14-3,00 (м, 2Н), 2,81-2,74 (м, 2Н), 1,92 (с, 1Н), 1,66-1,55 (д, 6Н).

194(F) 1-Ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 192(A), з 2-йодпіридину (81мг, 0,39ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-1-ізопропіл-1Н-бензо[d]імідазолу (84мг, 0,39ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 5г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 96:4 як елюент) з одержанням 47мг 1-ізопропіл-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу у вигляді світло-коричневого масла (вихід: 41%).

РХМС (час утримання): 2,42хв; МС (ES+) m/z: 290.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,55-8,45 (д, 1Н), 7,80-7,05 (м, 7Н), 4,80-4,57, (м, 1Н), 3,30-2,92 (м, 4Н), 1,69-1,50 (д, 6Н).

Приклад 195

1-Фенетил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

195(A) 2-Нітро-N-фенетилбензоламін

До розчину 1-фтор-2-нітробензолу (4,4г, 31,2ммоль) в етанолі (32мл) додають при 0°C 2-фенілетанамін (4,11мл, 32,8ммоль). Суміш одразу змінює колір з світло-жовтого на світло-оранжевий та її перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Інший еквівалент 2-фенілетанаміну додають (4,11мл, 32,8ммоль) і суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Додають воду (20мл) та одержаний твердої речовини оранжевого кольору відокремлюють фільтрацією з одержанням 6,99г 2-нітро-N-фенетилбензоламіну (вихід: 92%) у вигляді кристалічної твердої речовини оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 4,95хв; МС (ES+) m/z: 243.

195(B) N¹-Фенетилбензол-1,2-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191 (B), з 2-нітро-N-фенетилбензоламіну (6,99г, 28,9ммоль) з одержанням 5,66г N-фенетилбензол-1,2-діаміну (вихід: 92%) у вигляді коричневої маслянистої твердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70:30)=0,41.

РХМС (час утримання): 3,03хв; МС (ES+) m/z: 213.

195(C) 2-(Хлорметил)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(C), з N¹-фенетилбензол-1,2-діаміну (2,57г, 12,11ммоль) та 2-хлороцтової кислоти (1,70г, 18ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена

70г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт від 80:20 до 70:30 як елюент) з одержанням 2,02г 2-(хлорметил)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 61%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

РХМС (час утримання): 3,88хв; МС (ES+) m/z: 271.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70/30)=0,18.

195(D) 1-Фенетил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(D), з 2-(хлорметил)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазолу (500мг, 1,8ммоль) та триметил(проп-1-иніл)силану (249мг, 2,22ммоль). 1-Фенетил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол (639мг, вихід: 100%) одержують у вигляді коричневого масла, яке застосовують на наступній стадії без очищення.

РХМС (час утримання): 3,90хв; МС (ES+) m/z: 347.

195(E) 2-(Бут-3-иніл)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 1-фенетил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (639мг, 1,84ммоль) дає 62мг 2-(бут-3-иніл)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 12%) у вигляді маслянистої твердої речовини оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 70:30).

РХМС (час утримання): 3,07хв; МС (ES+) m/z: 275.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,70-7,63 (м, 1Н), 7,28,7,12 (м, 6Н), 7,27-7,15 (м, 2Н), 4,35-4,25 (т, 2Н), 3,08-2,95 (т, 2Н), 2,65-2,55 (м, 4Н), 1,90 (с, 1Н).

195(F) 1-Фенетил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 192(A), з 2-йодпіридину (46мг, 0,22ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-1-фенетил-1Н-бензо[d]імідазолу (62мг, 0,22ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 5г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 96:4 як елюент) з одержанням 20мг 1-фенетил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу у вигляді світло-коричневого масла (вихід: 25%).

РХМС (час утримання): 3,00хв; МС (ES+) m/z: 352.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,50-8,45 (д, 1Н), 7,72-7,65 (м, 1Н), 7,58-7,48 (т, 1Н), 7,31-7,10 (м, 8Н), 6,93-6,86 (м, 2Н), 4,37-4,25 (т, 2Н), 3,08-2,95 (т, 2Н), 2,86-2,68 (м, 4Н).

Приклад 196

1-Бензил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

196(A) N-Бензил-2-нітробензоламін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 195(A), з фенілметанаміну (3,51г, 32,78ммоль) та 1-фтор-2-нітробензолу (4,40г, 31,22ммоль). 6,65г N-бензил-2-нітробензоламіну (вихід: 93%) одержують у вигляді оранжевого кри-

сталічної твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення.

РХМС (час утримання): 3,70хв; МС (ES+) m/z: 229.

196(B) N¹-Бензилбензол-1,2-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(B), з N-бензил-2-нітробензоламіну (6,65г, 29,1 моль) з одержанням 4,66 N¹-бензилбензол-1,2-діаміну (вихід: 80%) у вигляді коричневого масла, яке застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

R_f (циклогексан/АсОEt 70:30)=0,45.

РХМС (час утримання): 2,83хв; МС (ES+) m/z: 199.

196(C) 1-Бензил-2-(хлорметил)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(C), з N¹-бензилбензол-1,2-діаміну (2,93г, 14,78ммоль) та 2-хлороцтової кислоти (2,10г, 22ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt з 80:20 до 70:30 як елюент) з одержанням 2,34г 1-бензил-2-(хлорметил)-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 61%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,87хв; МС (ES+) m/z: 257.

R_f (циклогексан/АсОEt 70:30)=0,28.

196(D) 1-Бензил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(D), з 1-бензил-2-(хлорметил)-1Н-бензо[d]імідазолу (500мг, 1,9ммоль) та триметил(проп-1-иніл)силану (262мг, 2,34ммоль). 1-Бензил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол (647мг, вихід: 100%) одержують у вигляді коричневого масла, яке застосовують на наступній стадії без очищення.

РХМС (час утримання): 3,83хв; МС (ES+) m/z: 333.

196(E) 1-Бензил-2-(бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 1-бензил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (647мг, 1,94ммоль) дає 41мг 1-бензил-2-(бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 8%) у вигляді маслянистої твердої речовини оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt з 80:20 до 70:30).

РХМС (час утримання): 2,80хв; МС (ES+) m/z: 261.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,75-7,63 (м, 1H), 7,30,7,10 (м, 7H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,05-2,95 (т, 2H), 2,70-2,80 (т, 2H), 1,92 (с, 1H).

196(F) 1-Бензил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 192(A), з 2-йодпіридину (38мг, 0,18ммоль) та 1-бензил-2-(бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (49мг, 0,18ммоль). Сирий зали-

шок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 2г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 15мг 1-бензил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу у вигляді жовтого маслянистої твердої речовини (вихід: 23%)

РХМС (час утримання): 2,90хв; МС (ES+) m/z: 338.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,50 (д, 1H), 7,70-7,65 (д, 1H), 7,55-7,44 (т, 1H), 7,25-7,05 (м, 8H), 7,00-6,88 (м, 2H), 5,3,0 (с, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H), 3,05-2,92 (м, 2H).

Приклад 197

5-Фтор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

197(A) 4-Фтор-N-метил-2-нітробензоламін

1,4-Дифтор-2-нітробензол (2,63г, 16,53ммоль) розчиняють в етанолі (9мл) та по краплях додають 40% метиламін у воді (9мл) при 0°C і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. 75мл води додають до реакційної суміші та тверду речовину оранжевого кольору відфільтровують і промивають водою (2x10мл) з одержанням 2,78г 4-фтор-N-метил-2-нітробензоламіну (вихід: 99%) у вигляді оранжевого кристалічної твердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,34.

РХМС (час утримання): 4,03хв; МС (ES+) m/z: 171.

197(B) 4-Фтор-N¹-метилбензол-1,2-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(B), з 4-фтор-N-метил-2-нітробензоламіну (1,5г, 8,8ммоль) з одержанням 1,08г 4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-діаміну (вихід: 88%) у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без очищення.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,61.

РХМС (час утримання): 0,84хв; МС (ES+) m/z: 141.

197(C) 2-(Хлорметил)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(C), з 4-фтор-N¹-метилбензол-1,2-діаміну (2,5г, 17,84ммоль) та 2-хлороцтової кислоти (2,50г, 27ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 60:40 як елюент) з одержанням 277мг 2-(хлорметил)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (вихід: 8%) у вигляді напівтвердої речовини.

РХМС (час утримання): 2,88хв; МС (ES+) m/z: 199.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,29.

197(D) 5-Фтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 191(D), з 2-(хлорметил)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (270мг, 1,36ммоль) та триметил(проп-1-иніл)силану (183мг, 1,63ммоль). Сирий залишок застосовують на наступній стадії без будь-якого очищення. 5-фтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол (373мг, вихід: 100%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,37хв; МС (ES+) m/z: 275.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,36.

197(E) 2-(Бут-3-иніл)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 5-фтор-1-метил-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу (373мг, 1,35ммоль) дає 73мг 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол (вихід: 26%) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/AcOEt з 80:20 до 70:30).

РХМС (час утримання): 1,85хв; МС (ES+) m/z: 203.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 7,40-6,95 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 2H), 1,95 (м, 1H).

197(F) 5-Фтор-1-метил-2-(4-піридин-2-іл)бут-5-иніл)-1Н-бензо[d]імідазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 192(A), з 2-йодпіридину (74мг, 0,36ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-5-фтор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (73мг, 0,36ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 2г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 28мг 5-фтор-1-метил-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-1Н-бензо[d]імідазолу у вигляді масла оранжевого кольору твердої речовини (вихід: 27%).

РХМС (час утримання): 2,35хв; МС (ES+) m/z: 280.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,37.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,50 (д, 1H), 7,62-7,50 (т, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,18-7,05 (м, 2H), 7,00-6,90 (т, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,22-3,11 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H).

Приклад 198

1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)піридин-2(1H)-он

198(A) 4-Бромбут-1-иніл)триметилсилан

До розчину 3-бутин-1-олу (4г, 57ммоль) в ТГФ (0,7М, 80мл) при -78°C додають 2,1н розчин n-BuLi в гексані (52мл, 110ммоль). Після проходження 1год при -78°C реакційну суміш обробляють хлортриметилсиланом (13г, 120ммоль) та одержану суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 2год. Реакційну суміш гасять водою, екстрагують Et_2O та упарюють. Концентрат обробляють 3н HCl, екстрагують Et_2O (3х), промивають насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату (3х) та NaCl (1х), сушать (MgSO_4) та упарюють. Сирий продукт розбавляють ТГФ (50мл), розчин охолоджують до -78°C перед додаванням 26мл 2,1н розчину n-BuLi в гексані (52ммоль). Після проходження 1год при -78°C додають розчин п-толуолсульфонілхлориду (12г, 63ммоль) в ТГФ (35мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють водою з наступною екстракцією ефіром, промивають насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, розчином NaCl, сушать (MgSO_4) та упарюють. Сирий продукт розчиняють у ацетоні (100мл), що містить LiBr (5г, 57ммоль), і

реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5год. Реакційну суміш виливають у воду. Екстрагують пентаном (4х), промивають насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та розчином NaCl, сушать (MgSO_4) та упарюють з одержанням 7,50г 4-бромбут-1-иніл)триметилсилану (вихід: 64%) у вигляді коричневого масла, яке застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

198(B) 1-(Бут-3-иніл)піридин-2(1H)-он

4-(Бромбут-1-иніл)триметилсилан (700мг, 3ммоль), піридин-2-ол (300мг, 3ммоль) та K_2CO_3 (900мг, 6ммоль) виливають у ацетон (4,2мл) та одержану суміш нагрівають в мікрохвильовій печі до 150°C , витримуючи при цій температурі протягом 7хв. Розчинник випарюють, сирий продукт розчиняють в ДХМ та органічну фракцію промивають водою. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 5г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 99:1 як елюент) з одержанням 33мг 1-(бут-3-иніл)піридин-2(1H)-ону у вигляді коричневого масла (вихід: 5%).

РХМС (час утримання): 2,20хв; МС (ES+) m/z: 148.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,19.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 7,35-7,25 (м, 2H), 6,55-6,45 (д, 1H), 6,15-6,05 (т, 1H), 4,00-3,93 (т, 2H), 2,58-2,64 (м, 2H), 1,95-1,90 (т, 1H).

198(C) 1-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)піридин-2(1H)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 192(A), з 2-йодпіридину (50мг, 0,2ммоль) та 1-(бут-3-иніл)піридин-2(1H)-ону (33мг, 0,2ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 10мг 1-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)піридин-2(1H)-ону у вигляді жовтого масла (вихід: 20%).

РХМС (час утримання): 2,22хв; МС (ES+) m/z: 225.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,55-8,45 (м, 1H), 7,62-7,50 (т, 1H), 7,41-7,12 (м, 4H), 6,55-6,45 (м, 1H), 6,10-6,05 (т, 1H), 4,10-4,05 (т, 2H), 2,90-2,80 (т, 2H).

