



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75880** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 231/56 (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**A61K 31/416****A61K 31/4184** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 35/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНДАЗОЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ АГЕНТИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ АБО ПОРУШЕНЬ (ВАРІАНТИ), ПОВ'ЯЗАНИХ З НЕБАЖАНИМ АНГІОГЕНЕЗОМ ТА/АБО КЛІТИННОЮ ПРОЛІФЕРАЦІЄЮ

1

(21) 2002086633

(22) 18.01.2001

(24) 15.06.2006

(86) PCT/US01/01477, 18.01.2001

(31) 60/176,484

(32) 18.01.2000

(33) US

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Райх Зігфрід Хайнц, US, Блекмен Тед Майкл, US, Кепхарт С'юзен Елізабет, US, Ромінес Вільям Генрі, US, Воллес Майкл Б., US

(73) АГОРОН ФАРМАЦЕВТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 9620192 A, 04.07.1996

EP 0494774 A, 15.07.1992

WO 9843969 A, 08.10.1998

US 5760028 A, 02.06.1998

JP 60004184 A, 10.01.1985

US 3994890 A, 30.11.1976

EP 0023633 A, 11.02.1981

US 4051145 A, 27.09.1977

JP 59228248 A, 21.12.1984

GB 1376600 A, 04.12.1974

US 4978603 A, 18.12.1990

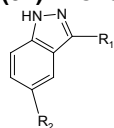
EP 0904769 A, 31.03.1999

G V DE LUCCA ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 1, 1999, pages 135-52

C WENTRUP ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 43, no. 10, 1978, pages 2037-41

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 21, 23 November 1987 (1987-11-23) Columbus, Ohio, US; abstract no. 198159c, page 749

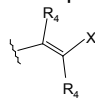
(57) 1. Сполука формули I



, (I)

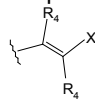
2

де R₁ є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R₄ є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

R₂ є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



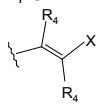
де R₄ є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним, алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I, або фармацевтично прийнятна сіль проліків або їх метаболіту.

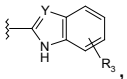
2. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, проліки або фармацевтично активний метаболіт за п.1, який відрізняється тим, що

(13) **C2**(11) **75880**(19) **UA**

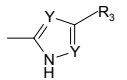
R_1 є



де R_4 є воднем, або

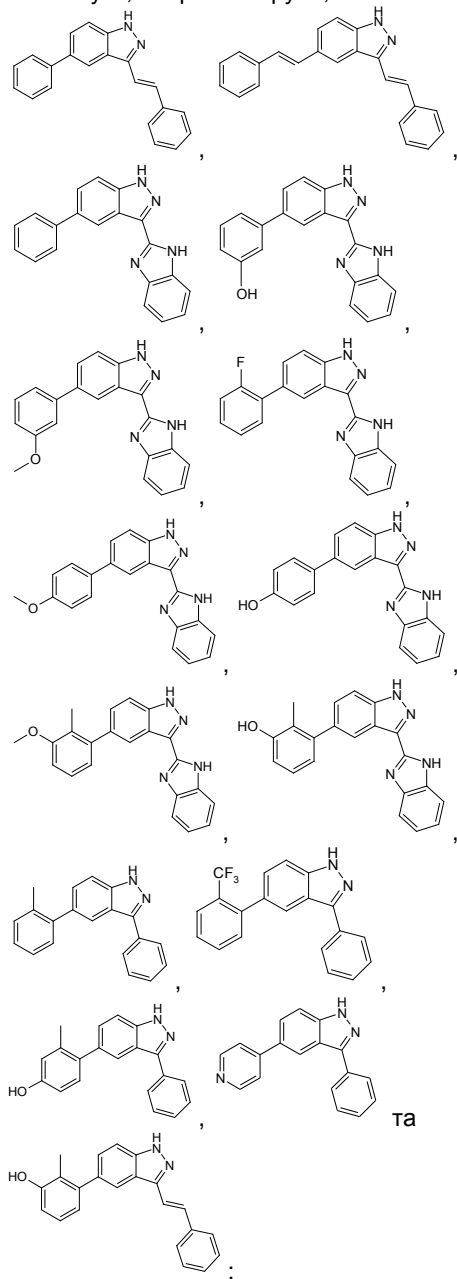


де Y є CH або N та R_3 є H або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, карбоциклічною, гетероарильною або гетероциклічною групою, або



де Y є C або N та R_3 є H або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарильною, карбоциклічною або гетероциклічною групою.

3. Сполука, вибрана із групи, яка включає



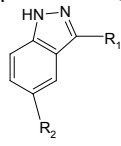
та

або

фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I або фармацевтично прийнятна сіль проліків або метаболіту.

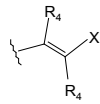
4. Фармацевтична композиція, яка містить:

кількість агента регулювання клітинного циклу, достатньо ефективну для інгібування протеїнази, причому вказаний агент регулювання контрольного циклу є сполукою формули I:



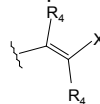
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

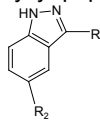
R_2 є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

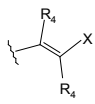
фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I або проліками або фармацевтично активним метаболітом сполуки формули I, або фармацевтично прийнятною сіллю проліків або метаболіту, та фармацевтично прийнятний носій.

5. Спосіб лікування захворювання або порушення, опосередкованого інгібуванням комплексу кінази, за яким пацієнту у разі необхідності такого лікування призначають агент регулювання клітинного циклу, вибраний із групи, що містить сполуку формули I:



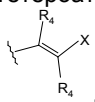
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

R_2 є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

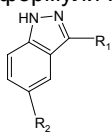


де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I, або фармацевтично прийнятну сіль проліків або метаболіту.

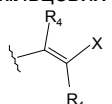
6. Фармацевтична композиція, яка містить:

(а) терапевтично ефективну кількість сполуки формули I:



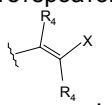
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

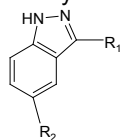
R_2 є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

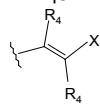
фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I, або фармацевтично прийнятну сіль проліків або метаболіту та (б) фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, переносник або наповнювач для цього.

7. Спосіб лікування симптомів захворювання у ссавців, причому симптоми опосередковані активністю кіназ, за яким ссавцю у разі необхідності такого лікування призначають терапевтично ефективну кількість сполуки формули I:



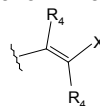
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

R_2 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

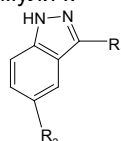


де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I або проліків або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули I, або фармацевтично прийнятної солі проліків або метаболіту.

8. Спосіб за п.7, за яким лікують симптоми захворювання у ссавців, пов'язані із ростом пухлин, клітинною проліферацією або ангіогенезом.

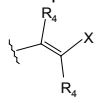
9. Спосіб модулювання або інгібування активності рецептора протеїн-кінази, за яким рецептор з'єднують із ефективною кількістю сполуки формули I:



, (I)

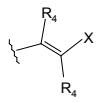
де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, кар-

боциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

R_2 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

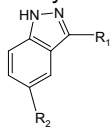


де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I або проліків або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули I, або фармацевтично прийнятної солі проліків або метаболіту.

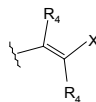
10. Спосіб за п.9, в якому як рецептор протеїнкіназ використовують CDK комплекс, VEGF або CHK1.

11. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну для інгібування комплексу кіназ кількість агента регулювання клітинного циклу, наданого сполукою формули I:



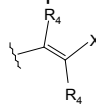
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

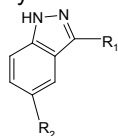
R_2 є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

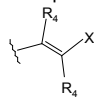
фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I або проліками або фармацевтично активним метаболітом сполуки формули I, або фармацевтично прийнятною сіллю проліків або метаболіту.

12. Спосіб лікування хворобливих станів або порушень, асоційованих із нерегульованою клітинною проліферацією, за яким пацієнту у разі необхідності такого лікування призначають терапевтично ефективну кількість сполуки формули I:



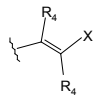
, (I)

де R_1 є воднем або заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та

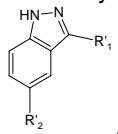
R_2 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або



де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I або проліків або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули I, або фармацевтично прийнятної солі проліків або метаболіту.

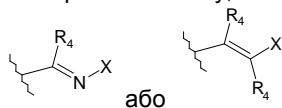
13. Сполука формули II:



, (II)

де R'_1 є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-

3 гетероатоми азоту, або

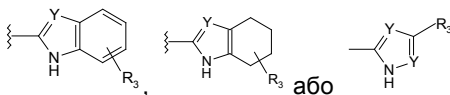


де R_4 у кожній реалізації незалежно є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилем, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та R'_2 є заміщеною або незаміщеною аміногрупою, нітрогрупою, алкенілом, арилом, гетероарилем, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми

азоту, або групою,

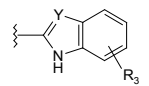
де R_4 групи є незалежно воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилем, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули II або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули II, або фармацевтично прийнятна сіль проліків або метаболіту.

14. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, проліки або її фармацевтично активний метаболіт за п.13, яка відрізняється тим, що R'_1 є



де Y є незалежно CH , CR_3 або N та групи R_3 незалежно є одним або більше H , заміщеним або незаміщеним алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклом, гетероарилем, гетероциклом, гідроксигрупою, галогеном, алкоксигрупою, арилоксигрупою, гетероарилоксигрупою, тіоарилем, тіогетероарилем, тіоалкілом, тіоацилом або аміногрупою, за умови, що може бути більше однієї групи R_3 .

15. Сполука за п.14, яка відрізняється тим, що R'_2 є заміщеним або незаміщеним гетероарилем із вмістом азоту, а R'_1 є



16. Сполука за п.13, яка відрізняється тим, що R'_2 є заміщеним або незаміщеним гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту.