Приклад 199

3-Метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

199(A) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-ол

До суспензії CuI (301мг, 1,58ммоль) в ТЕА (40мл) додають 2-бромпіридин (5г, 31,6ммоль), з наступним додаванням $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,11г, 1,58ммоль) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Після охолодження до 0°C в атмосфері азоту додають 3-бутин-1-ол (2,28г, 31,6ммоль). Одержана реакційна суміш стає чорною та її перемішують протягом ночі при 70°C . Реакційну суміш гасять при 0°C водою, ТЕА видаляють при зниженому тиску та органічну фракцію екстрагують 3х з використанням ДХМ, промивають аміаком, водою, розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 250г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 99:1 до 95:5 як елюент) з одержан-

ням 3,60г 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу у вигляді коричневого масла (вихід: 77%).

РХМС (час утримання): 1,58хв; МС (ES+) m/z: 148.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,23.

199(В) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-инілметансульфонат

При перемішуванні до розчину 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (3,60г, 24ммоль) в сухому метиле хлориді (30мл) додають триетиламін (4,40мл, 32ммоль). Суміш охолоджують при 4°C та додають метансульфонілхлорид (2,50мл, 32ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш виливають у суміш лід/вод (100мл) та перемішують протягом 5хв. До одержаної суміші додають насичений водний розчин натрію бікарбонату (50мл), охолоджують до 4°C, і суміш перемішують протягом 30хв, після чого екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють під тиском з одержанням 4,60г 4-(піридин-2-іл)бут-3-инілметансульфонату (вихід: 83%) у вигляді коричневого масла, яке може бути використане на наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС (час утримання): 2,43хв; МС (ES+) m/z: 226.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,6.

199(С) N-Метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін 4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл метансульфонат (2,90г, 12,87ммоль) розчиняють у водному розчині метиламіну 40% (20мл) та перемішують протягом 3год в атмосфері азоту при 45°C. Реакційну суміш охолоджують за допомогою льоду, гасять водою та екстрагують ДХМ. Органічні фракції промивають розсоллом, сушать над $MgSO_4$ та упарюють. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, ДХМ/MeOH від 90:10 до 90:10 з 1% ТЕА як елюент) з одержанням 817мг N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (вихід: 39%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 0,65хв; МС (ES+) m/z: 161.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,55-8,52 (м, 1H), 7,58-7,68 (т, 1H), 7,43-7,38 (д, 1H), 7,23-7,18 (д, 1H), 2,90-2,82 (т, 2H), 2,70-2,63 (т, 2H), 2,48 (с, 3H).

199(Д) 3-Метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

N-Метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін (50мг, 0,31ммоль) розчиняють в ДХМ (2мл) та ДІЕА (67мкл, 0,41ммоль) додають при кімнатній температурі. Одержану суміш охолоджують до 0°C перед додаванням 3-метоксибензоїлхлориду (69мг, 0,41ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, суміш гасять водою та екстрагують ДХМ. Фракції ДХМ промивають водою (10мл), насиченим розчином натрію гідрокарбонату (2x10мл), водою (10мл), розсоллом (10мл). Розчинник видаляють та сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 95:5 як елюент) з одержанням 58мг 3-метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду (вихід: 63%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 3,17хв; МС (ES+) m/z: 295.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле) 2 конформери NB=57/43 співвідношення: 8,56-8,44 (м, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,36-7,08 (м, 2H), 6,96-6,80 (м, 3H), 3,80-3,65 (с, 3H та м, 2H, конформер А), 3,75-3,40 (т, 2H, конформери В), 3,10-2,98 (2с, 3H, конформер А та В), 2,85-2,70 (т, 2H, конформер А), 2,65-2,50 (т, 2H, конформер В).

Приклад 200

3-Фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(Д), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 3-фторбензоїлхлориду (64мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 34мг 3-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 39%).

РХМС (час утримання): 3,21хв; МС (ES+) m/z: 283.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,22

¹H-ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле) 2 конформери NB=60:40 співвідношення: 8,55-8,45 (д, 1H), 7,62-7,50 (т, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,18-6,95 (м, 4H), 3,78-3,63 (с, 2H, конформер А), 3,60-3,50 (с, 2H, конформер В), 3,10-2,95 (2с, 3H конформери А+В), 2,85-2,70 (с, 2H, конформер А), 2,68-2,50 (с, 2H, конформер В).

Приклад 201

N-Метил-2-феніл-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ацетамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(Д), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-фенілацетилхлориду (60мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 64мг N-метил-2-феніл-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ацетаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 74%). РХМС (час утримання): 3,15хв; МС (ES+) m/z: 279.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле) 2 конформери NB=63/37 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,62-7,52 (т, 1H), 7,38-7,12 (м, 7H), 3,80 (с, 2H, конформер В), 3,70 (с, 2H, конформер А), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,10 (с, 3H, конформер А), 2,95 (с, 3H, конформер В), 2,70 (т, 2H, конформер А), 2,53 (т, 2H, конформер В).

Приклад 202

N-Метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2-(трифторметил)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(Д), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-(трифторметил)бензоїлхлориду (80мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 97:3 як

елюент) з одержанням 63мг N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-2-(трифторметил)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 61%).

РХМС (час утримання): 3,57хв; МС (ES+) m/z: 333.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=65/35 співвідношення: 8,55-8,45 (д, 1H), 7,65-7,10 (м, 7H), 3,90-3,60 (м, 2H, конформер А), 3,45-3,20 (м, 2H, конформер В), 3,10 (с, 3H, конформер В), 2,85 (с, 3H, конформер А), 2,80-2,70 (м, 2H, конформер А), 2,60-2,50 (м, 2H, конформер В).

Приклад 203

4-Фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (100мг, 0,62ммоль) та 4-фторбензоїлхлориду (99мг, 0,62ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 103мг 4-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 58%).

РХМС (час утримання): 3,03хв; МС (ES+) m/z: 283.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,41

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,55-8,45 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,48-7,32 (м, 3H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 3,85-3,50 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,90-2,60 (м, 2H).

Приклад 204

2-Хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (100мг, 0,62ммоль) та 2-хлорбензоїлхлориду (109мг, 0,62ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 118мг 2-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 63%).

РХМС (час утримання): 3,20хв; МС (ES+) m/z: 299.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,42.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=59/41 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,65-7,58 (т, 1H), 7,43-7,15 (м, 6H), 3,95-3,40 (м, 2H), 3,20 (с, 3H, конформер В), 2,95 (с, 3H, конформер А), 2,90-2,83 (м, 2H, конформер А), 2,68-2,60 (м, 2H, конформер В).

Приклад 205

3-Хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (100мг, 0,62ммоль) та 3-хлорбензоїлхлориду (109мг, 0,62ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка,

суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 112мг 3-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 60%).

РХМС (час утримання): 3,35хв; МС (ES+) m/z: 299.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,42.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=63/37 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,40-7,10 (м, 6H), 3,90-3,70 (м, 2H, конформер А), 3,60-3,50 (м, 2H, конформер В), 3,05 (с, 3H), 2,90-2,80 (м, 2H, конформер А), 2,75-2,60 (м, 2H, конформер В).

Приклад 206

4-Фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (100мг, 0,62ммоль) та 4-фторбензол-1-сульфонілхлориду (121мг, 0,62ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 32мг 4-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід у вигляді жовтого масла (вихід: 16%).

РХМС (час утримання): 3,70хв; МС (ES+) m/z: 319.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,55-8,45 (м, 1H), 7,85-7,75 (т, 2H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,20-7,00 (м, 3H), 3,30-3,20 (т, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,70-2,60 (м, 2H).

Приклад 207

2-Хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-хлорбензол-1-сульфонілхлориду (79мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 37мг 2-хлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід у вигляді коричневого масла (вихід: 35%).

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,51.

РХМС (час утримання): 3,78хв; МС (ES+) m/z: 335.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,55-8,45 (м, 1H), 8,15-8,05 (д, 1H), 7,68-7,60 (т, 1H), 7,55-7,35 (м, 4H), 7,23-7,15 (м, 1H), 3,60-3,50 (т, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,80-2,70 (т, 2H).

Приклад 208

2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід

208(A) 4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(A), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (сполука 190(E), 3,50г, 18ммоль) та 3-бутин-1-олу (1,3г, 18ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 85г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від

100:0 до 97:3 як елюент) з одержанням 2,60г 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід: 79%).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,31.

РХМС (час утримання): 2,52хв; МС (ES+) m/z: 180.

208(B) 4-(6-(Фторметилпіридин-2-іл)бут-3-иніл)метансульфонат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 199(B), з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (2,60г, 15ммоль) та метансульфонілхлорид (1,50мл, 19ммоль) з одержанням 2,90г 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-инілметансульфонату (вихід: 78%) у вигляді блідо-жовтого масла, яке застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,60.

РХМС (час утримання): 3,28хв; МС (ES+) m/z: 258.

208(C) 4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-метилбут-3-ин-1-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(C), з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл метансульфонату (2,90г, 11ммоль) та 40% водного розчину N-метиламіну (20мл). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 90:10 до 90:10 з 1% ТЕА як елюент) з одержанням 324мг 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-метилбут-3-ин-1-аміну у вигляді світлого масла (вихід: 15%).

РХМС (час утримання): 0,65-71,83хв; МС (ES+) m/z: 193.

208(D) 2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-метилбут-3-ин-1-аміну (70мг, 0,36ммоль) та 2-хлорбензоїлхлориду (76мг, 0,44ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 37мг 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 31%).

РХМС (час утримання): 3,82хв; МС (ES+) m/z: 331.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=61/39 співвідношення: 7,75-7,65 (т, 1H), 7,45-7,23 (м, 6H), 5,60-5,35 (2d, 2H, конформер A+B), 3,95-3,70 (м, 2H, конформер A), 3,50-3,40 (м, 2H, конформер B), 3,20 (с, 3H, конформер B), 2,95 (с, 3H, конформер A), 2,90-2,82 (т, 2H, конформер A), 2,70-2,60 (т, 2H, конформер B).

Приклад 209

2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензолсульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-

N-метилбут-3-ин-1-аміну (70мг, 0,36ммоль) та 2-хлорбензол-1-сульфонілхлориду (92мг, 0,44ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 70:30 як елюент) з одержанням 41мг 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензолсульфонамід у вигляді жовтого масла (вихід: 31%).

R_f (циклогексан/АсОEt 70:30)=0,26.

РХМС (час утримання): 4,30хв; МС (ES+) m/z: 367.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 8,10 (д, 1H), 7,75-7,65 (т, 1H), 7,52-7,30 (м, 5H), 5,53-5,38 (д, 2H), 3,60-3,50 (т, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,80-2,70 (т, 2H).

Приклад 210

2,6-Дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-метилбут-3-ин-1-аміну (180мг, 0,93ммоль) та 2,6-дихлорбензоїлхлориду (255мг, 1,22ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 18,5мг 2,6-дихлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-N-метилбензаміду у вигляді жовтого масла (вихід: 5%).

R_f (циклогексан/АсОEt 70:30)=0,26.

РХМС (час утримання): 3,93 та 4,04хв; МС (ES+) m/z: 365.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=90:10 співвідношення: 7,75-7,65 (т, 1H), 7,48-7,20 (м, 5H), 5,60-5,35 (2d, 2H, конформери A+B), 3,80-3,70 (т, 2H, конформер A), 3,50-3,40 (т, 2H, конформер B), 3,22 (с, 3H, конформер B), 2,98 (с, 3H, конформер A), 2,95-2,85 (т, 2H, конформер A), 2,75-2,65 (т, 2H, конформер B).

Приклад 211

N-Метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та бензоїлхлориду (53мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 30мг N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 36%).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,31.

РХМС (час утримання): 2,92хв; МС (ES+) m/z: 265.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=59/41 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,40-7,10 (м, 7H), 3,80-3,60 (м, 2H, конформер A), 3,55-3,40 (м, 2H, конформер B), 3,15-3,10 (2с, 3H), 2,85-2,70 (м, 2H, конформер A), 2,65-2,50 (м, 2, конформер B).

Приклад 212

N,2-Диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-метилбензоїлхлориду (58мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 32,5мг N,2-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 37%).

РХМС (час утримання): 3,15хв; МС (ES+) m/z: 279.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,33.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=59/41 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,30-7,10 (м, 6H), 3,90-3,70 (м, 2H, конформер А), 3,40-3,30 (т, 2H, конформер В), 3,15 (с, 3H, конформер В), 2,90 (с, 3H, конформер А), 2,85-2,75 (т, 2H, конформер А), 2,60-2,50 (т, 2H, конформер В), 2,25-2,15 (2с, 3H, конформер А+В).

Приклад 213

2-Фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-фторбензоїлхлориду (59мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 28мг 2-фтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 32%).

РХМС (час утримання): 3,00хв; МС (ES+) m/z: 283.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,33.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=57/43 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,70-7,60 (т, 1H), 7,45-7,30 (м, 3H), 7,25-7,05 (м, 3H), 3,88-3,75 (т, 2H, конформер А), 3,55-3,45 (т, 2H, конформер В), 3,20 (с, 3H, конформер В), 3,00 (с, 3H, конформер А), 2,90-2,80 (т, 2H, конформер А), 2,70-2,60 (т, 2H, конформер В).

Приклад 214

N,4-Диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін (50мг, 0,31ммоль) та 4-метилбензоїлхлорид (58мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 31мг N,4-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 36%).

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,35.

РХМС (час утримання): 3,28хв; МС (ES+) m/z: 279.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=58/42 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,70-7,60 (т, 1H), 7,40-7,15 (м, 6H), 3,85-3,70 (м, 2H, конформер А), 3,65-3,50 (м, 2H, конформер В),

3,10 (с, 3H), 2,92-2,80 (м, 2H, конформер А), 2,78-2,60 (м, 2H, конформер В), 2,35 (с, 3H).

Приклад 215

N,3-Диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 3-метилбензоїлхлориду (58мг, 0,37ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 25мг N,3-диметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді блідо-жовтого масла (вихід: 29%).

РХМС (час утримання): 3,37хв; МС (ES+) m/z: 279.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5) -0,36.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=55/45 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,35-7,10 (м, 6H), 3,80-3,70 (м, 2H, конформер А), 3,55-3,40 (м, 2H, конформер В), 3,10-3,00 (с, 3H, конформер А+В), 2,80-2,70 (м, 2H, конформер А), 2,65-2,50 (м, 2H, конформер В), 2,25 (с, 3H).

Приклад 216

2-Метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2-метоксибензоїлхлориду (69мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 71мг 2-метокси-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді зеленкувато-коричневого масла (вихід: 77%).

РХМС (час утримання): 3,08хв; МС (ES+) m/z: 295.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,39.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) 2 конформери NB=50/50 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,68-7,58 (т, 1H), 7,42-7,18 (м, 4H), 7,00-6,88 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 4H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,20 (с, 3H, конформер А), 2,95 (с, 3H, конформер В), 2,90-2,80 (т, 2H, конформер А), 2,70-2,60 (т, 2H, конформер В).

Приклад 217

2,3-Дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2,3-дифторбензоїлхлориду (72мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 67мг 2,3-дифтор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 71%).

РХМС (час утримання): 3,32хв; МС (ES+) m/z: 301.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,28

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле) 2 конформери NB=60:40 співвідношення: 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,35-7,20 (м, 1H), 7,20-7,00 (м, 4H), 3,80-3,70 (т, 2H, конформер А), 3,50-3,40 (т, 2H, конформер В), 3,15 (с, 3H, конформер В), 2,95 (с, 3H, конформер А), 2,80-2,70 (т, 2H, конформер А), 2,65-2,50 (т, 2H, конформер В).

Приклад 218

2,6-Дихлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 2,6-дихлорбензоїлхлориду (85мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 47мг 2,6-дихлор-N-метил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 45%).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,38.

PXMC (час утримання): 3,53хв; MC (ES+) m/z: 333.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле) 2 конформери NB=71/29 співвідношення 8,55-8,45 (м, 1H), 7,60-7,50 (т, 1H), 7,30-7,10 (м, 5H), 3,80-3,70 (т, 2H, конформер А), 3,40-3,30 (т, 2H, конформер В), 3,15 (с, 3H, конформер В), 2,90 (с, 3H, конформер А), 2,85-2,75 (т, 2H, конформер А), 2,70-2,60 (т, 2H, конформер В).

Приклад 219

N,3,5-Триметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоксазол-4-сульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 199(D), з N-метил-4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (50мг, 0,31ммоль) та 3,5-диметилізоксазол-4-сульфоніл хлориду (79мг, 0,41ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 17мг N,3,5-триметил-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоксазол-4-сульфонаміду у вигляді коричневого масла (вихід: 17%).

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,42.

PXMC (час утримання): 3,47хв; MC (ES+) m/z: 320.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,60-8,50 (д, 1H), 7,70-7,60 (т, 1H), 7,40-7,30 (д, 1H), 7,30-7,15 (м, 1H), 3,50-3,40 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,80-2,70 (т, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Приклад 220

N-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол-2-амін

220(A) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін
До розчину 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (сполука 3(B), 6,81г 34ммоль) в етанолі (20мл, 0,3M) додають 6,6мл гідразингідрату 25%. Реакційну суміш нагрівають 4год при 50°C. Утворюється очікуваний продукт та початковий матеріал повністю реагує. Реакційну суміш двічі промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату та органічну фракцію сушать,

фільтрують та упарюють. Очищують обернено-фазною флеш-хроматографією (колонка C₁₈, наповнена 35г, суміш H₂O/ацетонітрил 95:5 як елюент), з одержанням 814мг 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (вихід: 82%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

220(B) N-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол-2-амін

4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін (640мг, 4,40ммоль), 2-хлорбензо[d]тіазол (373мг, 2,2ммоль) та ДІЕА (452мкл, 2,64ммоль) виливають у ДМФА (2,2мл) та одержаний розчин нагрівають протягом двох днів при 120°C. Розчинник видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 70:30 як елюент) з одержанням 582мг N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол-2-аміну (вихід: 95%) у вигляді масла коричневатого кольору.

PXMC (час утримання) 3,09хв MC (ES+) m/z 280.

R_f (циклогексан/АсОЕт 70 30)=0,30.

Приклад 221

1-Метил-3-(5-піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он

221(A) 2-(5-Хлорпент-1-иніл)піридин
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 190(F), з 2-бромпіридину (948мг, 6,0ммоль) та 5-хлорпент-1-ину (620мг, 6,0ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт з 100:0 до 80:20 як елюент) з одержанням 655мг 2-(5-хлорпент-1-иніл)піридину у вигляді жовтого масла (вихід: 61%).

PXMC (час утримання) 3,56хв, MC (ES+) m/z 180.

R_f (циклогексан/АсОЕт 80 20)=0,30.

221(B) 1-Метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он

2-(5-Хлорпент-1-иніл)піридин (59мг, 0,33ммоль), 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону (44мг, 0,3ммоль) та K₂CO₃ (70мг, 0,51ммоль) виливають у ДМФА (0,45мл) та одержану суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Суміш очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 40мг 1-метил-3-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону у вигляді жовтого масла (вихід: 43%).

PXMC (час утримання) 3,29хв, MC (ES+) m/z 292.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле) 8,55-8,54 (д, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,37-7,35 (д 1H) 7,21-7,18 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H), 6,97-6,95 (м, 1H), 4,07-4,04 (т, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,54-2,51 (т 2H), 2,13-2,07 (м, 2H).

Приклад 222

2-(4-(4,5-Диметилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2H-бензо[d][1,2,3]тріазол

222(A) 2-Бром-4,5-диметилтіазол
Бром (272мкл, 5,30ммоль) по краплях додають до розчину 4,5-диметилтіазолу (200мг, 1,77ммоль) в хлороформі (5мл) при 0°C і реакційну суміш перемішують протягом 5год при кімнатній темпера-

турі. Розчин натрію тіосульфату додають до реакційної суміші та водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, розсолон, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (пентан/ Et_2O 95:5) з одержанням 250мг (1,30ммоль, 74%) 2-бром-4,5-диметилтіазол.

222(В) 2-(4-[4,5-Диметилтіазол-2-іл]бут-3-ініл)-2Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-4,5-диметилтіазолу (100мг, 0,52ммоль) та 2-(бут-3-ініл)-2Н-бензо[*d*][1,2,3]триазолу (89мг, 0,52ммоль, Приклад 109(Д)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/ AcOEt 4:1) з одержанням 25мг (89мкмоль, 17%) 2-(4-(4,5-диметилтіазол-2-іл)бут-3-ініл)-2Н-бензо[*d*][1,2,3]триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{\text{пл}}=96-98^\circ\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,50хв; МС (ES+) *m/z*: 283,1.

R_f (циклогексан/ AcOEt 7:3)=0,3.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,31 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 3,29 (т, $J=7,5$, 2Н), 4,96 (т, $J=7,5$, 2Н), 7,39 (дд, $J=3,0$ та 6,3, 2Н), 7,86 (дд, $J=3,0$ та 6,3, 2Н).

Приклад 223

6-Фтор-2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)Н-імідазо[1,2-а]піридин

223(А) Триметил(4-(оксиран-2-іл)бут-1-ініл)силан

При перемішуванні до розчину триметил(проп-1-ініл)силану (3г, 26,7ммоль) в сухому ТГФ (100мл) охолоджують при -72°C , додають крапля за краплею 2,5н розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (10,5мл, 26,2ммоль). Одержану суміш перемішують при -75°C , витримуючи при цій температурі протягом 1год 30хв. Далі повільно додають 2-(хлорметил)оксиран (2,42г, 26,2ммоль) в сухому ТГФ (2мл). Одержану суміш перемішують при -72°C , витримуючи при цій температурі протягом 1год 30хв, потім нагрівають до кімнатної температури ще протягом 1год. Реакційну суміш гасять водою та екстрагують діетил ефіром. Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням 4,50г триметил(4-(оксиран-2-іл)бут-1-ініл)силану (вихід: 100%) у вигляді жовтого масла, яке застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

R_f (циклогексан/ AcOEt 70:30)=0,61.

223(В) 1-Бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ол

При перемішуванні до розчину триметил(4-(оксиран-2-іл)бут-1-ініл)силану (4,5г, 27ммоль) в ТГФ (90мл), що містить оцтову кислоту (4,81г, 80,21ммоль), додають при 0°C безводний LiBr (3,71г, 42,78ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасять насиченим розчином NaCl та екстрагують Et_2O . Органічну фракцію промивають один раз 1М розчином K_2CO_3 , насиченим розчином NaCl , розсолон, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, від циклогексану 100% до ДХМ 100% як елюент) з одержанням 2,5г 1-бром-

6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-олу (вихід: 38%) у вигляді жовтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 3,95-3,80 (м, 1Н), 3,65-3,30 (м, 2Н), 2,38-2,20 (м, 3Н), 1,75-1,65 (м, 2Н), 0,05 (с, 9Н).

223(С) 1-Бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-он
1-Бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ол (2,85г, 10ммоль) розчиняють в ацетоні (13мл).

Приготування реагенту Джона: 1,2г CrO_3 розчиняють в конц. H_2SO_4 (1,2мл). Додають 5мл води. Одержану суміш перемішують протягом 10хв. до повного розчинення CrO_3 з одержанням червоно-оранжевого розчину. Реагент Джона повільно додають до розчину 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-олу в ацетоні; колір стає зеленим, зеленкуватокоричневим, потім утворюється темно-коричневий колір. Реагент Джона додають до тих пір, поки залишається темно-коричневий колір. Реакцію контролюють за допомогою ТШХ (суміш ДХМ 100%), $R_f=0,75$.

Додають ізопропанол для гасіння надлишку реагенту Джона та продукт екстрагують ДХМ. Органічні фракції двічі промивають водою, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням 1,85г продукту, що являє собою суміш 1-хлор-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону та 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (у співвідношенні 1:1) у вигляді жовтого масла (вихід: 75%). Продукт одразу використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

R_f (ДХМ: 100%)=0,75.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле) суміш α -хлоркетону/ α -бромкетону, співвідношення 1:1:4,04 (с, 2Н, α -хлоркетон), 3,84 (с, 2Н, α -бромкетон), 2,90-2,70 (м, 2Н, α -хлоркетон+ α -бромкетон), 2,50-2,40 (т, α -хлоркетон+ α -бромкетон), 0,03 (с, 9Н, α -хлоркетон+ α -бромкетон).

223(Д) 6-Фтор-2-(4-(триметилсиліл)-бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

При перемішуванні до розчину 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (2,50г, 10,11ммоль) в етанолі (8мл) додають калію карбонат (350мг, 2,53ммоль) та 5-фторпіридин-2-амін (567мг, 5,06ммоль). Суміш нагрівають до 80°C , витримуючи при цій температурі протягом ночі. Суміш упарюють, залишок розчиняють в етилацетаті та органічну фракцію промивають розсолон, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, з ДХМ/MeOH 100:0 до 96:4 як елюент) з одержанням 400мг 6-фтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 30%) у вигляді оранжево-коричневої твердої речовини.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,38.

РХМС (час утримання): 3,05хв; МС (ES+) *m/z*: 261.

223(Е) 2-(Бут-3-ініл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(Д), перетворення 6-фтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (400мг, 1,53ммоль) дає 220мг 2-(бут-3-ініл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 76%) у вигляді

жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент).

PXMC (час утримання): 0,63-1,61хв; MC (ES+) m/z: 189.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,37.

223(F) 6-Фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(F), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (220мг, 1,10 ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (220мг, 1,14ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на C_{18} (попередньо заповнена 35г силікагелю колонка, H_2O/CH_3CN від 95:5 до 55:45 як елюент) з одержанням 155мг 6-фтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 46%) у вигляді білого порошку ($T_{пл}=140-141,8^\circ C$).