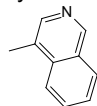
17. Сполука за п.13, яка відрізняється тим, що R'_2 є заміщеною або незаміщеною групою формули



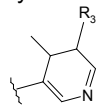
18. Сполука за п.13, яка відрізняється тим, що R'_2 є заміщеною або незаміщеною групою формули



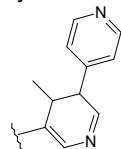
19. Сполука за п.13, яка відрізняється тим, що R'_2 є заміщеною або незаміщеною групою формули



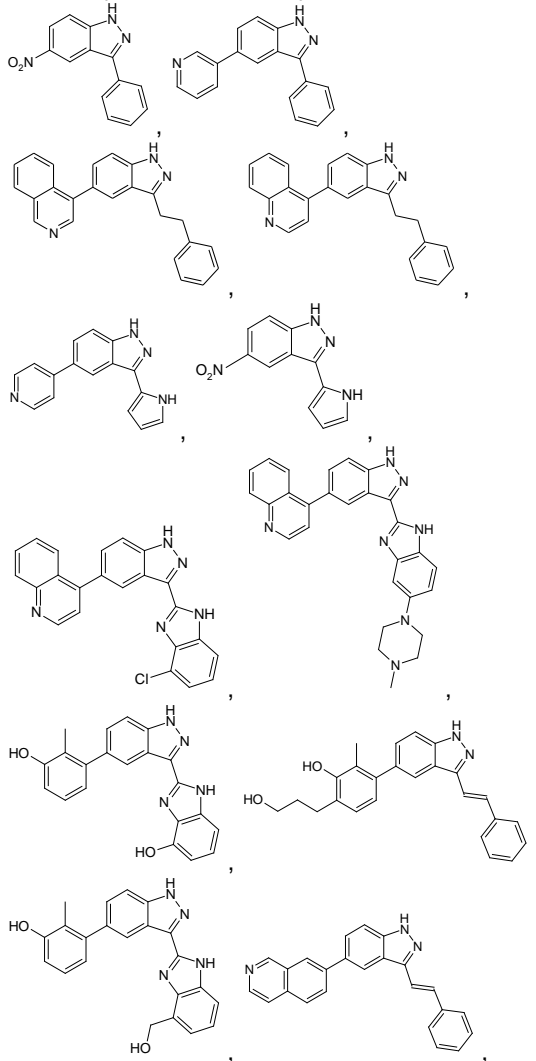
20. Сполука за п.14, яка відрізняється тим, що R'_2 містить заміщену або незаміщену групу формули



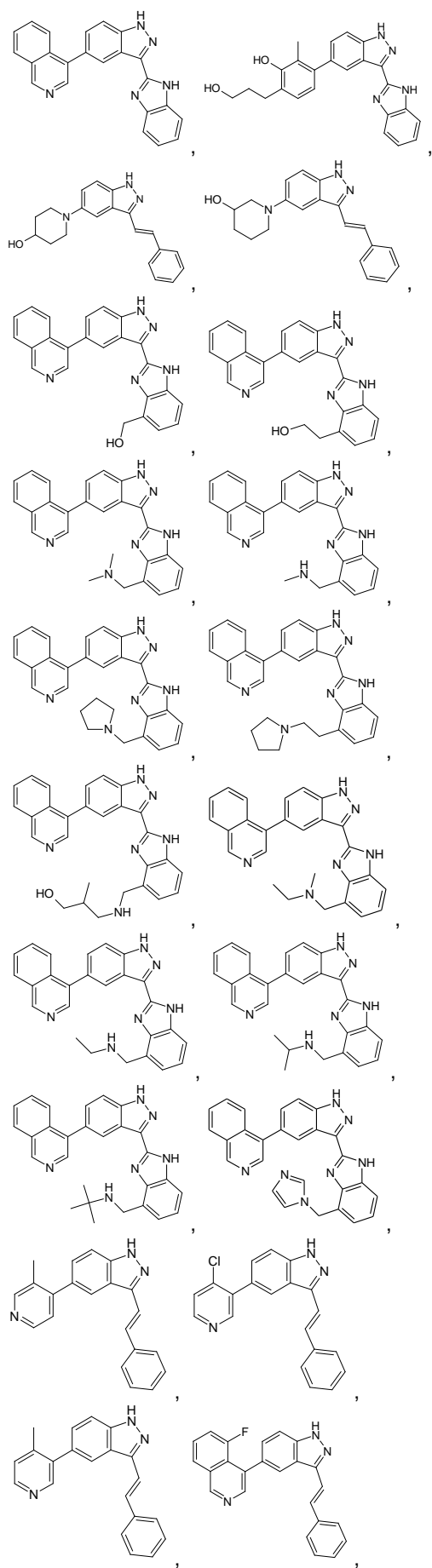
21. Сполука за п.13, яка відрізняється тим, що R'_2 містить заміщену або незаміщену групу формули



22. Сполука, вибрана із групи, що містить

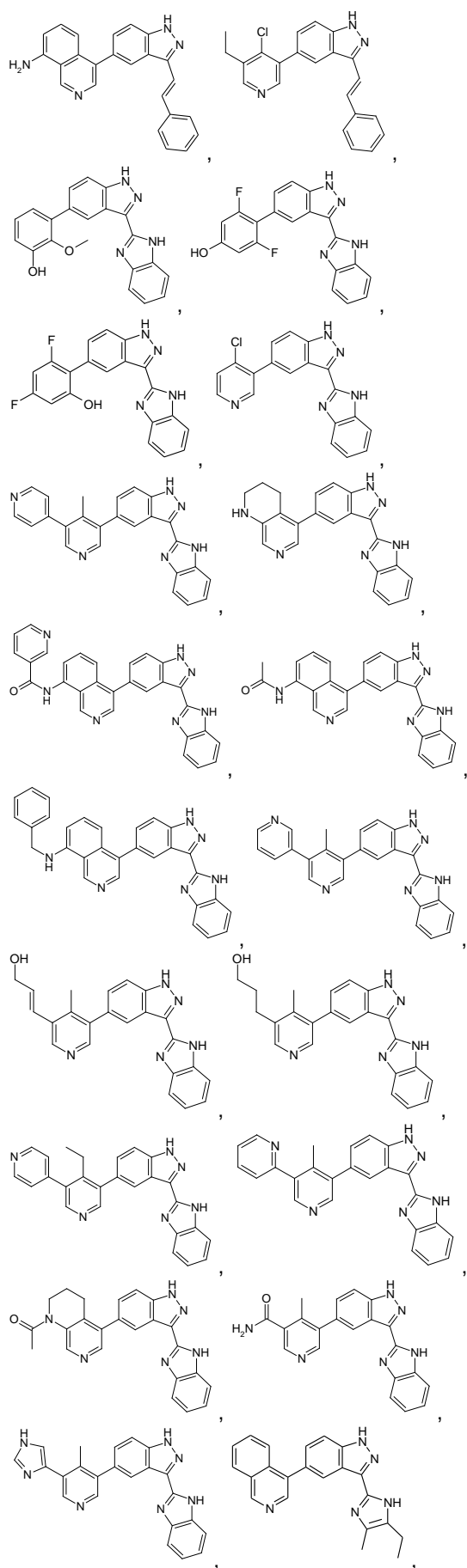


11

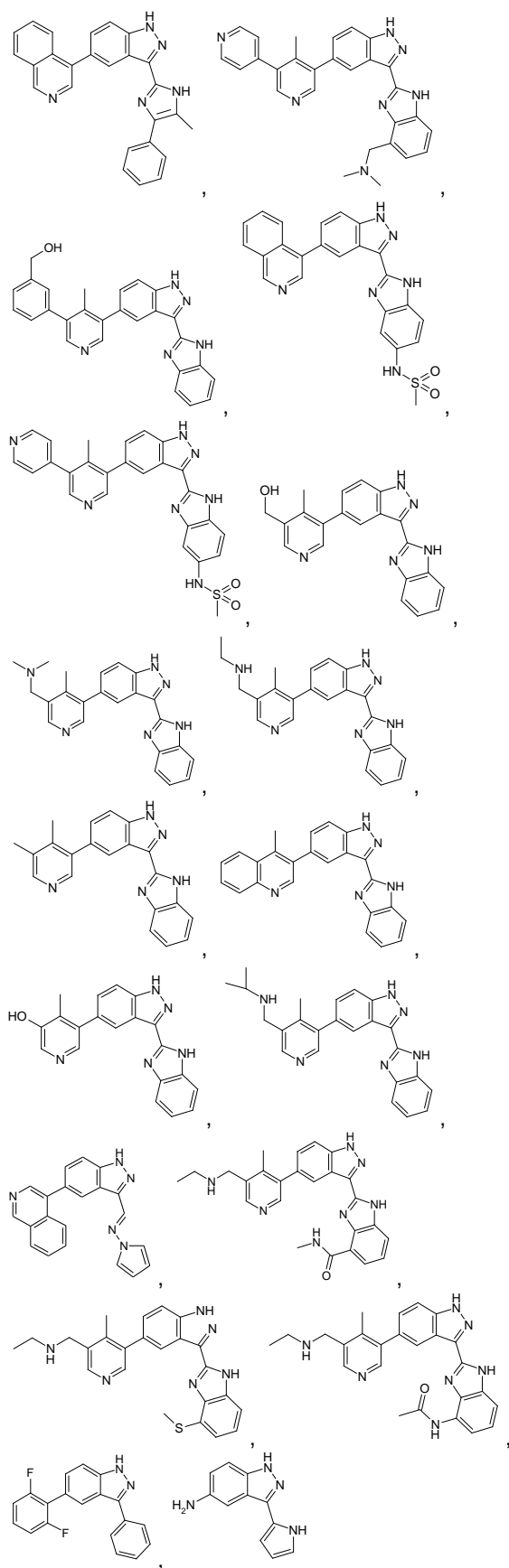


75880

12

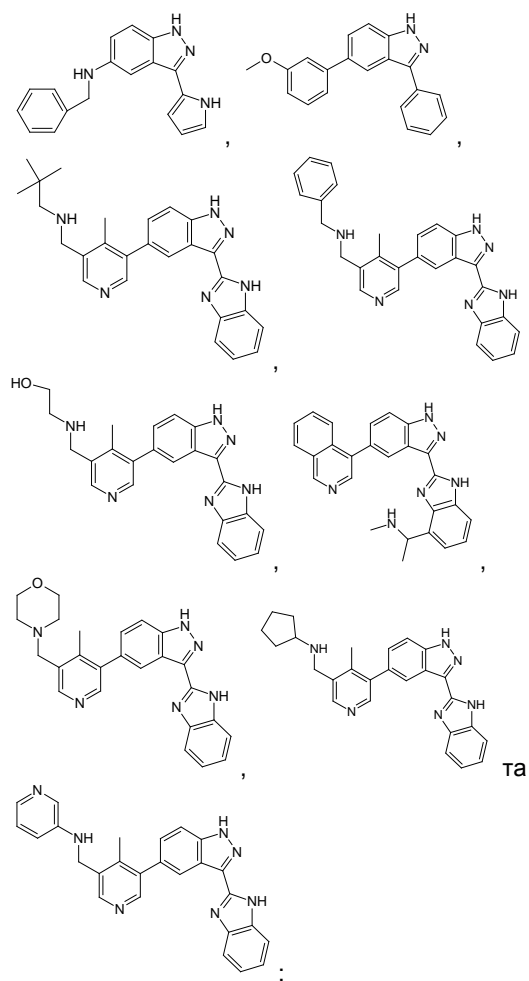


13



75880

14



та

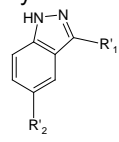
або її фармацевтично прийнятна сіль, її проліки або фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично прийнятна сіль проліків або метаболіт.