PXMC (час утримання): 2,49хв; MC (ES+) m/z: 298.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,32

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,65-8,60 (м, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 1H, 7,38-7,30 (м, 1H), 7,25-7,10 (м, 1H), 5,41-2,25 (д, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,80-2,75 (м, 2H).

Приклад 224

6-Фтор-2-(4-(2-(фторметил)тіазол-4-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

224(A) 4-Бромтіазол-2-карбальдегід

До розчину 2,4-дибромтіазолу (730мг, 3,0ммоль) в безводному Et_2O (15мл) додають при $-78^\circ C$ 2,5М розчин $n-BuLi$ в гексані (1,4мл, 3,6ммоль) та одержаний розчин перемішують при такій же температурі протягом 30хв. ДМФА (0,46мл, 6ммоль) додають при $-78^\circ C$ та після перемішування при $-78^\circ C$ протягом 30хв реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 2год. Додають циклогексан та одержану суміш пропускають крізь тонкий шар силікагелю з елюацією сумішшю циклогексан/ $AcOEt$ 70:30 з одержанням 462мг 4-бромтіазол-2-карбальдегіду (вихід: 80%), який застосовують безпосередньо на наступній стадії.

224(B) (4-Бромтіазол-2-іл)метанол

До розчину 4-бромтіазол-2-карбальдегіду (462мг, 2,40ммоль) в метанолі (24мл) додають при кімнатній температурі натрію боргідрид (140мг, 3,60ммоль) та одержану суміш перемішують протягом 1год при тій же температурі. Додають $EtOAc$ (3мл) та циклогексан (6мл), і суміш пропускають крізь тонкий шар силікагелю та з елюацією 100% етилацетатом з одержанням 390мг (4-бромтіазол-2-іл)метанолу (вихід: 83%) у вигляді масла бежевого кольору, яке повільно кристалізується.

PXMC (час утримання): 2,43хв; MC (ES+) m/z: 194.

224(C) 4-Бром-2-(фторметил)тіазол

Розчин (4-бромтіазол-2-іл)метанолу (390мг, 2,0ммоль) в 7мл сухого ДХМ по краплях додають при $-78^\circ C$ до розчину ДАСТ (0,738мл, 6,0ммоль) в сухому ДХМ (5,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1год при $-78^\circ C$ потім протягом 1год при кімнатній температурі. Реакцію гасять водою та органічну фракцію екстрагують ДХМ, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Си-

рий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/ $AcOEt$ 95:5 як елюент) з одержанням 84мг 4-бром-2-(фторметил)тіазолу у вигляді жовтого масла (вихід: 21%).

PXMC (час утримання): 3,38хв; MC (ES+) m/z: 197.

224(D) 6-Фтор-2-(4-(2-(фторметил)тіазол-4-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(F), з 4-бром-2-(фторметил)тіазолу (84мг, 0,43ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-6-фтор-імідазо[1,2-а]піридину (сполука 223(E), 80мг, 0,43ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією C_{18} (попередньо заповнена 35г силікагелю колонка, H_2O/CH_3CN від 100:0 до 80:20 як елюент) з одержанням 65мг 6-фтор-2-(4-(2-(фторметил)тіазол-4-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 47%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}=82-84^\circ C$).

PXMC (час утримання): 2,54хв; MC (ES+) m/z: 304.

R_f (ДХМ/MeOH 95:5)=0,32.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,06-8,01 (т, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,62-7,44 (м, 2H), 7,16-7,10 (т, 1H), 5,64-5,54 (д, 2H), 3,15-3,12 (т, 2H), 2,92-2,89 (т, 2H).

Приклад 225

8-Бром-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

225(A) 8-Бром-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 223(D), з 3-бромпіридин-2-аміну (280мг, 1,60ммоль) та 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (сполука 223(C), 870мг, 3,5ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH від 100:0 до 98:2 як елюент) з одержанням 315мг 8-бром-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 61%) у вигляді жовтого масла.

225(B) 8-Бром-2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 8-бром-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (315мг, 0,98ммоль) дає 241мг 8-бром-2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 98%) у вигляді жовтого масла.

PXMC (час утримання): 0,76хв; MC (ES+) m/z: 250.

225(C) 8-Бром-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(F), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (180мг, 0,97ммоль) та 8-бром-2-(бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (242мг, 0,97ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/ $AcOEt$ з 100:0 до 60:40 як елюент) з одержанням 36мг 8-бром-2-(4-(6-

(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 10%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 2,58хв; МС (ES+) m/z: 358.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,08-8,04 (д, 1H), 7,73-7,67 (т, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45-7,41 (д, 1H), 7,41-7,37 (д, 1H), 7,34-7,31 (д, 1H), 6,67-6,62 (т, 1H), 3,15-3,25 (т, 2H), 3,00-2,90 (т, 2H).

Приклад 226

8-(Бензилокси)-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

226(A) 8-(Бензилокси)-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 223(D), з 3-(бензилокси)піридин-2-аміну (274мг, 1,37ммоль) та 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (сполука 223(C), 750мг, 3,0ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ/МеОН від 98:2 до 95:5 як елюент) з одержанням 331мг 8-(бензилокси)-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)Н-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 69%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання) 3,68хв МС (ES+) m/z 349.

226(B) 8-(Бензилокси)-2-(бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 8-бром-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (331мг, 0,95ммоль) дає 183мг 8-(бензилокси)-2-(бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 70%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання) 2,58хв, МС (ES+) m/z 277.

226(C) 8-(Бензилокси)-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)Н-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 190(F) з 2-бром-6-(фторметил)піридину (82мг, 0,43ммоль) та 8-(бензилокси)-2-(бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (119мг, 0,43ммоль) Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт з 100:0 до 60:40 як елюент) з одержанням 10мг 8-(бензилокси)-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 6%) твердої речовини бежевого кольору (Т_{пл}=92-94°C).

РХМС (час утримання) 3,01хв, МС (ES+) m/z 386.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле) 7,75-7,65 (м, 2H), 7,55-7,30 (м, 8H), 6,60-6,50 (т, 1H), 6,45-6,35 (д, 1H), 5,55-5,40 (д, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,19-3,14 (т, 2H), 2,96-2,91 (т, 2H).

Приклад 227

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-8-феніл-імідазо[1,2-а]піридин

До розчину 8-бром-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (сполука 171(C), 301мг, 0,84ммоль) та фенілборної кислоти (50мг, 1,3ммоль) в дегазованому ДМЕ (4,2мл) додають 1,32мл 2М розчину

K₃PO₄ (дегазують перед використанням). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв в атмосфері азоту додають Pd(PPh₃)₄ (190мг, 0,17ммоль) у вигляді однієї порції. Одержану суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 4год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють АсОЕт Органічну фракцію двічі промивають насиченим розчином NaCl, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 60:40 як елюент) з одержанням 137мг 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ініл)-8-феніл-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 46%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання) 3,19хв, МС (ES+) m/z 356.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,80-8,40 (д, 1H), 8,40-8,00 (м, 2H), 7,72-7,66 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51-7,23 (м, 6H), 6,87-6,81 (т, 1H), 5,52-5,41 (д, 2H), 3,19-3,16 (т, 2H), 2,96-2,93 (т, 2H).

Приклад 228

6,8-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

228(A) 6,8-Дифтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 223(D), з 3,5-дифторпіридин-2-аміну (492мг, 3,78ммоль) та 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (сполука 223(C), 1,87мг, 7,56ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/циклогексан від 70:30 до ДХМ/МеОН 95:5 як елюент) з одержанням 517мг 6,8-дифтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 49%) у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,43хв; МС (ES+) m/z: 279.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,80 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,81-7,72 (т, 1H), 3,00-2,90 (т, 2H), 2,65-2,50 (т, 2H), 0,05 (с, 9H).

228(B) 2-(Бут-3-ініл)-6,8-дифторімідазо[1,2-а]піридин

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 38(D), перетворення 6,8-дифтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридину (517мг, 1,86ммоль) дає 363мг 2-(бут-3-ініл)-6,8-дифторімідазо[1,2-а]піридину (вихід: 95%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 2,55хв; МС (ES+) m/z: 207.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,80 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,84-6,70 (т, 1H), 3,00-2,90 (т, 2H), 2,65-2,50 (т, 2H), 1,90 (с, 1H).

228(C) 6,8-Дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-ініл)-імідазо[1,2-а]піридин

До сухої колби вміщують CuI (16,9мг, 0,08ммоль) та TEA (5мл) з наступним додаванням 2-йодпіридину (363мг, 1,77ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (82мг, 0,088ммоль). Після 5хв перемішування одержують суспензію жовтого кольору. До одержаної суспензії додають 2-(бут-3-ініл)-6,8-дифторімідазо[1,2-а]піридин (365мг, 1,77ммоль) і колір

реакційної суміші змінюється на чорний. Після проходження 4 год при кімнатній температурі ТЕА випарюють; сирий продукт розчиняють в ДХМ та фільтрують крізь броунмілерит. Органічну фракцію промивають водним 2н розчином аміаку, розсолом, сушать над магнію сульфатом і розчинник випарюють з одержанням коричневої твердої речовини (588мг). Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ/АсОЕт від 100:0 до 95:5 як елюент) з одержанням 293мг 6,8-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину. Друге очищення на C_{18} здійснюють з використанням H_2O/CH_3CN від 80:20 до 70:30 як елюенту) з одержанням 146мг названої сполуки у вигляді коричневатого порошку, забрудненого PPh_3O . Тверду речовину розчиняють в 0,1н водному HCl (20мл) та водну фракцію двічі промивають ДХМ (3х10мл). Водну фракцію нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату та екстрагують ефіром (3х10мл). Органічну фракцію промивають водою (10мл), розсолом (10мл), та сушать над магнію сульфатом. Випарювання розчинника дає 124мг 6,8-дифтор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (вихід: 25%) у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=130-131^\circ C$).

РХМС (час утримання): 2,67хв; МС (ES+) m/z: 284.

R_f (ДХМ/MeOH 96:4)=0,23.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,50-8,40 (д, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,35-7,25 (д, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 6,86-6,72 (т, 1H), 3,15-3,00 (т, 2H), 2,90-2,80 (т, 2H).

Приклад 229

2-(4-(4-Метилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

229(A) 2-Бром-4-метилтіазол

Розчин натрію нітриту (378мг, 5,47ммоль) у воді (2,25мл) додають до суміші 4-метилтіазол-2-іламіну (500мг, 4,38ммоль), фосфорної кислоти (4,50мл) та азотної кислоти (2,25мл) при $-10^\circ C$. Після перемішування реакційної суміші протягом 45хв при $-10^\circ C$ її виливають у розчин $CuSO_4$ (1,37г, 5,47ммоль) та натрію броміду (1,13г, 10,9ммоль). Далі розчин перемішують протягом 30хв при кімнатній температурі, протягом 3 год при $50^\circ C$ та нейтралізують за допомогою розчину $NaOH$ (2М). Водну фракцію екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, розсолом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш пентан/ефір 95:5) з одержанням 250мг (1,40ммоль, 32%) 2-бром-4-метилтіазолу у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,62хв; МС (ES+) m/z: 179,1.

229(B) 2-(4-(4-Метилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-4-метилтіазолу (100мг, 0,56ммоль) та 2-(бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (96мг, 0,56ммоль, Приклад 109(D)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 40мг (0,15ммоль, 27%) 2-(4-(4-

метилтіазол-2-іл)бут-3-иніл)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=78-80^\circ C$).

РХМС (час утримання): 4,05хв; МС (ES+) m/z: 269,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 7:3)=0,3.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 2,44 (с, 3H), 3,31 (т, J=7,5, 2H), 4,98 (т, J=7,5, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,39 (дд, J=3,3 та 6,3, 2H), 7,87 (дд, J=3,3 та 6,3, 2H).

Приклад 230

(3-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол 230(A) 3-Фтор-2-йодпіридин

До розчину 2-хлор-3-фторпіридину (400мг, 3ммоль) в діоксані (6мл, 0,5М) додають у вигляді однієї порції хлортриметилсилан (652мг, 6ммоль) та натрію йодид (2,20г, 15ммоль). Одержану суміш перемішують при $80^\circ C$, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють з одержанням 660мг 3-фтор-2-йодпіридину (вихід: 98%) у вигляді жовтого масла, яке застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

230(B) (3-Фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

До сухої реакційної пробірки, що містить суспензію міді йодиду (28мг, 0,148ммоль) і триетиламін (8,30мл, 59,20ммоль), додають 3-фтор-2-йодпіридин (660мг, 2,96ммоль) та $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (104мг, 0,148ммоль) в атмосфері азоту. Одержують суспензію жовтого кольору. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв додають розчин 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу (сполука 8(A), 510мг, 3ммоль) в триетиламіні (0,2мл) в атмосфері азоту. Колір реакційної суміші одразу змінюється на чорний. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв та нагрівають до $50^\circ C$, витримуючи при цій температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Триетиламін видаляють при зниженому тиску та сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена колонка 50г, циклогексан/АсОЕт 60:40 як елюент) з наступною хроматографією C_{18} (попередньо заповнена колонка 15г, H_2O/CH_3CN від 80:20 до 40:60 як елюент) з одержанням 120мг 2-(4-(3-фторпіридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу (вихід: 15%) у вигляді білого порошку ($T_{пл}=86-88^\circ C$).

РХМС (час утримання): 4,06хв; МС (ES+) m/z: 267.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 3,35-3,32 (т, 2H), 3,15-3,12 (т, 2H).

Приклад 231

2-(4-(2-Метил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

231(A) Етил 4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилат

До розчину 4-йод-2-метил-1Н-імідазолу (162мг, 0,78ммоль) в ТГФ (2,6мл, 0,3М) що містить ДІЕА (0,33мл, 1,95ммоль) та ДМАП (47мг, 0,039ммоль), охолодженого на льодяній бані при $0^\circ C$, додають розчин етилхлорформіату (211мг, 1,95ммоль) в ТГФ (2мл, 1М). Реакційну суміш нагрівають до $50^\circ C$, витримуючи при цій температурі протягом 48 год, і потім упарюють. Залишок розчиняють в ДХМ та органічну фракцію промивають

насиченим розчином NaCl, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена колонка 10г, суміш ДХМ/МеОН 97:3 як елюент) з одержанням 208мг етил 4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилату (95%) у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 3,69хв; МС (ES+) m/z: 281.

231(B) Етил 4-(4-(бензо[d]оксазол-2-іл)бут-1-иніл)-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилат

У відповідності до загального протоколу для сполучення Соногашіра, описаного у Прикладі 38(E), перетворення етил 4-йод-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилату (686мг, 2,45ммоль) дає 369мг етил 4-(4-(бензо[d]оксазол-2-іл)бут-1-иніл)-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилату (вихід: 46%) у вигляді порошку бежевого кольору. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт 50:50 як елюент).

РХМС (час утримання): 4,18хв; МС (ES+) m/z: 324

R_f (циклогексан/АсОЕт 50:50)=0,35.

231(C) 2-(4-(2-Метил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

2,0н розчин NaOH додають по краплях до розчину етил-4-(4-(бензо[d]оксазол-2-іл)бут-1-иніл)-2-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилату (369мг, 1,14ммоль) в етанолі (5,7мл) і суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Етанол упарюють при зниженому тиску, потім додають воду і водну фракцію екстрагують ДХМ. Повторно об'єднані органічні фракції промивають один раз насиченим розчином NaCl, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 97:3 як елюент) з одержанням 102мг 2-(4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу (вихід: 35%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}$ =152-154°C).

РХМС (час утримання): 2,46хв; МС (ES+). m/z: 252.

R_f (ДХМ/МеОН 95:5)=0,4.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 7,70-7,67 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 3,25-3,22 (т, 2H), 3,03-3,00 (т, 2H), 2,38 (с, 3H).

Приклад 232

5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фторфеніл)пент-4-инамід

232(A) (4-Фтор-феніл)-пент-4-иноіл-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(4-фторфеніл)пент-4-инамідом (400мг, 2,09ммоль, 34(A)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 9.1) з одержанням 505мг (1,73ммоль, 83%) (4-фторфеніл)-пент-4-иноіл-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 4,72хв; МС (ES+) m/z: 192,1.

232(B) [5-(6-Фторметилпіридин-2-іл)-пент-4-иноіл]-(4-фторфеніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)піридину (180мг, 0,95ммоль, Приклад 190(E)) та (4-фторфеніл)-пент-4-иноіл-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру (276мг, 0,95ммоль). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОЕт 4:1) з одержанням 300мг (0,75ммоль, 79%) [5-(6-фторметил-піридин-2-іл)-пент-4-иноіл]-(4-фторфеніл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (час утримання): 4,90хв; МС (ES+) m/z: 301,1.

R_f (циклогексан/АсОЕт 4:1)=0,2.

232(C) 5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фторфеніл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(D), з [5-(6-фторметил-піридин-2-іл)-пент-4-иноіл]-(4-фторфеніл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (300мг, 0,75ммоль). Після обробки сирий залишок промивають діізопропіловим ефіром з одержанням 120мг (0,40ммоль, 53%) 5-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фторфеніл)пент-4-инамід у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}$ =110°C).

РХМС (час утримання): 3,77хв; МС (ES+) m/z: 301,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,68 (т, J=6,9, 2H), 2,88 (т, J=6,9, 2H), 5,46 (д, J=46,8, 2H), 6,95-7,04 (2H), 7,32 (д, J=8,1, 1H), 7,40 (д, J=7,5, 1H), 7,43-7,52 (3H), 7,67-7,74 (м, 1H).

Приклад 233

2-(4-(1,2-Диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазол

До сухої пробірки для обробки мікрохвилями вміщують суспензію CuI (19мг, 0,1ммоль) і триетиламін (3,79мл, 27ммоль). Далі в атмосфері азоту додають 4-бром-1,2-диметил-1Н-імідазол (350мг, 2,0ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70мг, 0,1ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (130мг, 0,4ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом кількох хвилин, в кінці додають 2-(бут-3-иніл)бензо[d]оксазол (сполука 43(A), 340мг, 2,0ммоль) в 0,4мл ДМФА, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують та нагрівають опроміненням мікрохвилями протягом 25хв при 120°C. Після фільтрування для видалення зв'язаного з полімером трифенілфосфіну триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, H_2O і розсоллом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують хроматографією C_{18} (попередньо заповнена 35г C_{18} колонка, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$: від 100:0 до 60:40 як елюент) з одержанням 28мг 2-(4-(1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл)бут-3-иніл)бензо[d]оксазолу (вихід: 5%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}$ =117-119°C).

РХМС (час утримання): 2,53хв; МС (ES+) m/z: 266.

¹H-ЯМР (CDCl₃). δ (проміле) 1,69-1,61 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,28-3,22 (т, 2H), 3,04-2,98 (т, 2H), 2,36 (с, 3H).

Приклад 234

2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он

234(A) Метил-2-(бромметил)бензоат

Розчин метил-2-метилбензоату (250мг, 1,66ммоль), N-бромсукциніміду (NBS) (296мг, 1,66ммоль) та дибензоїлпероксиду (403мг, 1,66ммоль) перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом одного дня. Після очищення флеш-хроматографією одержують 350мг (1,53ммоль, 92%) метил-2-(бромметил)бензоат у вигляді безбарвного масла.

234(B) 2-(4-(Триметилсиліл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он

4-Триметилсиліл)бут-3-ин-1-амін (215мг, 1,52ммоль), метил-2-(бромметил)бензоат (349мг, 1,52ммоль) та Et₃N (0,42мл, 3,04ммоль) вміщують до пробірки для обробки мікрохвилями та нагрівають протягом 10хв при 100°C. Розчинник випарюють та сирий залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, розсоллом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 250мг (0,97ммоль, 64%) 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-ону у вигляді безбарвного масла.

234(C) 2-(Бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-ону (250мг, 0,97ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 3:2) з одержанням 85мг (0,46ммоль, 47%) 2-(бут-3-иніл)ізоіндолін-1-ону у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 3,03хв; МС (ES+) m/z: 186,1.

234(D) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (94мг, 0,46ммоль) та 2-(бут-3-иніл)ізоіндолін-1-ону (85мг, 0,46ммоль). Умови реакції: 14год при кімнатній температурі. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 1:1 до 0:1) з одержанням 45мг (0,17ммоль, 37%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1-ону у вигляді білої твердої речовини (T_{пл}=94-98°C).

РХМС (час утримання): 2,90хв; МС (ES+) m/z: 263,2.

R_f (АсОEt)=0,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃). δ (проміле): 2,83 (т, J=6,6, 2H), 3,89 (т, J=6,6, 2H), 4,60 (д, J=6,6, 2H), 7,14-7,24 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,8, 1H), 7,40-7,55 (3H), 7,56-7,67 (м, 1H), 7,84 (д, J=6,9, 1H), 8,48-8,60 (м, 1H).

Приклад 235

4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл 2-хлорбензоат

235(A) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-ол

До сухої пробірки для обробки мікрохвилями вміщують суспензію CuI (49,5мг, 0,26ммоль) і три-

етиламін (9,85мл, 70,20ммоль). Далі в атмосфері азоту, додають 2-бромпіридин (822мг, 5,2ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (182мг, 0,26ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (350мг, 1,0ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом кількох хвилин, в кінці додають бут-3-ин-1-ол (364мг, 5,20ммоль) в 0,5мл ДМФА і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують та нагрівають опроміненням мікрохвилями протягом 10хв при 120°C. Після фільтрування для видалення зв'язаного з полімером трифенілфосфіну, триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, Н₂O і розсоллом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 50г силікагелю колонка, суміш ДХМ/MeOH 98:2 як елюент) з одержанням 620мг 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (вихід: 81%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 1,76хв; МС (ES+) m/z: 148.

235(B) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл 2-хлорбензоат

До розчину 2-хлорбензойної кислоти (330мг, 2,10ммоль), 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (310мг, 2,1ммоль), в ДХМ (7мл), послідовно додають ЕД-КІ·НCl (600мг, 3,2ммоль) та ДМАП (13мг, 0,105ммоль). Одержану суміш далі перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі, (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 80:20 як елюент) з одержанням 260мг 4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл-2-хлорбензоату (вихід: 43%) у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,30.

РХМС (час утримання): 4,19хв; МС (ES+) m/z: 286.

¹H-ЯМР (CDCl₃). δ (проміле): 8,55 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98-7,95 (д, 1H), 7,67-7,61 (т, 1H), 7,56-7,52 (д, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 4,55-4,52 (т, 2H), 2,95-2,93 (т, 2H).

Приклад 236

4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл 3-хлорбензоат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 235(B), перетворення 3-хлорбензойної кислоти (330мг, 2,10ммоль) дає 350мг 4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл 3-хлорбензоату (вихід: 58%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 80:20 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,30.

РХМС (час утримання): 4,53хв; МС (ES+) m/z: 286.

¹H-ЯМР (CDCl₃). δ (проміле): 8,58-8,55 (д, 1H), 7,91-7,87 (д, 1H), 7,66-7,60 (т, 1H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,35-7,30 (т, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 4,57-4,54 (т, 2H), 2,96-2,93 (т, 2H).

Приклад 237

3-Хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат

237(A) 3-Хлорфеніл-пент-4-иноат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 235(B), реакція між пент-4-иноєвою кислотою

(590мг, 6,0ммоль) та 3-хлорфенолом (771мг, 6,0ммоль) дає 1,19г 3-хлорфеніл-пент-4-иноату (вихід: 95%) у вигляді безбарвного масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 90:10 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 90:10)=0,30.

РХМС (час утримання): 4,68хв; МС (ES+) МН+ не визначали.

237(В) 3-Хлорфеніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат

До сухої пробірки для обробки мікрохвилями вмішують суспензію CuI (26,7мг, 0,14ммоль) та триетиламін (5,30мл, 37,80ммоль). Далі в атмосфері азоту додають 2-йодпіридин (574мг, 2,80ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (98мг, 0,14ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (190мг, 0,56ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом кількох хвилин, в кінці додають 3-хлорфеніл-пент-4-иноат (580мг, 2,80ммоль) в 0,2мл ДМФА, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують та нагрівають опроміненням мікрохвилями протягом 8хв при 120°C. Після фільтрування для видалення зв'язаного з полімером трифенілфосфіну, триетиламін упарюють при зниженому тиску, залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, H_2O і розсолом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 80:20 як елюент) з одержанням 210мг 3-хлорфеніл 5-(піридин-2-іл)пент-4-иноату (вихід: 26%) у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,30.

РХМС (час утримання): 4,33хв; МС (ES+) m/z: 286.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,59-8,56 (д, 1H), 7,66-7,61 (т, 1H), 7,42-7,38 (д, 1H), 7,34-7,17 (м, 4H), 7,06-7,02 (д, 1H), 2,95-2,86 (м, 4H).

Приклад 238

3-Хлорфеніл 5-(3-фторпіридин-2-іл)пент-4-иноат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 237(В), реакція між 3-хлорфеніл-пент-4-иноатом (580мг, 2,80ммоль) та 2-хлор-3-фторпіридином (370мг, 2,80ммоль) дає 111мг 3-хлорфеніл 5-(3-фторпіридин-2-іл)пент-4-иноату (вихід: 13%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 80:20 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,32.

РХМС (час утримання): 4,61хв; МС (ES+) m/z: 304.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,42-8,38 (м, 1H), 7,45-7,40 (т, 1H), 7,34-7,17 (м, 4H), 7,07-7,03 (м, 1H), 2,95 (с, 4H).

Приклад 239

2-Хлорфеніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат

239(А) 2-Хлорфенілпент-4-иноат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 235(В), реакція між пент-4-иноєвою кислотою (590мг, 6,0ммоль) та 2-хлорфенолом (771мг,

6,0ммоль) дає 1,09г 2-хлорфеніл-пент-4-иноату (вихід: 87%) у вигляді безбарвного масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 90:10 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 90:10)=0,30.