23. Фармацевтична композиція для лікування симптомів, асоційованих із нерегульованою клітинною проліферацією, містить:

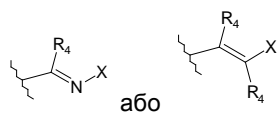
i) сполуку за п.13 або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або фармацевтично активний метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль проліків або метаболіту, та

ii) фармацевтично прийнятний носій.

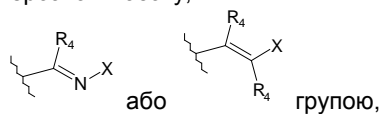
24. Спосіб лікування хворобливого стану або порушення, асоційованого із нерегульованою клітинною проліферацією, який включає призначення пацієнту в разі необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули II



де R'1 є заміщенням або незаміщенням алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або

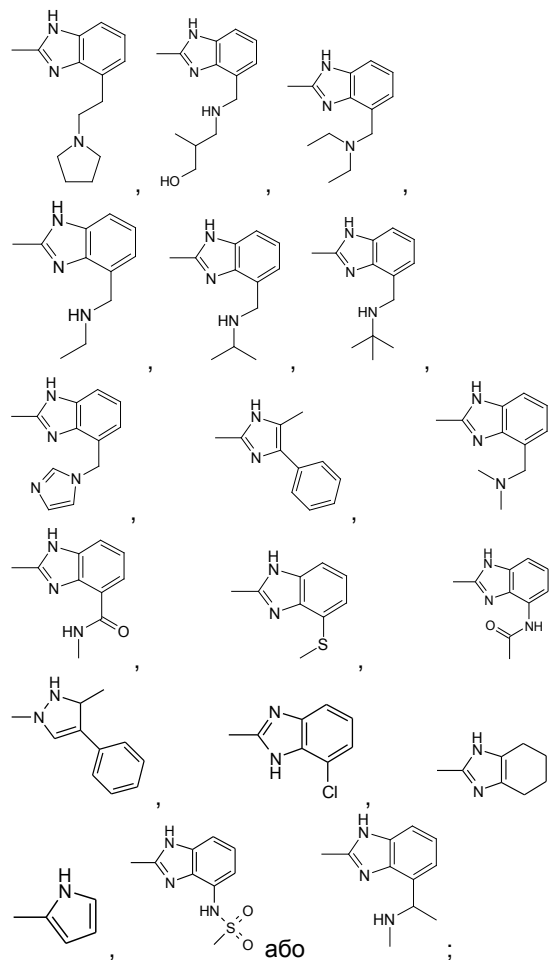
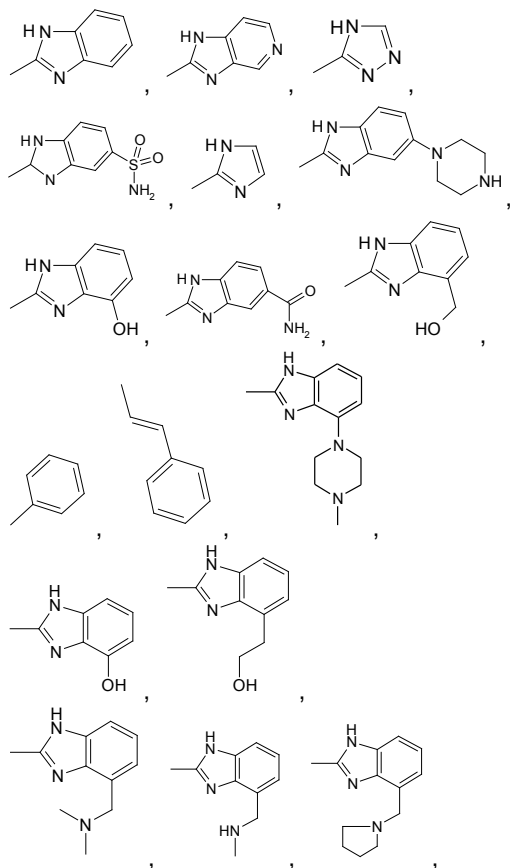


де R_4 у кожній реалізації незалежно є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, та R'_2 є заміщеною або незаміщеною аміногрупою, нітрогрупою, алкенилом, алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту,

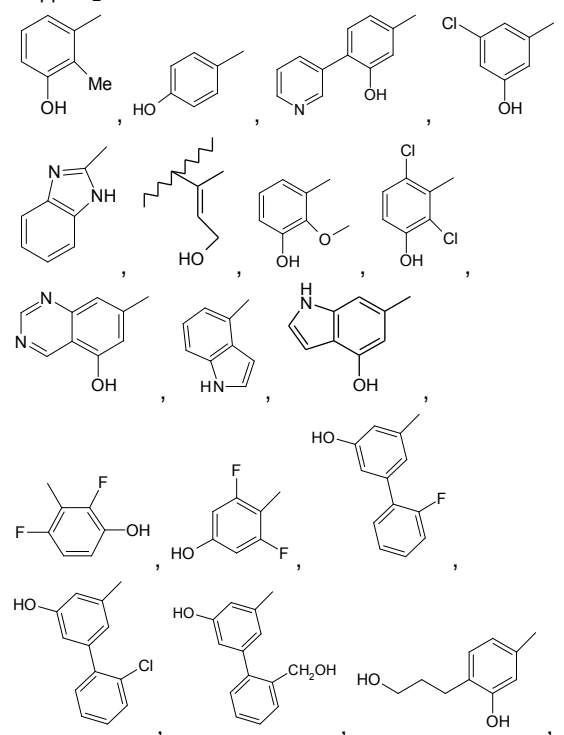


де R_4 групи є незалежно воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, карбоциклом або гетероциклом, що містить 5-10 кільцевих атомів та 1-3 гетероатоми азоту, або фармацевтично прийнятної солі сполуки формули II або проліків або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули II, або фармацевтично прийнятної солі проліків або метаболіту.

25. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R_1 є

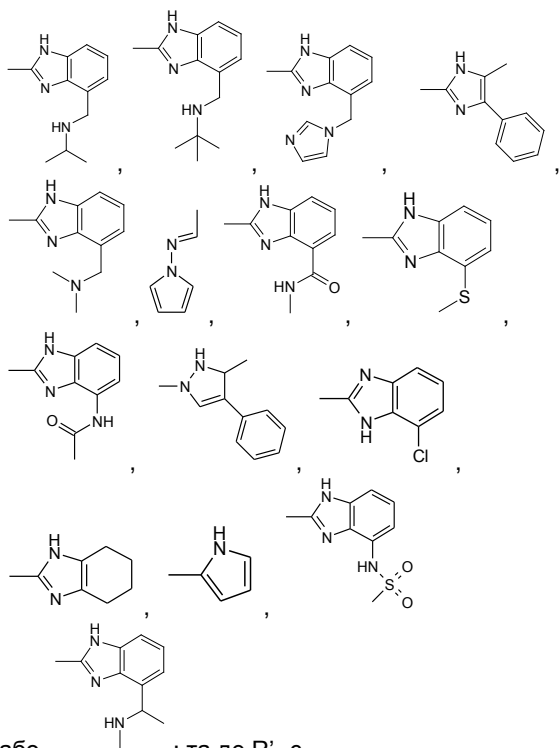


та де R_2 є

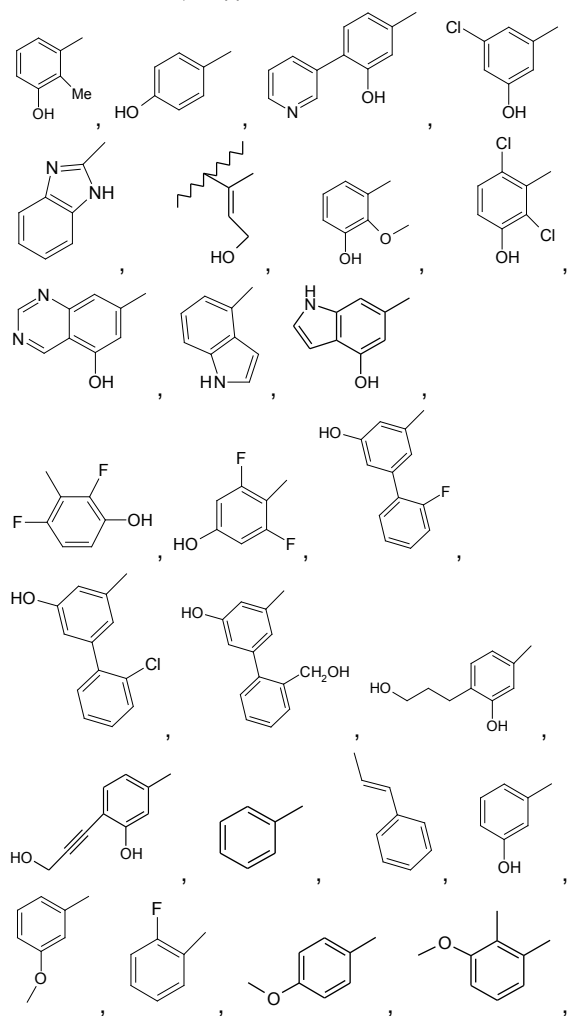


[illegible][illegible]