РХМС (час утримання): 4,41хв; МС (ES+) по МН+ здійснюють визначення.

239(В) 2-Хлорфеніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 237(В), реакція між 2-хлорфеніл-пент-4-иноатом (420мг, 2,00ммоль) та 2-йодпіридином (410мг, 2,00ммоль) дає 208мг 2-хлорфеніл-5-(3-фторпіридин-2-іл)пент-4-иноату (вихід: 36%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt від 90:10 до 80:20 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОEt 80:20)=0,32.

РХМС (час утримання): 4,21хв; МС (ES+) m/z: 286.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (проміле): 8,59-8,55 (д, 1H), 7,66-7,61 (т, 1H), 7,47-7,43 (д, 1H), 7,42-7,38 (д, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 3H), 3,03-2,98 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H).

Приклад 240

2-Хлорфеніл 5-(2-метилтіазол-4-іл)пент-4-иноат

240(А) 4-Бром-2-метилтіазол

До розчину 2,4-дибромтіазолу (1,00г, 4,10ммоль) в безводному Et_2O (14мл) по краплях додають при -78°C 2,1мл 2,5М розчину $n-BuLi$ в гексані (5,30ммоль). Суміш перемішують протягом 2год при -78°C. Далі по краплях додають розчин метилтрифторметансульфонату (673мг, 4,10ммоль) в ТГФ (2мл) при -78°C та одержану суміш перемішують 30хв при -78°C. Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані до -10°C та гасять водою. Дві фракції відокремлюють; водну фракцію екстрагують етиловим ефіром. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють при середньому тиску 700мбар, на бані з температурою 35°C, оскільки бромтіазол є дуже летким. Продукт очищують флеш-хроматографією (на силікагелі 40-60, наповнена 70г, суміш пентан/ Et_2O 95:5 як елюент) з одержанням 420мг 4-бром-2-метилтіазолу (вихід: 57%) у вигляді безбарвного масла.

R_f (пентан/ Et_2O : 95:5) - 0,32л.

РХМС (час утримання): 3,29хв; МС (ES+) m/z: 179.

240(В) 4-Йод-2-метилтіазол

До розчину 4-бром-2-метилтіазолу (418мг, 2,35ммоль) в безводному Et_2O (3мл) по краплях додають при -78°C 0,14мл 2,5М розчину $n-BuLi$ в гексані (2,80ммоль). Суміш перемішують протягом 1год при -78°C. Далі по краплях додають розчин диодетану (1,30г, 4,70ммоль) в 0,4мл Et_2O при -78°C та одержану суміш перемішують протягом 30хв при -78°C. Далі реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 2год. Реакційну суміш, охолоджену на льодяній бані з температурою -10°C, гасять водою. Дві фракції

відокремлюють і водну фракцію екстрагують Et₂O. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють при середньому тиску. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 10г силікагелю колонка, пентан/Et₂O: 95:5 як елюент) з одержанням 240мг 4-йод-2-метилтіазолу (вихід: 45%) у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 3,49хв; МС (ES+) m/z: 225.

240(C) 2-Хлорфеніл-5-(2-метилтіазол-4-іл)пент-4-иноат

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 237(В), реакція між 2-хлорфеніл-пент-4-иноатом (сполука 160(А), 290мг, 1,40ммоль) та 4-йод-2-метилтіазолом (315мг, 1,40ммоль) дає 145мг 2-хлорфеніл 5-(2-метилтіазол-4-іл)пент-4-иноату (вихід: 34%) у вигляді жовтого масла. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт від 90:10 до 80:20 як елюент).

R_f (циклогексан/АсОЕт 80:20)=0,32.

РХМС (час утримання): 4,61хв; МС (ES+) m/z: 306.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,47-7,43 (м, 1Н), 7,32-7,26 (м, 1Н), 7,23-7,15 (м, 3Н), 3,00-2,95 (м, 2Н), 2,92-2,87 (м, 2Н).

Приклад 241

2-(4-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 190(Ф), з 2-бром-6-(фторметил)піридину (266мг, 1,40ммоль) та 2-(бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу (сполука 35(А), 260мг, 1,40ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОЕт з 100:0 до 80:20 як елюент) з одержанням 160мг 2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензо[d]тіазолу (вихід: 38%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=74-76°C).

РХМС (час утримання): 4,38хв; МС (ES+) m/z: 297.

R_f (циклогексан/АсОЕт 80:20)=0,30.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,03-7,99 (д, 1Н), 7,89-7,85 (д, 1Н), 7,73-7,67 (т, 1Н), 7,51-7,45 (т, 1Н), 7,42-7,32 (м, 3Н), 5,52-5,43 (д, 2Н), 3,49-3,44 (т, 2Н), 3,09-3,04 (т, 2Н).

Приклад 242

2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

242(А) 5-(Піридин-2-іл)пент-4-ин-1-ол

До сухої пробірки для обробки мікрохвилями вміщують суспензію CuI (57мг, 0,30ммоль) і триетиламін (10,10мл, 72ммоль). Далі в атмосфері азоту, додають 2-бромпіридин (948мг, 6,0ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (211мг, 0,30ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (310мг, 1,20ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв, в кінці додають пент-4-ин-1-ол (500мг, 6,0ммоль) в ДМФА (8,60мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують та нагрівають з використанням мікрохвиль 20хв при 120°C. Триетиламін упарюють при зниженому тиску; залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію

промивають NaHCO₃, H₂O та насиченим розсоллом. Органічну фракцію сушать над NaSO₄, фільтрують та упарюють. Очищують флеш-хроматографією (наповнювач 50г кремнезему 40-60, ДХМ/АсОЕт від 100:0 до 50/50 як елюент) з одержанням 702мг 5-(піридин-2-іл)пент-4-ин-1-олу (вихід: 72%) у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 1,94хв; МС (ES+) m/z: 162.

R_f (ДХМ/АсОЕт 50:50)=0,30.

242(В) 2-(5-Бромпент-1-иніл)піридин

Бром (3,45г, 21,4ммоль) додають до розчину трифенілфосфіну (8,30г, 30,7ммоль) в ДХМ (40мл) охолоджують до -5°C. Колбу захищають від світла та після проходження 5хв утворюється білий осад. Розчин 5-(піридин-2-іл)пент-4-ин-1-олу (3г, 18,6ммоль) в ДХМ (10мл) додають з такою швидкістю, щоб підвищити температуру реакційної суміші до 5°C в кінці додавання. Реакційний розчин охолоджують до -10°C та перемішують протягом 5год. Колір суміші стає темно-зеленим. РХМС показує, що реакція не завершена. Оскільки осад не утворюється, 3/4 розчинника видаляють при зниженому тиску і суміш охолоджують до -10°C; якщо осад не утворюється, суміш упарюють для видалення 3/4 розчинника і потім охолоджують протягом ночі в холодильнику. Якщо осад не утворюється; реакційну суміш переносять в насичений розчин NaHCO₃ та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99,5:0,5) з одержанням 1,20г 2-(5-бромрегiN-иніл)піридину, забрудненого трифенілфосфіном. Сполуку застосовують на наступній стадії без додаткового очищення.

242(С) 2-(5-(Піридин-2-іл)пент-4-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

2-(5-Бромпент-1-иніл)піридин (118мг, 0,525ммоль), ізоіндолін-1,3-діон (74мг, 0,5ммоль) та калію карбонат (140мг, 1ммоль) розчиняють в ацетоні (1мл). Одержану суміш нагрівають за допомогою мікрохвиль до 150°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Реакцію гасять водою, після чого ацетон випарюють при зниженому тиску. Водну фракцію екстрагують ДХМ та органічну фракцію промивають один раз насиченим розсоллом, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищення флеш-хроматографією (наповнювач 15г кремнезему 40-60, циклогексан/АсОЕт 50:50 з одержанням 30мг 2-(5-(піридин-2-іл)пент-4-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (вихід: 20%) у вигляді порошку бежевого кольору (T_{пл}=127-129°C).

РХМС (час утримання): 3,46хв; МС (ES+) m/z: 291.

R_f (циклогексан/АсОЕт 50:50)=0,35

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,54-8,49 (д, 1Н), 7,86-7,83 (м, 2Н), 1,12-1,61 (м, 2Н), 7,62-7,56 (т, 1Н), 7,33-7,29 (д, 1Н), 7,19-7,14 (м, 1Н), 3,90-3,84 (т, 2Н), 2,57-2,52 (т, 2Н), 2,10-2,02 (м, 2Н).

Приклад 243

2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)фталазин-1(2Н)-он

243(А) 6-(Піридин-2-іл)гекс-5-ин-1-ол

До сухої пробірки для обробки мікрохвилями вміщують суспензію CuI (76мг, 0,4ммоль) і триетиламін (14,60мл, 104ммоль). Далі в атмосфері азоту додають 2-бромпіридин (1,26г, 8,00ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (281мг, 0,40ммоль) та зв'язаний з полімером трифенілфосфін (530мг, 1,60ммоль). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв, в кінці додають гекс-5-ин-1-ол (790мг, 8,0ммоль) в 11,5мл ДМФА і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують та нагрівають опроміненням мікрохвилями протягом 20хв при 120°C. Після фільтрації для видалення зв'язаного з полімером трифенілфосфіну триетиламін упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в ДХМ. Органічну фракцію промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату, Н₂О та насиченим розсоллом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 50г силікагелю колонка, ДХМ/АсОEt від 100:0 до 50:50 як елюент) з одержанням 1,32г 6-(піридин-2-іл)гекс-5-ин-1-олу (вихід: 94%) у вигляді безбарвного масла.

R_f (ДХМ/АсОEt 50:50)=0,30.

РХМС (час утримання): 2,09хв; МС (ES+) m/z: 176.

243(В) 2-(6-Бромгекс-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 242(А), з 6-(піридин-2-іл)гекс-5-ин-1-олу (1,30г, 7,50ммоль) з одержанням 138мг 2-(6-бромгекс-1-иніл)піридину (вихід: 8%) у вигляді безбарвного масла. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 70г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 50:50 як елюент).

РХМС (час утримання): 3,94хв; МС (ES+) m/z: 239.

R_f (циклогексан/АсОEt 50:50)=0,40.

243(С) 2-(6-(Піридин-2-іл)гекс-5-иніл)фалазин-1(2Н)-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 242(В), з 2-(6-бромгекс-1-иніл)піридину (138мг, 0,578ммоль) та фалазин-1(2Н)-ону (80мг, 0,55ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, суміш ДХМ/МеОН 98:2 як елюент) з одержанням 35мг 2-(6-(піридин-2-іл)гекс-5-иніл)фалазин-1(2Н)-ону (вихід: 21%) у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,48хв; МС (ES+) m/z: 304.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,30.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 8,55-8,52 (д, 1Н), 8,47-8,42 (д, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,84-7,75 (м, 2Н), 7,72-7,68 (д, 1Н), 7,63-7,58 (т, 1Н), 7,39-7,35 (д, 1Н), 7,20-7,15 (м, 1Н), 4,32-4,29 (т, 2Н), 2,54-2,51 (т, 2Н), 2,07-2,04 (м, 2Н), 1,75-1,72 (м, 2Н).

Приклад 244

N-(4-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
244(А) N-(4-Хлорфеніл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 12(А), перетворення 4-хлорбензоламіну (650мг, 5,10ммоль) дає 820мг N-(4-

хлорфеніл)пент-4-инамиду (вихід: 77%) у вигляді твердої речовини коричневатого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент).

R_f (100 %ДХМ)=0,35.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 7,60 (с, 1Н), 7,40-6,90 (м, 4Н), 2,60-2,40 (м, 4Н), 1,95 (с, 1Н).

244(В) трет-Бутил-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(В), з N-(4-хлорфеніл)пент-4-инамиду (820мг, 3,95ммоль) та (ВOC)₂О (1,03г, 4,74ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент) з одержанням 1,13г трет-бутил-4-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамату у вигляді безбарвного масла (вихід: 94%).

R_f (100% ДХМ)=0,63.

РХМС (час утримання): 4,90хв; МС (ES+) m/z: МН+ -Вос: 208.

244(С) трет-Бутил 4-хлорфеніл-5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамат

До розчину CuI (7,7мг, 0,041ммоль) в триетиламіні (2,28мл) додають 2-бромпіридин (129мг, 0,82ммоль) та (PPh₃)₂PdCl₂ (28,7мг, 0,041ммоль). Реакційну суміш охолоджують до 0°C та додають трет-бутил 4-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамат (250мг 0 82ммоль). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури і потім кип'ятити із зворотним холодильником протягом 3год при 70°C. Триетиламін випарюють додають воду та водну фракцію двічі екстрагують ДХМ. The органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, циклогексан/АсОEt 70:30 як елюент) з одержанням 172мг (вихід: 55%) трет-бутил 4-хлорфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамату у вигляді жовтого масла.

R_f (циклогексан/АсОEt 70 30)=0,18.

РХМС (час утримання) 4,83хв, МС (ES+) m/z 385.