19

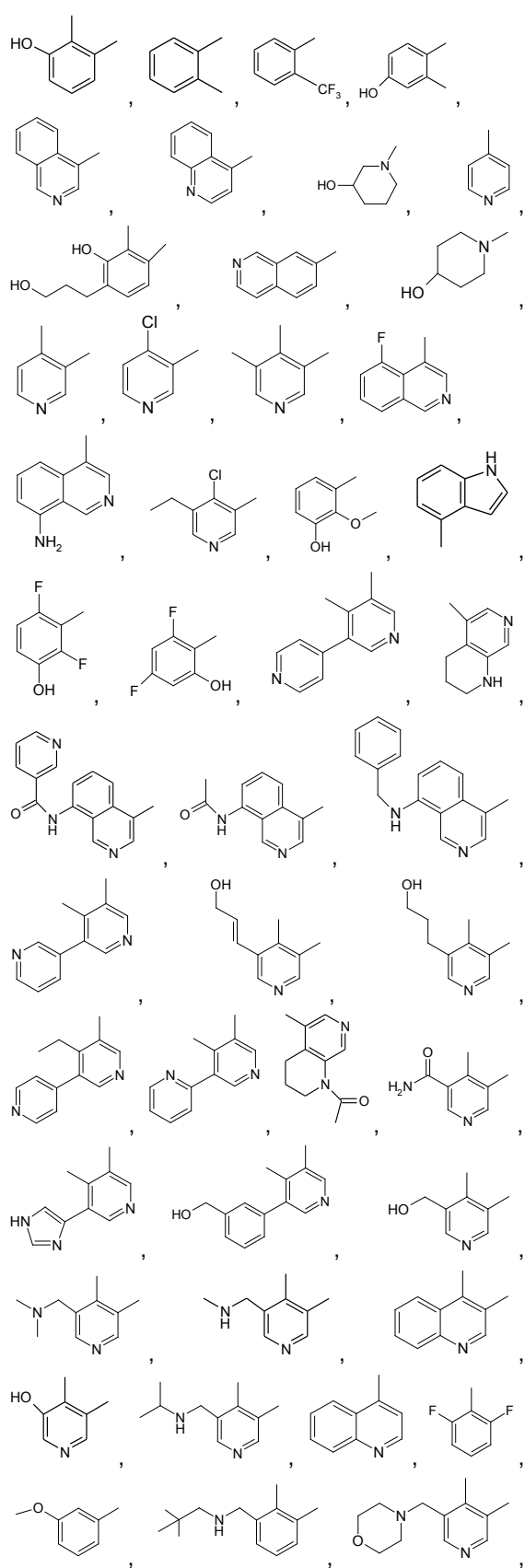


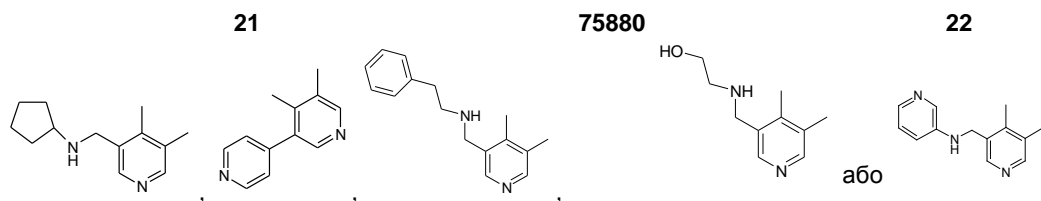
або

; та де R₂' є

75880

20





Дана заявка використовує пріоритет та в цілому включає попередню заявку США за реєстраційним номером 60/176,484, подану 18 січня 2000 року.

Даний винахід спрямовано на отримання індазольних сполук, які опосередковують та/або інгібують клітинну проліферацію, наприклад, інгібуванням активності протеїн-кіназ, таких як VEGF, CHK-1, та циклінозалежних кіназ (CDK), таких як CDK1, CDK2, CDK4 та CDK6. Крім того, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки та їх композиції, та способи лікування раку, а також інших станів захворювань, пов'язаних із небажаним ангіогенезом та/або клітинною проліферацією, шляхом введення ефективних доз таких сполук.

Нерегульована клітинна проліферація є характерною відзнакою раку. Про клітинну проліферацію, викликану різними побудниками, свідчить розрегульований цикл поділу клітин, процес, за яким клітини розмножуються та поділяються. Пухлинні клітини звичайно пошкоджують гени, які безпосередньо або посередньо регулюють прогресію протягом циклу поділу клітин.

Для гіперпроліферативної симптоматики, включаючи рак, характерними є клітини, які інтенсивно звиваються протягом циклу із нерегульованою енергією, наприклад, за рахунок пошкодження генів, які безпосередньо або посередньо регулюють розвиток протягом циклу. Таким чином, агенти, які модулюють клітинний цикл та при цьому гіперпроліферацію, можна використовувати для лікування різних хворобливих станів, асоційованих із нерегульованою або небажаною клітинною проліферацією. Крім агентів хіміотерапії раку, інгібітори клітинного циклу також було запропоновано як антипаразити [дивись, Gray et al., *Curr. Med. Chem.* 6, 859-875 (1999)] та недавно показали себе як потенційний противірусний засіб [дивись Schang et al., *J. Virol.* 74, 2107-2120 (2000)]. Більш того, застосовність антипроліферативних агентів можна поширити для лікування серцево-судинних порушень, таких як артеросклероз або рестеноз [дивись Braun-Dullaeus et al., *Circulation*, 98, 82-89 (1998)] та запалювальних станів, таких як артрит [дивись Taniguchi et al., *Nature Med.*, 5, 760-767 (1999)] або псоріаз.

Зараз активно проводяться дослідження механізмів клітинної проліферації на клітинному та молекулярному рівнях. На клітинному рівні розрегульованість напрямків сигналів, втрата контролю клітинного циклу, нестриманого ангіогенезу або стимуляція запального спрямування знаходиться під уважним спостереженням, в той час як на молекулярному рівні ці процеси модулюються різними протеїнами, серед яких протеїн-кінази є

найбільш вірогідними. Загальне усування проліферації може також бути викликане програмованою смертю клітин, або апоптозом, який також регулюється багатьма різними шляхами, деякі з яких включають протеолітичні ферментні протеїни. Як варіант регуляторних протеїнів протеїн кінази є сімейством ферментів, яке прискорює фосфориляцію гідроксильних груп визначених залишків тирозину, серину або треоніну в протеїнах. Звичайно така фосфориляція в значній мірі порушує функцію протеїну, та при цьому протеїн-кінази відіграють керівну роль в регулюванні різноманітних клітинних процесів, включаючи метаболізм, клітинну проліферацію, клітинну диференціацію та виживання клітин. Із багатьох різних функцій клітин, виконання яких потребує, як відомо, активності протеїн-кіназ, деякі процеси є привабливими мішенями для терапевтичного втручання при наявності певних хворобливих станів. Двома прикладами цього є ангіогенез та регуляція клітинного циклу, в яких протеїн-кінази відіграють керівну роль; ці процеси суттєво впливають на розвиток солідних пухлин, а також інших захворювань.

CDK складають клас ферментів, які відіграють критичну роль у регуляції переходів одних стадій клітинного циклу в інші, таких як розвиток із стану спокою G₁ (проміжок між мітозом та початком реплікації ДНК для нового циклу поділу клітин) у S (період активного синтезу ДНК), або розвиток із G₂ у фазу M, в якій настає активний мітоз та поділ клітин. [Дивись, наприклад, статті, зібрані в *Science*, том 274 (1996) стор.1643-1677; та *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, том 13 (1997), стор.261-291.]. Комплекси CDK утворюються під час з'єднання регуляторної субодиниці цикліну (наприклад, циклін A, B1, B2, D1, D2, D3, та E) та субодиниці каталітичної кінази (наприклад, cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5 та CDK6). Як видно з назви, CDK повністю залежать від субодиниці цикліну для фосфориляції їх субстратів-мішеней та від функції комплексів кіназа/циклін для регуляції прогресії протягом специфічних фаз клітинного циклу.

Цикліни D є чутливими до сигналів позаклітинного розростання та активуються у відповідь на мітогени протягом фази G₁ клітинного циклу. Комплекс CDK4/циклін D відіграє важливу роль у прогресії клітинного циклу за рахунок фосфориляції та при цьому інактивації ретинобластомного протеїну (Rb). Гіперфосфорильований Rb з'єднується із сімейством транскрипційних регуляторів, але після гіперфосфориляції Rb за рахунок CDK4/цикліну D транскрипційні фактори вивільнюються для активації генів, продукт яких відповідає за розвиток фази S. Фосфориляція Rb та

інактивація CDK4/цикліну D дозволяє проходження клітин поза обмежувальним пунктом фази G₁ в наслідок чого втрачається чутливість до позаклітинного розростання або інгібіторного сигналу та клітина піддається поділу. Протягом останньої фази G₁ Rb також фосфорилується та інактивується комплексом CDK2/цикліну E та ця нова відзнака вказує на те, що CDK2/цикліну E може також регулювати розвиток у фазу S по паралельному шляху, який не залежить від фосфорилляції Rb [дивись Lukas et al., "Cyklin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2F Pathway" (Індукована цикліном E фаза S без активації шляху pRb/E2F) *Genes and Dev.*, том 11 (1997)6 стор.1479-1492].

На розвиток із G в фазу S під дією CDK4/цикліну D та CDK2/цикліну E впливають різні регулювальні механізми росту, як негативні, так і позитивні. Ростовий стимул, такий як мітоген, викликає збільшений синтез цикліну D1 і, таким чином, збільшену функціональну CDK4. Навпаки розростання клітин може бути "зупинено" у відповідь на пошкодження ДНК або негативний стимул росту шляхом стимулювання ендогенних інгібіторних протеїнів. Такі натуральні протеїнові інгібітори включають сімейства p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1} та p16^{INK4}, причому останнє інгібує виключно CDK4 [дивись Harper, "CyClin Dependent Kinase Inhibitors" *Cancer Surv.*, том 29 (1997), стор.91-107]. Відхилення в цій системі регулювання, зокрема ті, що впливають на функцію CDK4 та CDK2, включаються в розвиток клітин до відзнаки злоякісностей високо проліферативного стану, таких як спадкоємні меланоми, стравохідні карциноми та різновиди раків підшлункової залози. (Дивись, наприклад, Hall and Peters, "Genetic Alterations of CyClins, CyClin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer" (Генетичні зміни циклінів, циклінозалежних кіназ та інгібіторів циклінозалежних кіназ при раці людини", [Adv. Cancer Res., том 68 (1996), стор.67-108; та Kamb et al., "A cell CyCle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types", *Science*, том 264 (1994), стор.436-440]). Надмірна експресія цикліну D1 з'єднується із карциномами стравоходу, грудної клітки та плоскоклітинною карциною, (дивись, наприклад, DelSal et al., "Cell CyCle and Cancer: Critical Events at the G1 Restriction Point" (Клітинний цикл та рак: критичні події в межовій ділянці фази G₁), [Critical Rev. Oncogenesis, том 71 (1996), стор.127-142]). Генне кодування CDK4 інгібіторів сімейства p16 часто мають делеції та мутації у спадкоємних меланомах, гліомах, лейкомах, саркомах та карциномах підшлункової залози, недрібноклітинних карциномах легенів та карциномах голови та шиї (дивись Nobori et al., "Deletions of the CyClin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers" (Делеції гену інгібітору циклінозалежних кіназ- 4 в різних формах раків людини), [Nature, том 368 (1994), стор.753-756]). Крім того, в різноманітних твердих пухлинах спостерігалися ампліфікація та/або надмірна експресія цикліну E, а підвищені рівні цикліну E були пов'язані із поганими прогнозами. Більш того, клітинні рівні CDK інгібітору p27, який діє як суб-

страт, так і інгібітор CDK2/цикліну E, є ненормально низькими при раці груді, ободової кишки та простати, а рівні експресії p27 навпаки пов'язані із станом захворювання (дивись Loda et al., "Increased Proteasome-dependent Degradation of the CyClin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas", (Підвищена протеазомозалежна деградація інгібітора p27 циклінозалежної кінazi в агресивних колоректальних карциномах) [Nature Medicine, том 3 (1997) стор.231-234]). Недавно було виявлено, що CDK4/цикліну D міг зв'язувати p27, як було описано у Sherr, et al., *Genes Dev.*, vol.13 (1999), p.1501-1502]. Крім того, появляються також протеїни p21 для передачі пухлиннопригнічувального сигналу p53 у CDK; таким чином, мутація p53 у приблизно 50% всіх видів раку людини може посередньо викликати розрегулювання активності CDK.

Вихідні дані підтверджують ефективну застосовність сполук, інгібуючих CDK, та зокрема особливо CDK4 та CDK2, як антипроліферативних агентів. З цією метою були запропоновані певні біомолекули. [Наприклад, в патенті США 5,621,082, Xiong et al., описано нуклеїнову кислоту, яка кодує інгібітори CDK6, та в заявці WO 99/06540] описано інгібітори CDK. Пептиди та пептидоподібні інгібітори [описані в Європейському патенті №0 666 270 A2, Bandara et al., *Nature Biotechnology*, том 15 (1997), стор.896-901 та Chen, et al., *Proceedings of the Natuional Academy of Science, США*, vol.96 (1999), pp.4325-4329]. Пептидні аптамери були визначені відбором [у Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, том 95 (1998), стор.14272-14277]. Декілька дрібних молекул були визначені як CDK інгібітори (із останніх оглядів дивись Webster, "Therapeutic Potential of Targeting the Cell CyCle" (Терапевтична ефективність виконання мішенів в клітинному циклі), [Exp. Opin. Invest. Drugs, том 7 (1998), стор.865-887], та Stover, et al., "Recent Advances in Protein Kinase Inhibition: Current Molecular Scaffolds used for Inhibitor Synthesis" (Нові досягнення в галузі інгібування протеїн-кіназ: Поточні молекулярні клітинні каркаси у використанні для інгібіторного синтезу), [Current Opinion in Drug Discovery and Development, том 2 (1999), стор.274-285]). Флавопїридол флавону показав обмежену селективність для інгібування CDK у порівнянні із іншими кіназами, але виявив еквіпотенціальне інгібування CDK4, CDK2 та CDK1 із IC₅₀ в діапазоні 0,1-0,3мкМ. Флавопїридол зараз проходить клінічні випробування у фазі II онкологічний хіміотерапевтичний агент [Sedlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase inhibitor for Tumor Therapy" (Флавопїридол (L86-8275; NSC 649890), новий інгібітор кіназ при лікуванні пухлин), *Int. J. Oncol.*, vol.9 (1996), pp.1143-1168]. Аналоги флавопїридолу розглядалися в інших публікаціях, [наприклад, в патенті США 5,733,920 Masuri et al., (Міжнародна заявка WO 97/16447) та в міжнародних заявках WO 97/42949 та WO 98/17662]. Результати досліджень із похідними на основі пурину [описані в Schow et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, vol.7 (1997), pp.2697-2702; Grant et al., *Proc. Amer. Assoc.*

Cancer Res., vol.39 (1998), Abst.,1207; Legrand et al., Biorg. Med. Chem. Lett., vol.8 (1998), pp.793-798; Gray et al., Science, том 281 (1998), стор.533-538; Chang, et al., Chemistry & Biology, том 6 (1999), стор.361-375, WO 99/02162, WO 99/43675 та WO 99/43676]. Крім того, наступні публікації описують певні піримідини, які інгібують цикліно-залежні кінази та кінази, опосередковані ростовим фактором: [Міжнародні публікації WO 98/33798; Ruetz et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., vol.39 (1998), abstr. 3796; та Meyer et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., том 39 (1998), abstr. 3794. Бензолсульфонаміди, які блокують клітини в G1 досліджуються у Eisai, дивись Owa, et al., J. Med. Chem. Том 42 (1999), стор. 3789-3799. Оксидольний CDK інгібітор досліджується у Glaxo-Wellcome, дивись Luzzio, et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., том (1999), рефю 4102 та WO99/15500. Паулони були винайдені у сполученні із NCI, Schultz, et al., J. Med. Chem. TOM (1999), стор. 2909-2919. Індолпіразоли описані в WO 99/17769 та у Seitz, et al., 218th ACS Nati. Mtg. (Aug. 22-26, 1999, New Orleans) Abst. MEDI 316. Амінотіазоли використовуються у WO 99/24416 та WO 99/21845.]

CHK1 є іншою протеїн-кіназою. В процесі розвитку клітинного циклу CHK1 важливу роль відіграє як контрольна точка. Контрольні точки є системами керування, які координують розвиток клітинного циклу шляхом впливу на утворення, активацію та наступну інактивацію цикліно-залежних кіназ. Контрольні точки припиняють розвиток клітинного циклу у невідповідні періоди, підтримують метаболічний баланс клітин при затримці клітин та у деяких випадках можуть індукувати апоптоз (запрограмовану смерть клітин), якщо вимоги для контрольних точок не були виконані. [Дивись, наприклад, O'Connor, Cancer surveys, 29 151-182 (1997); Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., Science, 246, 629-634 (1989)].

Одна послідовність контрольних точок відслідковує цілісність геному та при наявності пошкоджень ДНК ці "контрольні точки пошкоджень ДНК" блокують розвиток циклу клітин у фазах G₁ та G₂ та повільноють розвиток протягом фази S. [Дивись O'Connor, Cancer surveys, 29 151-182 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994)]. Ця дія дозволяє виконання процесів відновлення ДНК для завершення їх функцій перед тим, як розпочнеться реплікація геному та наступне розділення цього генетичного матеріалу на нові дочірні клітини. Дуже важливим моментом є те, що ген, який найчастіше мутує при раку у людини, це ген p53, що пригнічує пухлину, виробляє протеїн контрольних точок пошкодження ДНК, який блокує розвиток клітинного циклу в фазі G₁ та/або індукує апоптоз (запрограмована смерть клітин), який настає за пошкодженням ДНК. [Дивись Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994)]. Було виявлено, що ген p53 - пригнічувач пухлин - підсилює дію "контрольної точки пошкодження ДНК" у фазі G₂ клітинного циклу. Дивись, [наприклад, Bunz et al., Science, 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., Oncogene, 17, 673-684

(1998); Thompson, Oncogene, 15, 3025-3035 (1997)]. Після визначення суттєвої ролі провідного спрямування p53 як пригнічувача пухлин в розвитку раку людини були проведені активні пошуки способів терапевтичних впливів на рак, викликаний дефектом p53. При появі таких вразливих місць, вони розташовуються в полі дії контрольної точки G₂ в клітинах раку, викликаного дефектом p53. Ракові клітини через недостатнє керування контрольних точок G₁ особливо вразливі при знищенні останнього бар'єру, що залишився для захисту їх від знищувального ефекту пошкоджувальних ДНК агентів: контрольна точка G₂. Контрольна точка G₂ регулюється системою керування, яка збереглася у процесі еволюції від дріжджових клітин до клітин людей. Важливою в цій збереженій системі є кіназа, CHK1, яка трансдукує сигнали із сенсорного комплексу пошкодженої ДНК для інгібування активації кінази цикліну W/Cdc2, що сприяє входженню клітин у мітотичну стадію. Дивись, [наприклад, Peng et al., Science, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., Science, 277, 1497-1501 (1997)]. Була показана інактивація CHK1 в обох випадках пригнічення G₂ викликаних пошкодженням ДНК, яке відбувається внаслідок дії антиракових агентів або за рахунок ендогенного пошкодження ДНК, а також у результаті переважного знищення клітин, в яких спостерігається дефект функції контрольних точок. Дивись, [наприклад, Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997); Weinert, Science, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., Nature, 363, 368-371 (1993); Al-Khodairy et al., Molec. Biol. Cell, 5, 147-160 (1994)]. Селективні маніпуляції, спрямовані на регуляцію контрольних точок ракових клітин, можуть знайти широке застосування у радіотерапії та хіміотерапії раку та, крім того, приведуть до виведення загальної відзнаки "геномної нестійкості" раку людини, що можна буде застосовувати як базу для руйнування ракових клітин. Ряд факторів свідчить про керівну роль CHK1 у регулюванні пошкоджень ДНК контрольними точками. Тракування інгібіторів цієї та функціонально подібних кіназ, таких як CDS1/CHK2, кінази, що, як недавно винайдено, зв'язуються із CHK1 при регулюванні розвитку S фази [дивись Zeng et al., Nature, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, Science, 282, 1893-1897 (1998)], і може забезпечити нові цінні терапевтичні заходи для лікування раку.

Іншою групою кіназ є тирозин-кінази. Тирозин - кінази можуть бути рецепторного типу (маючи позаклітинні, трансмембранні або внутрішньоклітинні домени) або нерецепторного типу (якщо вони повністю внутрішньоклітинні). Принаймні одна із протеїнових кіназ тирозину нерецепторного типу, а саме, LCK, опосередковує трансдукцію в Т-клітинах сигналу із взаємодії протеїну, що знаходиться на поверхні клітини, (Cd4) із перехресно-зв'язаним анти-Cd4 антитілом. Більш детальний опис нерецепторних тирозин-кіназ наведено в Bolen, Oncogene, 8, 2025-2031 (1993), на що в описі даного винаходу зроблено посилання. Крім їх значення при регулюванні клітинного циклу протеїн-кінази також відіграють ключову роль у ангиогенезі, який є механізмом, при якому із існуючих судин утворюються нові капіляри. При

необхідності судинна система здатна утворювати нові капілярні мережі для підтримки належного функціонування тканин та органів. Однак, у дорослих ангиогенез достатньо обмежений і настає тільки в процесі загоювання ран та неоваскуляризації ендометрія протягом менструального циклу. Дивись [Merenmies, J., Parada, L.F., Henkemeyer, M., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997)]. З другого боку, небажаний ангиогенез є відзнакою декількох захворювань, таких як ретинопатія, псоріаз, ревматоїдний артрит, вікова дегенерація рогівки (ВДР) та рак (солідні пухлини). Дивись [Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995)]. Протеїн-кінази, які, як було виявлено, втягуються в ангиогенний процес, містять три члени сімейства тирозин-кіназ рецепторів фактора росту: VEGF - R2 (судинний ендотеліальний рецептор фактора росту 2, відомий також як KDR (рецептор ділянки вставки кінази) та FLK - 1); FGF - R (рецептор фактора росту фібробластів) та TEK (також відомий як Tie-2). VEGF-R2, який експресується тільки на ендотеліальних клітинах, зв'язує сильний ангиогенний фактор росту VEGF та опосередковує наступну трансдукцію сигналу за рахунок підвищення активності внутрішньоклітинних кіназ. Таким чином, припускається, що безпосереднє інгібування активності кіназ рецептора VEGF-R2 повинно привести до послаблення ангиогенезу навіть в присутності екзогенного VEGF [дивись Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)], як було показано на мутантних VEGF - R2, які не опосередковували трансдукцію сигналу. [Дивись Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996)]. Крім того, VEGF - R2 у дорослих, як виявилось, не має іншої функції, крім опосередкування ангиогенної активності VEGF. Отже, припускається, що вибраний інгібітор активності кіназ VEGF - R2 показує незначну токсичність.