244(Д) N-(4-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу описаного у Прикладі 34(Д), перетворення трет-бутил 4-хлорфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамату (172мг, 0,45ммоль) дає 67мг N-(4-хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамиду (вихід: 53%) у вигляді білого порошку (T_{пл}=110-111°C). Сирий продукт розтирають двічі з сумішшю пентан/ізопропіловий ефір 50:50 з одержанням цільової сполуки у вигляді білого порошку.

РХМС (час утримання) 3,63хв, МС (ES+) m/z 285.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле) 8,55 (с, 1Н), 7,70-7,50 (м, 3Н), 7,40-7,20 (т, 2Н) 7,18-7,05 (м, 2Н), 7,00-6,90 (м, 1Н), 2,85-2,75 (т, 2Н), 2,68-2,58 (т, 2Н).

Приклад 245

N-(3-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід
245(А) N-(3-Хлорфеніл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 12(A), перетворення 3-хлорбензоламіну (650мг, 5,10ммоль) дає 630мг N-(3-хлорфеніл)пент-4-инаміду (вихід: 59%) у вигляді твердої речовини коричневатого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент).

R_f (100% ДХМ)=0,26.

245(B) трет-Бутил 3-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(3-хлорфеніл)пент-4-инаміду (630мг, 3,03ммоль) та $(\text{BOC})_2\text{O}$ (795мг, 3,64ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка 100% ДХМ як елюент) з одержанням 824мг трет-бутил-3-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамату у вигляді безбарвного масла (вихід: 88%).

РХМС (час утримання): 4,93хв; МС (ES+) m/z: MH+ -Вос: 208.

R_f (100 %ДХМ)=0,57.

245(C) трет-Бутил 3-хлорфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 244(C), з трет-бутил-3-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамату (250мг, 0,82ммоль) та 2-бромпіридину (129мг, 0,82ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка циклогексан/АсОEt 70:30 як елюент) з одержанням 226мг трет-бутил-3-хлорфеніл(пент-4-иноіл)карбамату у вигляді коричневого масла (вихід: 72%).

РХМС (час утримання): 4,87хв; МС (ES+) m/z: 385.

R_f (циклогексан/АсОEt: 70:30)=0,18.

245(D) N-(3-Хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 34(D), перетворення трет-бутил 3-хлорфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамату (226мг, 0,58ммоль) дає 140мг N-(3-хлорфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду (вихід: 84%) у вигляді порошку бежевого кольору ($T_{пл}$ =167,8-168,8°C). Сирий продукт двічі розтирають з сумішшю пентан/ізопропіловий ефір 50:50 з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку бежевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,58хв; МС (ES+) m/z: 285.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,50 (д, 1H), 7,70-7,10 (м, 8H), 2,85-2,72 (т, 2H), 2,65-2,55 (т, 2H).

Приклад 246

N-(2,4-Дифторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

246(A) N-(2,4-Дифторфеніл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 12(A), перетворення 2,4-дифторбензоламіну (658мг, 5,10ммоль) дає 630мг N-(2,4-дифторфеніл)пент-4-инаміду (вихід: 59%) у вигляді твердої речовини коричневатого кольору. Очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, ДХМ 100% як елюент).

R_f (100% ДХМ)=0,35

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,30-8,10 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,90-6,70 (м, 2H), 2,50 (с, 4H), 1,98 (с, 1H).

246(B) трет-Бутил 2,4-дифторфеніл(пент-4-иноіл)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(B), з N-(2,4-дифторфеніл)пент-4-инаміду (630мг, 3,01ммоль) та $(\text{BOC})_2\text{O}$ (789мг, 3,61ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка, 100% ДХМ як елюент) з одержанням 924мг трет-бутил 2,4-дифторфеніл(пент-4-иноіл)карбамату у вигляді безбарвного масла (вихід: 99%).

РХМС (час утримання): 4,82хв; МС (ES+) m/z: MH+ -Вос: 210.

R_f (100% ДХМ)=0,63.

246(C) трет-Бутил 2,4-дифторфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 244(C), з трет-бутил 2,4-дифторфеніл(пент-4-иноіл)карбамату (250мг, 0,82ммоль) та 2-бромпіридину (129мг, 0,82ммоль). Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (попередньо заповнена 25г силікагелю колонка циклогексан/АсОEt 70:30 як елюент), з одержанням 193мг трет-бутил-2,4-дифторфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамату у вигляді коричневого масла (вихід: 61%).

РХМС (час утримання): 4,72хв; МС (ES+) m/z: 387.

R_f (циклогексан/АсОEt: 70:30)=0,18.

246(D) N-(2,4-Дифторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инамід

У відповідності до протоколу, описаного у Прикладі 34(D), перетворення трет-бутил-2,4-дифторфеніл(5-(піридин-2-іл)пент-4-иноіл)карбамату (193мг, 0,50ммоль) дає 123мг N-(2,4-дифторфеніл)-5-(піридин-2-іл)пент-4-инаміду (вихід: 86%) порошок бежевого кольору ($T_{пл}$ =132-133,2°C). Сирий продукт розтирають двічі з сумішшю пентан/ізопропіловий ефір 50:50 з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку бежевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,20хв; МС (ES+) m/z: 287.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 8,50 (д, 1H), 8,30-8,10 (м, 1H), 7,70-7,10 (м, 4H), 6,90-6,70 (м, 2H), 2,90-2,80 (т, 2H), 2,70-2,60 (т, 2H).

Приклад 247

2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 184, з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (39мг, 0,22ммоль, Приклад 189(D)) та 2-хлорбензоїлхлориду (50мг, 0,28ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 13,5мг (43мкмоль, 19%) 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензаміду у вигляді безбарвного масла.

РХМС (час утримання): 3,52хв; МС (ES+) m/z: 317,1, 319,1.

Приклад 248

2-Хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 184, з 4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (39мг, 0,22ммоль, Приклад 189(D)) та 2-хлорбензолсульфонілхлориду (60мг, 0,28ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 14,4мг (41ммоль, 19%) 2-хлор-N-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід у вигляді масла оранжевого кольору.

РХМС (час утримання): 3,92хв; МС (ES+) m/z: 353,1, 355,1.

Приклад 249

2-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазолу (150мг, 0,70ммоль, Приклад 254(B)) та 2-бромпіридину (122мг, 0,77ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 84мг (0,29ммоль, 41%) 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{пл}=83,5-84,5^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,07хв; МС (ES+) m/z: 293,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,16 (т, J=7,2, 2Н), 4,71 (т, J=7,2, 2Н), 7,08-7,16 (2Н), 7,21 (ддд, J=1,2, 4,8 та 7,8, 1Н), 7,35 (д, J=7,8, 1Н), 7,58-7,65 (м, 1Н), 7,73-7,78 (2Н), 7,81 (с, 1Н), 8,55 (д, J=4,5, 1Н).

Приклад 250

2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазолу (150мг, 0,70ммоль, Приклад 254(B)) та 2-бром-6-(фторметил)піридину (146мг, 0,77ммоль. Приклад 190(E)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99,5:0,5 до 99:1) з одержанням 101мг (0,31ммоль, 45%) 2-(фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору ($T_{пл}=84-86^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 4,44хв; МС (ES+) m/z: 325,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (проміле): 3,16 (т, J=7,5, 2Н), 4,71 (т, J=7,5, 2Н), 5,36-5,54 (м, 2Н), 7,08-7,16 (2Н), 7,31 (д, J=7,8, 1Н), 7,40 (д, J=7,8, 1Н), 7,66-7,72 (м, 1Н), 7,73-7,79 (2Н), 7,81 (с, 1Н).

Приклад 251

2-Хлор-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід

251(A) 2-(4-(Піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діон

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-йодпіридину (453мг, 2,21ммоль) та 2-(бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (400мг, 2,01ммоль, Приклад 189(B)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 70:30) з одержанням 250мг (0,90ммоль 45%) 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону.

РХМС (час утримання): 3,43мм; МС (ES+) m/z: 277,1.

251(B) 4-(Піридин-2-іл)бут-3-ин-1-амін

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 189(D), з 2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)ізоіндолін-1,3-діону (250мг, 0,90ммоль) з одержанням 32мг (0,22ммоль, 24%) 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну у вигляді білої твердої речовини.

251(C) 2-Хлор-1N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 184, з 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-аміну (16мг, 0,11ммоль) та 2-хлорбензол-1-сульфонілхлориду (30мг, 0,14ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 7:3) з одержанням 11,2мг (35ммоль, 32%) 2-хлор-N-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)бензолсульфонамід у вигляді коричневого масла. РХМС (час утримання): 3,48хв; МС (ES+) m/z: 321,1, 323,1.

Приклад 252

5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инамід

252(A) [5-(6-Фторметил-піридин-2-іл)-пент-4-иноіл-1-(4-фтор-2-метил-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-бром-6-(фторметил)піридину (150мг, 0,79ммоль, Приклад 190(E)) та (4-фтор-2-метил-феніл)-пент-4-иноіл-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (241мг, 0,79ммоль, 188(B)). Тривалість реакції: 3год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 260мг (0,63ммоль, 79%) [5-(6-фторметил-піридин-2-іл)-пент-4-иноіл-1-(4-фтор-2-метил-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,2.

252(B) 5-(6-(Фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инамід

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 34(D), з [5-(6-фторметил-піридин-2-іл)-пент-4-иноіл-1-(4-фтор-2-метил-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (260мг, 0,63ммоль). Після обробки сирий залишок промивають діізопропіловим ефіром з одержанням 190мг (0,60ммоль, 97%) 5-(6-(фторметил)піридин-2-іл)-N-(4-фтор-2-метил-феніл)пент-4-инамід у вигляді білого порошку ($T_{пл}=122-125^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,08хв; МС (ES+) m/z: 315,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,23 (с, 3H), 2,72 (т, J=7,5, 2H), 2,90 (т, J=7,5, 2H), 5,36-5,54 (м, 2H), 6,84-6,94 (2H), 7,32 (д, J=7,5, 1 H), 7,40 (д, J=7,5, 1H), 7,60-7,79 (2H).

Приклад 253

5-(4-Фтор-феніл)-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-он

253(A) 5-Бром-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(піридин-2-іл)бут-3-ин-1-олу (700мг, 4,76ммоль, Приклад 3(A)) та 5-бром-1H-піридин-2-ону (870мг, 5,00ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 334мг (1,10ммоль, 23%) 5-бром-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-ону.

253(B) 5-(4-Фтор-феніл)-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-он

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 83, з 5-бром-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-ону (50мг, 0,16ммоль) та 4-фторфенілборної кислоти (35мг, 0,25ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 9:1) з одержанням 18мг (57 мкмоль, 34%) 5-(4-фторфеніл)-1-(4-піридин-2-іл-бут-3-иніл)-1H-піридин-2-ону.

РХМС (час утримання): 4,66хв; МС (ES+) m/z: 319,2.

Приклад 254

2-(Фторметил)-6-(4-(4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

254(A) 4-(4-Фторфеніл)-2H-1,2,3-триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 179(A), з (E)-1-фтор-4-(2-нітровініл)бензолу (2,00г, 12,0ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 1,08г (6,62ммоль, 55%) 4-(4-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,1.

254(B) 1-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол та 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(4-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазолу (1,08г, 6,62ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (циклогексан/АсОEt від 95:5 до 80:20) з одержанням 200мг (0,92ммоль, 14%) 1-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору та 300мг (1,40ммоль, 21%) 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

1-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 3,57хв; МС (ES+) m/z: 216,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,1.

2-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 4,20хв; МС (ES+) m/z: 216,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,5.

254(C) 2-(Фторметил)-4-(4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 1-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазолу (100мг, 0,47ммоль) та 2-бром-6-(фторметил)піридину (97мг, 0,51ммоль, Приклад 190(E)). Тривалість реакції: 2год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98,5:1,5) з одержанням 32мг (0,10ммоль, 21%) 2-(фторметил)-6-(4-(4-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору (T_{пл}=100-103°C).

РХМС (час утримання): 3,90хв; МС (ES+) m/z: 325,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,10 (т, J=6,6, 2H), 4,67 (т, J=6,6, 2H), 5,37-5,55 (м, 2H), 7,08-7,15 (2H), 7,30 (д, J=8,1, 1H), 7,42 (д, J=8,1, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,77-7,83 (2H), 7,93 (с, 1H).

Приклад 255

8-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

255(A) 8-Хлор-2-(4-(триметилсилілбут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 223(D), з 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (4,96г, 20,1ммоль, Приклад 223(C)) та 3-хлорпіридин-2-амін (1,29г, 10,0ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 2,00г (7,22ммоль, 72%) 8-хлор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 0,14 (с, 12H), 2,66 (т, J=6,9, 2H), 3,06 (т, J=7,2, 2H), 6,69 (т, J=7,2, 1H), 7,21 (д, J=7,5, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,99 (д, J=6,6, 1H).