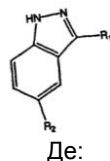
Аналогічно FGF - R зв'язує фактори росту судин aFGF та bFGF та опосередковує наступну внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію. Невдавано було висловлено думку, що фактори росту, такі як bFGF, можуть грати критичну роль в ініціації ангиогенезу в солідних твердих пухлинах, які досягають певного розміру. [Дивись Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997)]. Однак, на відміну від VEGF - R2, FGF - R проявляється в цілому ряді різних типів клітин у всьому тілі і може відігравати важливу роль у інших нормальних фізіологічних процесах у дорослих. Не дивлячись на це, як було виявлено, систематичне введення інгібітора активності кінази FGF - R малої молекулярної маси блокує індукований bFGF ангиогенез у миші, не викликаючи явної токсичності. [Дивись Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998)]. TEK (також відомий як Tie-2) є іншим рецептором тирозин-кінази, виявленим тільки у ендотеліальних клітинах, які, як було показано, приймають участь у ангиогенезі. Зв'язування фактора ангиопоїєтину-1 викликає аутофосфорилляцію домена TEK-кіназ та в результаті цього процес сигнальної трансдукції, що, як виявилось, опосередковує взаємодію ендотеліальних клітин із періендотеліальними підтримуючими клітинами, цим полегшуючи утворення нових кров'яних

судин. З іншого боку, виявилось, що фактор ангиопоїєтин-2 справляє протилежну ангиопоїєтину-1 дію на TEK та перериває ангиогенез. [Дивись Maisonnier et al., *Science*, 277, 55-60 (1997)].

На основі результатів вищеописаних досліджень було запропоновано пригнічувати ангиогенез шляхом застосування сполук, які інгібують активність кіназ VEGF - R2, FGF - R та/або TEK. Наприклад, [в міжнародній публікації WIPO No WO 97/34876] описано певні похідні сіноліну, які є інгібіторами VEGF - R2, що можна використовувати для лікування хворобливих станів, пов'язаних із патологічним ангиогенезом та/або судинною проникністю, наприклад, рак, діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капоші, гемангіома, гострі або хронічні нефропатії, атерома, рестеноз артерій, аутоімунні захворювання, гострі запальні захворювання та очні захворювання з проліферацією судин сітківки.

Крім протеїн-кіназ, вказаних вище, можна розглядати багато інших протеїн-кіназ як терапевтичні цілі, та багато публікацій описують інгібітори активності кіназ, як надано в наступних роботах: [McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998)]. Однак, досі існує потреба в дрібномолекулярних сполуках, які можуть легко синтезуватись та є ефективними інгібіторами клітинної проліферації, наприклад, інгібіторами однієї або більше протеїн-кіназ, таких як CHK1, VEGF, CDK або CDK/циклінових комплексів. За рахунок того, що CDK4 може слугувати основним активатором поділу більшості клітин, а комплекси CDK4/циклін D та CDK2/циклін E впливають на ранню фазу G₁ клітинного циклу, виникає потреба в ефективних інгібіторах CDK4 та/або CDK2 для лікування одного або більше видів ракових пухлин.

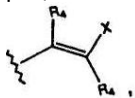
Отже цей винахід спрямовано на створення сильних антипроліферативних агентів. Відповідно одним об'єктом винаходу є отримання сполук та лікувальних композицій, які інгібують активність однієї або більше кіназ, таких як CDK, VEGF та CHK-1 або їх циклінових комплексів. Крім того, об'єктом даного винаходу є створення ефективного способу лікування симптоматики раку шляхом інгібування VEGF, CHK1, CDK4 або CDK/комплексів циклінів D типу та/або CDK2 або CDK2/комплексів циклінів E типу. Іншим об'єктом є отримання фармацевтичних композицій, які містять сполуки, ефективні для блокування переходу ракових клітин у їх проліферативну фазу. Ці та інші об'єкти та переваги даного винаходу, що стануть очевидними із детального опису, наведеного нижче, створюються шляхом використання регулювальних агентів даного винаходу, описаних нижче. За поставленими задачами згідно із цим винаходом створюється сполука формули I:



Де:

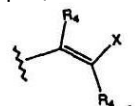
(I)

R_1 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою або



Де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою; та

R_2 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою або



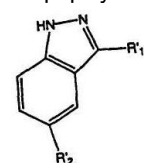
Де R_4 є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою; або

фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I; або проліки або

фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I; або

фармацевтично прийнятна сіль проліку або метаболіту.

За цими задачами також створюється сполука формули II:



(II)

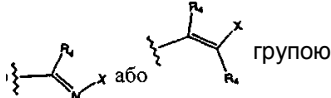
R'_1 є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гете-

роциклічною або групою

де R_4 у кожній реалізації незалежно є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним алкілом, арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою, та

R'_2 є заміщеною або незаміщеною аміногрупою, нітрогрупою, алкенілом, алкілом, арилом, гетероарилом,

карбоциклічною або гетероциклічною



де R_4 у кожній реалізації незалежно є воднем або нижчим алкілом та X є заміщеним або незаміщеним арилом, гетероарилом, карбоциклічною або гетероциклічною групою, або

фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули II; або проліки або

фармацевтично активний метаболіт сполуки формули II; або

фармацевтично прийнятна сіль проліку або метаболіту.

Згідно із цим винаходом фармацевтична композиція містить:

(а) агент регулювання клітинного циклу, вибраний із:

(i) сполуки формули I або II,

(ii) фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I або II; або

(iii) проліку або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули I

або II, або фармацевтично прийнятної солі проліку або метаболіту; та

(б) фармацевтично прийнятний носій.

Крім того, даний винахід спрямовано на створення способів отримання сполук формули I та II.

Далі цим винаходом забезпечено створення способу використання сполуки як агента регулювання клітинного циклу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого інгібуванням кінази, за яким призначають пацієнту у разі необхідності сполуку формули I або II, проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль метаболіту або проліку. Подальшим об'єктом винаходу є спосіб лікування микозної інфекції, злоякісностей або раку а також інші хворобливі стани, пов'язані із небажаними ангиогенезом та/або клітинною проліферацією, за яким пацієнту у разі необхідності призначають ефективні кількості сполуки формули I або II або фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I або II; або проліку або фармацевтично активного метаболіту сполуки формули I або II; або фармацевтично прийнятної солі проліку або метаболіту.

За цим винаходом також створюється спосіб модулювання та/або інгібування активності кінази, за яким пацієнту у разі необхідності призначають сполуку формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або II; або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I або II; або фармацевтично прийнятну сіль проліків або метаболіту.

Подальшим об'єктом цього винаходу є отримання фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або II; або проліки або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули I або II; або фармацевтично прийнятну сіль проліку або метаболіту, а також терапевтичне використання композиції для лікування захворювань, опосередкованих активністю кіназ, таких як рак, а також інших хворобливих станів, пов'язаних із небажаними ангиогенезом та/або клітинною проліферацією, таких як діабетична ангиопатія сітківки, неоваскулярна глаукома, ревматоїдний артрит та псоріаз.

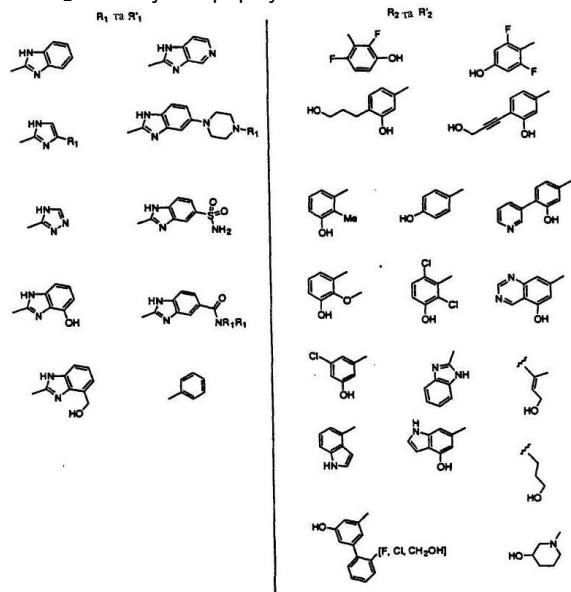
Для таких об'єктів цього винаходу як фармацевтична композиція та спосіб у формулі I та II R_1 може бути також воднем.

Агенти цього винаходу та композиції, що їх містять, можуть використовуватись у лікування різних порушень або хворобливих станів, пов'язаних із нерегульованою або небажаною клітинною проліферацією, таких як рак, аутоімунні порушення, вірусні та грибові захворювання, нейродегенеративні захворювання та серцевосудинні захворювання. Таким чином, винахід також спрямовано на створення способів лікування та-

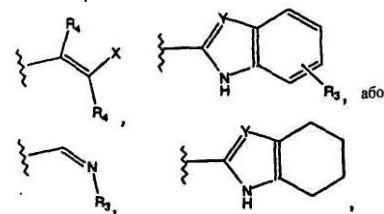
ких захворювань шляхом введення пацієнту ефективної кількості агенту даного винаходу.

Інші аспекти, переваги та відзнаки цього винаходу стануть очевидними із детального опису, поданого нижче.

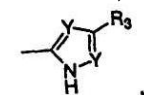
Сполуки та композиції даного винаходу є корисними як антипроліферативні агенти та як інгібітори комплексів кіназ у ссавців, комплексів кіназ комах або грибкових кіназ. Наприклад, можуть бути інгібовані VEGF, CHK-1 та/або CDK. Такі сполуки та композиції також є корисними для регулювання проліферації, диференціації та/або апоптозу. Переважними прикладами R_1 , R_2 , R'_1 та R'_2 в сполуках формул I та II показані нижче:



Переважно R_1 та R'_1 є:



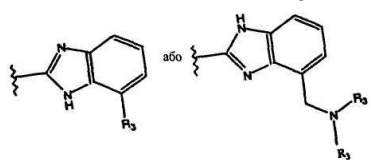
Де Y є CH або N або CR_3 , X є такими, як визначено вище та R_3 є H або одним або більше замісником, розміщеним на кільці, таким як заміщений або незаміщений алкіл, алкеніл, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, гідроксигрупа, галоген, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа, тіоарил, тіоацил, тіогетероарил або аміно; або



Де два Y можуть бути однаковими або різними.

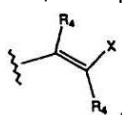
В цих варіантах, де R_1 або R'_1 є може бути один або більше замісників на фенільному кільці.