255(B) 2-(Бут-3-иніл)-8-хлор-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(B), з 8-хлор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину (2,00г, 7,22ммоль). Сирий залишок переносять в Et₂O, фільтрують та упарюють з одержанням 1,09мг (5,31ммоль, 74%) 2-(бут-3-иніл)-8-хлор-імідазо[1,2-а]піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 1,97 (т, J=2,7, 1H), 2,66 (т, J=7,2, 2H), 3,07 (т, J=6,9, 2H), 6,69 (т, J=6,9, 1H), 7,21 (д, J=7,2, 1H), 7,54(с, 1 H), 8,0 (д, J=6,9, 1H).

255(C) 8-Хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-8-хлор-імідазо[1,2-а]піридину (500мг, 2,44ммоль) та 2-бромпіридину (405мг, 2,57ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 293мг (1,04ммоль, 43%) 8-хлор-2-(4-(піридин-2-іл)бут-3-иніл)H-імідазо[1,2-

а)піридину у вигляді білої твердої речовини ($T_{пл}=106-107^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 2,22хв; МС (ES+) m/z: 282,1, 284,0.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,92 (т, J=7,2, 2H), 3,18 (т, J=7,2, 2H), 6,65-6,71 (м, 1H), 7,15-7,24 (2H), 7,35 (д, J=7,8, 1H), 7,57-7,63 (2H), 8,01 (д, J=7,2, 1H), 8,52-8,56 (м, 1H).

Приклад 256

8-Хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-8-хлор-імідазо[1,2-а]піридину (500мг, 2,44ммоль, Приклад 255(B)) та 2-бром-6-(фторметил)піридину (487мг, 2,57ммоль, Приклад 190(E)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 420мг (1,34ммоль, 55%) 8-хлор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)-імідазо[1,2-а]піридину у вигляді слабо-жовтої твердої речовини ($T_{пл}=73-74,5^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 2,57хв; МС (ES+) m/z: 314,1, 316,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,92 (т, J=7,2, 2H), 3,18 (т, J=7,2, 2H), 5,36-5,55 (м, 2H), 6,66-6,73 (м, 1H), 7,22 (дд, J=0,9 та 7,8, 1H), 7,32 (д, J=8,1, 1H), 7,37 (д, J=7,8, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 1H), 8,00 (дд, J=0,9 та 6,6, 1H).

Приклад 257

2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

257(A) 4-(4-Фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 179(A), з (E)-1-фтор-4-(2-нітропроп-1-еніл)бензолу (1,01г, 5,60ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 407мг (2,30ммоль, 41%) 4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазолу у вигляді твердої речовини слабо жовтого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,05.

257(B) 2-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол та 1-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-12H-1,2,3-триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазолу (407мг, 2,30ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt від 95:5 до 80:20) з одержанням 265мг (1,16ммоль, 51%) 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазолу у вигляді безбарвного масла та 87мг (0,38ммоль, 17%) 1-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазолу у вигляді білої твердої речовини.

2-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 4,32хв; МС (ES+) m/z: 230,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,4.

1-(Бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 3,63хв; МС (ES+) m/z: 230,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,1.

257(C) 2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазолу (265мг, 1,16ммоль) та 2-бромпіридину (201мг, 1,27ммоль). Тривалість реакції 2год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 306мг (1,00ммоль, 86%) 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,19хв; МС (ES+) m/z: 307,1.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,46 (с, 3H), 3,12 (т, J=7,2, 2H), 4,63 (т, J=7,2, 2H), 7,08-7,16 (2H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,36 (дд, J=0,9 та 7,5, 1H), 7,58-7,67 (3H), 8,52-8,56 (м, 1H).

Приклад 258

2-(4-(4-(4-Фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 1-(бут-3-иніл)-4-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазолу (87мг, 0,38ммоль, Приклад 257(B)) та 2-бромпіридину (66мг, 0,42ммоль). Тривалість реакції 2год. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/MeOH 99:1) з одержанням 68мг (0,22ммоль, 58%) 2-(4-(4-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді білого порошку ($T_{пл}=130-131^{\circ}\text{C}$).

РХМС (час утримання): 3,56хв; МС (ES+) m/z: 307.

R_f (ДХМ/MeOH 98:2)=0,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (проміле): 2,53 (с, 3H), 3,11 (т, J=7,2, 2H), 4,57 (т, J=7,2, 2H), 7,09-7,17 (2H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,8, 1H), 7,59-7,70 (3H), 8,55 (д, J=4,5, 1H).

Приклад 259

2-(4-(4-(2-Хлорфеніл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

259(A) 4-(2-Хлорфеніл)-2H-1,2,3-триазол

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 179(A), з (E)-1-хлор-2-(2-нітровініл)бензолу (2,06г, 11,2ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt 4:1) з одержанням 1,05г (5,85ммоль, 52%) 4-(2-хлорфеніл)-2H-1,2,3-триазолу у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,1.

259(B) 2-(Бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-2H-1,2,3-триазол та 1-(бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол

Названі в заголовку сполуки одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 109(D), з 4-(2-хлорфеніл)-2H-1,2,3-триазолу (1,05г, 5,85ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш циклогексан/АсОEt від 95:5 до 80:20) з одержанням 660мг

325

(2,85ммоль, 50%) 2-(бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазолу у вигляді жовтого масла та 400мг (1,73ммоль, 30%) 1-(бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазолу у вигляді жовтого масла.

2-(Бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 4,47хв; МС (ES+) m/z: 232,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,4.

1-(Бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазол:

РХМС (час утримання): 3,86хв; МС (ES+) m/z: 232,1.

R_f (циклогексан/АсОEt 4:1)=0,2.

259(С) 2-(4-(4-(2-Хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазолу (200мг, 0,86ммоль) та 2-бромпіридину (150мг, 0,95ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 98,5:1,5) з одержанням 120мг (0,39ммоль, 45%) 2-(4-(4-(2-хлорфеніл)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді коричневого масла.

РХМС (час утримання): 4,34хв; МС (ES+) m/z: 309,1, 311,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2) - 0,3.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,18 (т, J=7,5, 2Н), 4,75 (т, J=7,5, 2Н), 7,21 (ддд, J=1,2, 4,8 та 7,5, 1Н), 7,28-7,39 (3Н), 7,45-7,48 (м, 1Н), 7,58-7,65 (м, 1Н), 7,85-7,88 (м, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,55 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 260

2-(4-(4-(2-Хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 1-(бут-3-иніл)-4-(2-хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазолу (200мг, 0,86ммоль, Приклад 259(В)) та 2-бромпіридину (150мг, 0,95ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням 93,4мг (0,30ммоль, 35%) 2-(4-(4-(2-хлорфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)бут-1-иніл)піридину у вигляді жовтого масла.

РХМС (час утримання): 3,74хв; МС (ES+) m/z: 309,1, 311,1.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,2.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 3,12 (т, J=6,6, 2Н), 4,70 (т, J=6,6, 2Н), 7,20-7,25 (м, 1Н), 7,26-7,29 (м, 1Н), 7,34-7,44 (3Н), 7,59-7,66 (м, 1Н), 8,24 (дд, J=1,8 та 7,5, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,56 (д, J=4,8, 1Н).

Приклад 261

6,8-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридин

261(А) 6,8-Дифтор-2-(4-(6-триметилсиліл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 223(Д), з 1-бром-6-(триметилсиліл)гекс-5-ин-2-ону (2,0г, 8,1ммоль, Приклад 223(С)) та 3,5-дифторпіридин-2-аміну (0,56г, 4,30ммоль). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (від 100% ДХМ до ДХМ/МеОН 99:1) з одержанням

87856

200мг (2,02ммоль, 18%) 6,8-дифтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридину у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

261(В) 2-(Бут-3-иніл)-6,8-дифторН-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 108(В), з 6,8-дифтор-2-(4-(триметилсиліл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридину (200мг, 2,02ммоль). Сирий залишок переносять в ефіром, фільтрують та упарюють з одержанням 150мг (0,73ммоль, 100%) 2-(бут-3-иніл)-6,8-дифторН-імідазо[1,2-а]піридину у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

261(С) 6,8-Дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридин

Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до загального способу, описаного в Прикладі 1, з 2-(бут-3-иніл)-6,8-дифторН-імідазо[1,2-а]піридину (150мг, 0,73ммоль) та 2-бром-6-(фторметил)піридину (200мг, 1,05ммоль, Приклад 190(Е)). Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (суміш ДХМ/МеОН від 99:1 до 98:2) з одержанням 110мг (0,35ммоль, 48%) 6,8-дифтор-2-(4-(6-(фторметил)піридин-2-іл)бут-3-иніл)Н-імідазо[1,2-а]піридину у вигляді твердої речовини жовтого кольору (М.Р.=113-114°C).

РХМС (Tr): 3,28хв; МС (ES+) m/z: 316,2.

R_f (ДХМ/МеОН 98:2)=0,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (проміле): 2,92 (т, J=7,2, 2Н), 3,14 (т, J=7,8, 2Н), 5,46 (д, J=46,8, 2Н), 6,83-6,89 (м, 1Н), 7,31 (д, J=7,8, 1Н), 7,38 (д, J=7,5, 1Н), 7,58 (д, J=3,0, 1Н), 7,70 (т, J=7,5, 1Н), 7,89 (м, 1Н).

Приклади препаратів

Типові приклади рецептур для препаратів за винаходом є наступними:

1) Таблетки

Сполука за Прикладом 256	5-50мг
Дикальцію фосфат	20мг
Лактоза	30мг
Тальк	10мг
Магнію стеарат	5мг
Крохмаль картопляний	до 200мг

В даному прикладі сполука за Прикладом 256 може бути замінена на таку ж кількість сполуки за будь-яким з описаних прикладів 1-261.

2) Суспензія

Водну суспензію виготовляють для перорального введення таким чином, що кожен мілілітр містить від 1 до 5мг сполуки з описаного прикладу, 50мг натрію карбоксиметилцелюлози, 1мг натрію бензоату, 500мг сорбіту та воду до 1мл.

3) Препарат для ін'єкцій

Композицію для парентерального введення готують шляхом змішування 1,5% по масі активного інгредієнта за винаходом з 10% (об.) суміші пропіленгліколю та води.

4) Мазь

Сполука за прикладом 256	5-1000мг
Стеариловий спирт	3г
Ланолін	5г
Вазелін білий	15г
Вода	до 100г

326

327

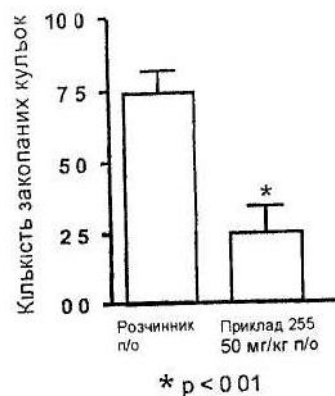
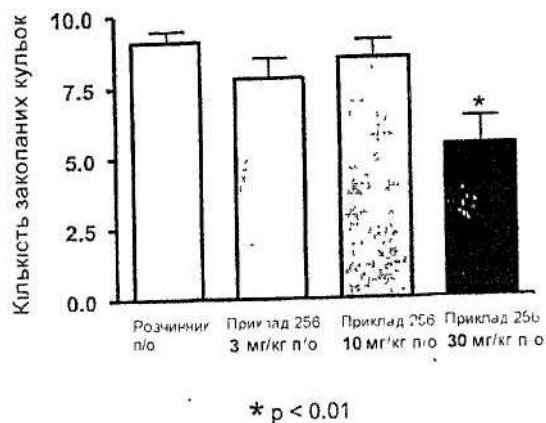
В даному прикладі сполука за Прикладом 256 може бути замінена на таку ж кількість сполуки за будь-яким з описаних прикладів 1-261.

Обґрунтовані варіації не вважаються виходом за межі винаходу. Повинно бути зрозуміло, що фа-

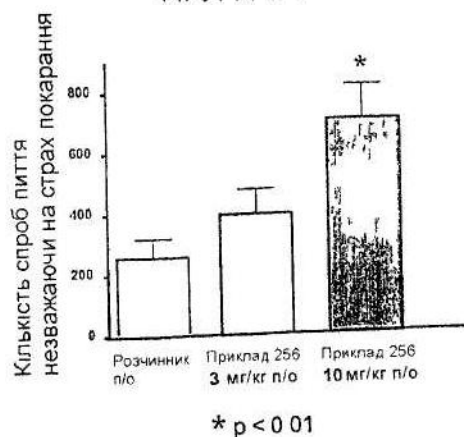
87856

328

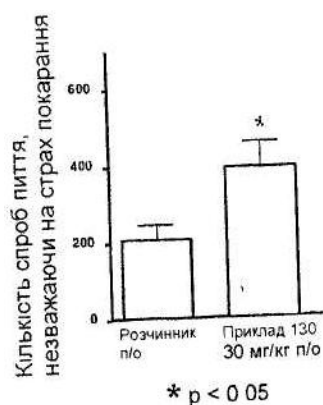
хівець в даній галузі багатьма способами може здійснювати варіації описаного таким чином винаходу.



ФІГУРА 1/4



ФІГУРА 2/4



ФІГУРА 3/4

ФІГУРА 4/4