Більш переважно R_1 та R'_1 заміщені або незаміщені



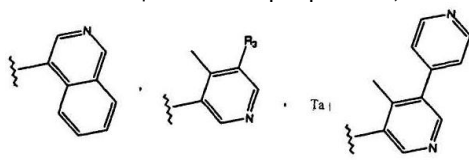
Де групи R_3 є такими як визначено вище. Крім того, два R_3 разом із суміжним азотом можуть утворювати гетероарильне або гетероциклічне кільце.

Переважно R_2 та R'_2 є заміщеним або незаміщеним фенілом або

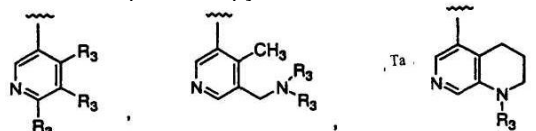


Де R_4 є воднем або нижчим алкілом, а X є заміщеною або незаміщеною групою, вибраною із алкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклу або гетероциклу.

Інші переважні групи R_2 та R'_2 є заміщеними або незаміщеними гетероарилами, такими як



Інші переважні групи R_2 та R'_2 є



Де R_3 є таким, як визначено вище.

Особливо переважні замісники фенілу в R_2 включають фтор, хлор, гідроксильну або алкоксильну групу, таку як метоксигрупа. Приклади переважних R груп, груп X або Y надані нижче в ілюстративних сполуках.

Y є переважно азотом

X є переважно арилом, гетероарилом, карбоциклом або гетероциклом та найбільш переважно фенілом.

R_2 та R'_2 можуть також бути аміногрупою ($-NR'R''$), де R' та R'' незалежно є такими, як визначено для R_3 вище, та разом із суміжним азотом можуть утворювати кільце.

R_4 переважно є воднем або може бути нижчим алкілом, який має 1-6 атомів вуглецю та який може бути заміщеним або незаміщеним. Два R_4 можуть бути однаковими або різними.

Інші переважні групи R_1 , R_2 , R'_1 та R'_2 можна побачити в ілюстративних сполуках, поданих нижче.

Можна використовувати будь-яку бажану алкілну групу, наприклад, R_1 або R_2 , R'_1 або R'_2 , R_3 або X . Алкільна група може бути групою прямого або розгалуженого ланцюга алкілу, яка має від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Ілюстративні групи алкілу містять метил, етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил та подібні. Алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Переважні заміщені алкіли включають фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторметил, 3-фторпропіл, гід-

роксиметил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл та подібні.

Будь-які бажані арил, гетероарил, карбоциклічна або гетероциклічна група може бути використана, наприклад, як R₁ або R₂ або R₁ або R₂ або R₃ або X. Групи можуть бути конденсовані або не конденсовані, моноциклічні або поліциклічні.

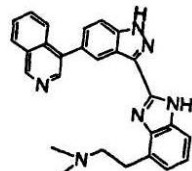
Переважають арильні та гетероарильні групи включають моноциклічні та поліциклічні ненасичені або ароматичні кільцеві структури, причому "арил" стосується структур, що є карбоциклами, а "гетероарил" стосується структур, що є гетероциклами. Приклади ароматичних кільцевих структур включають феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, фурил, тієніл, піроліл, піридил, піридиніл, піразоліл, імідазоліл, піразиніл, піридазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1-H-тетразол-5-іл, індоліл, хінолініл, бензотіофеніл (тіанафтеніл), фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, ізохінолініл, акридиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензофураніл та подібні. Переважні карбоциклічні групи включають такі групи, які мають від трьох до дванадцяти атомів вуглецю, включаючи біциклічні та трициклічні циклоалкільні структури. Переважні карбоциклічні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та подібні.

Переважають гетероциклічні групи включають групи, що мають 4 або 5 атомів вуглецю у кільці, та принаймні один гетероатом, вибраний з азоту, кисню або сірки, та є насиченими. Переважні гетероциклічні групи включають піролідиніл, піперидиніл, тіазиніл та морфолініл. R₁, R₂, Y, X та інші групи R можуть бути незаміщені або заміщені будь-яким бажаним замісником або замісниками, які не мають зворотного ефекту на бажану активність сполуки. Приклади переважних замісників можна знайти у складі ілюстративних сполук, що наведені нижче, наприклад, галоген (хлоро, йодо, бромо або фторо), C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкеніл, C₁₋₆алкиніл, гідроксил, C₁₋₆алкоксил; аміногрупа, нітрогрупа, тіол, тіоефір, імін, ціаногрупа, амідогрупа, фосфонатогрупа, фосфін, карбоксил, тіокарбоніл, сульфаніл, сульфонамід, кетон, альдегід, естер, кисень (=O), галоалкіл (наприклад, трифторметил), карбоциклічний циклоалкіл, який може бути моноциклічним або конденсованим або неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл), карбоциклічний або гетероциклічний, моноциклічний або конденсований або неконденсований поліциклічний арил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл), аміногрупа (первинні, вторинні або третинні), нітрогрупа, тіол, тіоефір, O-нижчий алкіл, O-арил, арил-нижчий алкіл, CO₂CH₃, CONH₂, OCH₂CONH₂, NH₂, SO₂NH₂, OCHF₂, CF₃, OCF₃, та подібні.

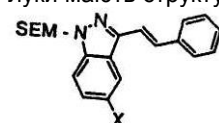
Такі частки можна також при необхідності замінити конденсованою кільцевою структурою або містком, наприклад, OCH₂-O.

Ці замісники можна при необхідності далі замінити замісником із інших груп.

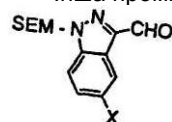
Переважні сполуки показані в прикладах нижче а також:



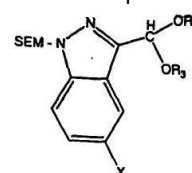
Крім того, даний винахід стосується проміжних сполук, корисних при отриманні сполук формули I або II. Особливо переважні проміжні сполуки мають структуру



Інша проміжна сполука має структуру



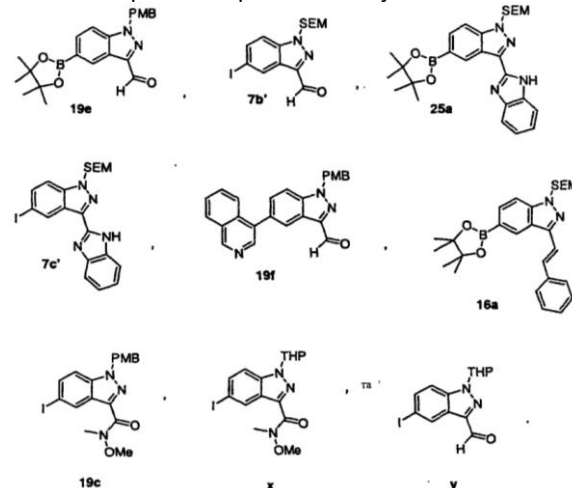
Інша проміжна сполука має структуру



X=галоген, NO₂,

Замість SEM, показаних вище у проміжних сполуках, можна використовувати інші відомі захисні групи, такі як бензилоксікарбоніл (CBZ), трет-бутоксикарбоніл (BOC), тетрагідропіраніл (THP) та флуорен-9-метилоксикарбоніл (Fmoc).

Інші переважні проміжні сполуки включають



Абревіатури "SEM" та "PMB" стосуються (триметилсіلیل) етоксиметилу та р-метоксibenзилу відповідно. Переважна проміжна сполука має структуру:

Де PG є захисною групою, T є реактивною групою, такою як заміщений або незаміщений бор, галоген, група NO₂ або NH₂, а T' є реактив-

ною групою, такою як CHO , CO_2H , CO_2R_3 , CONR_3R_3 , де R_3 групи були визначені вище.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом альтернативно або додатково із сполукою формули I або II можуть містити як активний інгредієнт фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або II або проліки або фармацевтично активний метаболіт такої сполуки або солі або сіль проліків або метаболіту. Такі сполуки, солі, проліки та метаболіти іноді означають загально названі в цьому описі "агенти регулювання клітинного циклу".

Термін "проліки" означає метаболічний попередник сполуки формули I або II (або їх солей), який є фармацевтично прийнятним. Проліки можуть бути неактивними, при їх введенні пацієнту, але перетворюються *in vivo* в активну сполуку формули I або II. Термін "активний метаболіт" означає метаболічний продукт сполуки формули I або II, який є фармацевтично прийнятним та ефективним. Проліки та активні метаболіти можна визначити за відомими методиками в цій галузі. Проліки та активні метаболіти сполуки можна ідентифікувати за звичайними методиками, відомими з рівня техніки. Дивись, [наприклад, Bertolini, G et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); та Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., Harwood Academic Publishers, 1991)].

Слід розуміти, що сполука формули I або II може виражати явище таутомерності, та структури формули в межах цього опису показують тільки одну із можливих таутомерних форм. Отже слід розуміти, що в межах цього винаходу формули включені будь-які таутомерні форм, які модулюють та/або інгібують активність кінази та які не обмежуються будь-якою однією таутомерною формою, використаною в межах структур формули.

Деякі сполуки цього винаходу можуть існувати як одиничні стереоізомери (тобто практично вільні від інших стереоізомерів), рацемати та/або суміші енантіомерів та/або діастереомерів. Всі такі одиничні стереоізомери, рацемати та їх суміші входять в обсяг даного винаходу. Переважно оптично активні сполуки, що заявляються, надаються в оптично чистій формі.

Як буде зрозуміло для фахівця в цій галузі, оптично чиста сполука, що має один хіральний центр (тобто один асиметричний атом вуглецю), містить, по суті, один з двох можливих енантіомерів (тобто є енантімерно чистим), а оптично чиста сполука, що містить більше одного хіального центру, є як діастереомерно, так і енантімерно чистою. Переважно сполуки цього винаходу використовуються у формі, яка принаймні на 90 відсотків є енантімерно чистою, тобто форма, що містить принаймні 90 відсотків одиничного ізомеру (80% енантіомерного надлишку ("е.н.") або діастереомерного надлишку ("д.н."), більш переважно принаймні 95% (90% е.н. або д.е.), ще

більш переважно принаймні 97,5 % (95% е.н. або д.е.) та більш переважно принаймні 99% (98% е.н. або д.е.). Крім того, формулами охоплюються сольвати, а також нерозчинні форми ідентифікованих структур. Наприклад, формули I або II містять сполуки вказаної структури як в гідратній, так і не в гідратній формах. Інші приклади сольватів включають структури в комбінації із ізопропанолом, етанолом, метанолом, DMSO, етилацетатом, оцтовою кислотою або етаноламіном.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот та основ визначеної сполуки та не може бути біологічно або інакше небажаною. Сполука цього винаходу може мати практично кислотну, практично основну або обидві функціональні групи та відповідно реагувати з будь-якою з ряду або неорганічних, або органічних основ, або неорганічних та органічних кислот для утворення фармацевтично прийнятної солі. Ілюстративні фармацевтично прийнятні солі включають солі, отримані шляхом проведення реакції сполук цього винаходу із мінеральною або органічною кислотою або неорганічною основою, наприклад, солі, що включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрогенфосфати, дигідрогенфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, бромиди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, суксінати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлоробензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати та манделати. Якщо сполука, що заявляється, є основою, то бажану фармацевтично прийнятну сіль можна отримати за будь-яким відповідним існуючим способом, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, азотна, фосфорна та подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова, малеїнова, бурштинова, мигдалева, фумарова, малінова, піровиноградна, щавлева, гліколева, саліцилова, піраносидильною кислотою, такою як, глюциронова або галактурінова кислота, альфагідроксиною кислотою, такою як лимонна або винна, амінокислотою, такою як аспарагінова або глутамінова, ароматичною кислотою, такою як бензойна або корична, сульфоновую кислотою, такою як п-толуолсульфонова або етансульфонова кислота та подібні.

Якщо сполука, що заявляється, є кислотою, то бажану фармацевтично прийнятну сіль можна отримати будь-яким відповідним способом, наприклад, шляхом обробки вільної кислоти органічною або неорганічною основою, наприклад, аміном (первинним, вторинним або третинним), гідроксидом лужних або лужноземельних металів та подібним. Ілюстративні приклади відповідних

солей включають органічні солі, похідні від амінокислот, такі як гліцин та аргінін, аміак, первинні, вторинні та третинні аміни та циклічні аміни, такі як піперидин, морфолін та піперазин та органічні солі, похідні від натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

У випадку агентів у вигляді твердих речовин для фахівців зрозуміло, що сполуки цього винаходу та їх солі можуть існувати у різних кристалічних або поліморфних формах, які входять в обсяг винаходу та визначених формул.

Агенти регулювання клітинного циклу згідно із цим винаходом є корисними як фармацевтичні агенти для лікування проліферативних порушень у ссавців, зокрема людей, із характерними небажаними проліфераціями ендогенних тканин. Сполуки формули I або II можна використовувати для пацієнтів, що мають порушення, пов'язані із надмірною клітинною проліферацією, наприклад, раки, псоріаз, імунологічні порушення, включаючи небажану проліферацію лейкоцитів, та рестеноз та інші порушення гладкої мускулатури. Крім того, такі сполуки можна використовувати для припинення дедиференціації постмітотичних тканин та/або клітин. Захворювання або порушення, пов'язані із нерегульованою або ненормальною клітинною проліферацією, включають, але без обмежень, наступні:

Різні види раків, включаючи, але без обмежень, карциному, гематопоіетичні пухлини лімфовузлів, гематопоіетичні пухлини мієлоїдного походження, пухлини мезенхімального походження, пухлини центральної та периферійної нервової системи та інші пухлини, включаючи меланому, семіному та саркому Капоші та подібні.

Хворобливий процес, для якого характерна ненормальна клітинна проліферація, наприклад, доброякісна гіперплазія простати, спадковий аденоматозний поліпоз, нейрофіброматоз, атеросклероз, легеневий фіброз, артрит, псоріаз, гломерулонефрит, рестеноз з наступною хірургічною операцією ангіопластики або судин, утворення гіпертрофічних шрамів, запальні кишкові захворювання, відторгнення трансплантованих органів, ендотоксичний шок та грибові інфекції.

Симптоми дефектів, пов'язаних із апоптозом, такі як раки (включаючи без обмежень згадані вище види), вірусні інфекції (включаючи без обмежень герпесвірус, поксвірус, вірус Епштейна-Барра, вірус Сінбіс та аденовірус), припинення розвитку СНІДу у ВІЧ-інфікованих пацієнтів, аутоімунні захворювання (включаючи без обмежень хронічну червону волчанку, ревматоїдний артрит, псоріаз, гломерулонефрит на засаді аутоімунного порушення, запальне кишечне захворювання, аутоімунний цукровий діабет), нейродегенеративні захворювання (включаючи без обмежень хворобу Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, пігментоз сітківки, захворювання Паркінсона, слабоумство на засаді СНІДу, спинальна атрофія мускулатури та мозжечкова дегенерація), мієлодиспластичні синдроми, апластична анемія, ішемічна травма на засаді інфарктів міокарду, ударів та реперфузійних травм, аритмія, атеросклероз, захворювання печінки, викликані токсинами або алкоголем, гематологічні захво-

рування (включаючи без обмежень хронічну та апластичну анемію), дегенеративні захворювання скелетно-м'язової системи (включаючи без обмежень остеропороз та артрит), риносинусит, з реакцією на аспірин, кістозний фіброз, розсіяний склероз, ниркові захворювання та болі при раках.

Активні агенти цього винаходу можна також застосовувати при інгібуванні розвитку інвазивних раків, ангіогенезу пухлин та метастаз. Більше того, активні інгредієнти за цим винаходом, наприклад, як CDK інгібітори, можуть модулювати рівень клітинного синтезу РНК та ДНК та отже є корисними при лікуванні вірусних інфекцій, таких як ВІЧ, вірус папіломи у людей, герпес вірус, вірус Епштейна-Барра, аденовірус, вірус Сінбіс, поксвірус та подібні.

Сполуки та композиції за цим винаходом інгібують активність кіназ, наприклад, комплекси CDK/цикліну, такі, що є активними в фазах G₀ або G₁ клітинного циклу, наприклад, комплекси CDK2, CDK4 та/або CDK6.

Специфічні дози агенту для регулювання клітинного циклу, призначені для отримання терапевтичного або інгібіторного ефекту, можна визначити згідно із звичайно прийнятими методиками та визначеними умовами стосовно конкретного випадку, включаючи, наприклад, призначений специфічний агент, спосіб введення, умов лікування, особистого стану пацієнта. Наприклад, денна доза агенту для регулювання клітинного циклу, який може бути призначений в разовій або багаторазових дозах, може містити приблизно від 0,01 мг/кг до 50 мг/кг ваги тіла.

Агенти для регулювання клітинного циклу за цим винаходом можна вводити за будь-яким відповідним способом, наприклад, орально, ректально, трансдермально, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або інтраносально. Агенти для регулювання клітинного циклу переважно вводять у склад композицій до їх введення пацієнту відповідно із призначенням.

Фармацевтичні композиції або препарати згідно із цим винаходом містять ефективну кількість агенту для регулювання клітинного циклу, при необхідності один або більше активних агентів, та фармацевтично прийнятний носій, такий як розріджувач або наповнювач для агенту; якщо носій служить розріджувачем, він може бути твердою речовиною, напівтвердою речовиною або рідиною, які діють як транспортний засіб, наповнювач або середовище для активного (них) інгредієнту (тів). Композиції згідно із винаходом можуть бути отримані шляхом змішування активного (них) інгредієнту (тів) із носієм, або розрідження його із носієм або капсулювання його в носій, та можуть бути у формі капсул, маленьких пакетикув, паперових коробок тощо. Приклади інгредієнтів, які комбінують із одним або більше агентами для регулювання клітинного циклу та із будь-якими іншими активними інгредієнтами, включають Авіцель (мікрокристалічну целюлозу), крохмаль, лактозу, дигідрат сульфату кальцію, білу трубочасту глину, цукрозу, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринову кислоту, горіхове масло, оливкове масло, моностеарат гліцерилу, Tween 80 (полісорбат 80), 1,3-

бутандіол, масло какао, бджолиний віск, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, моностеарат сорбіту, полісорбат 60, 2-октилдодесанол, бензильний спирт, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, дікальцієвий гідрофосфат, хлорид натрію та воду.

Композиції можна отримати в різних формах згідно із бажаним призначенням. Наприклад, фармацевтичні композиції можна виготовити у формі таблеток, пілюль, порошоків, драже, капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (як твердий препарат або у рідкому середовищі), мастила (наприклад, яке містить агенту для регулювання клітинного циклу до 10% від ваги тіла), твердо- або м'якожелатинових капсул, супозиторіїв стерильних ін'єкційних розчинів, стерильно упакованих порошоків та ін.

Аналогічно носій або розріджувач можуть включати відомі речовини з витримкою або вивільненням у часі, такі як гліцерильний моностеарат або гліцерильний дістеарат у чистому вигляді або змішані із воском, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилметакрилат та ін. Можна застосовувати різні фармацевтичні форми. Таким чином, якщо використовується твердий носій, препарат можна виготовляти у вигляді таблеток, поміщати у желатинові капсули у формі порошку або таблетки. Кількість твердого носія можна змінювати, але взагалі в межах від приблизно 25мг до 1г. При використанні рідкого носія препарат буде у формі сиропу, емульсії, м'яких желатинових капсул, стерильних ін'єкційних розчинів або суспензій в ампулах або флаконах або неводних рідких суспензіях.

Для отримання стійкої водорозчинної дозованої форми фармацевтично прийнятну сіль агента за цим винаходом розчиняли у водному розчині органічної або неорганічної кислоти, такої як 0,3М розчин бурштинової або лимонної кислоти. Якщо розчинної сольової форми не існує, агент може бути розчинений у відповідному сорозчиннику або суміші сорозчинників. Приклади відповідних сорозчинників включають, але не обмежують, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, гліцерин, та подібні у концентраціях в діапазоні від 0 до 60% від загального об'єму. У проілюстрованому варіанті сполуку формули I або II розчиняють у ДМСО та розріджували водою. Композиція може бути також у формі розчину солі активного інгредієнта у відповідному водному носію, такому як вода або ізотонічний сольовий розчин або розчин декстрази.

Композиції за цим винаходом можна виготовляти за загально відомими способами отримання композицій, наприклад, використовуючи такі прийняті технології, як змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, виготовлення порошоків, емульсій, капсулювання, уловлювання або ліофілізування. Фармацевтичні композиції можна скласти за звичайним способом, використовуючи фізіологічно прийнятні носії, які можна підібрати із наповнювачів та добавок, які полегшують переробку активних сполук у препарати, принагідні для фармацевтичного застосування.

Принадна рецептура залежить від вибраного способу введення. Для ін'єкцій агенти за цим ви-

находом можна виготовити у формі водних розчинів, переважно у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенкса, розчин Ринжера або фізіологічний розчин. Для трансмукозального введення проникливі агенти відповідають допустимим нормам, що використовуються у рецептурі. Такі проникливі агенти взагалі відомі в цій галузі.

Для орального введення сполуки можна включити у композицію шляхом комбінування активних сполук з фармацевтично прийнятними носіями, відомими в цій галузі. Такі носії дають можливість виготовити композиції із сполуками даного винаходу у вигляді таблеток, пілюль, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, гідросумішей, суспензій та ін. для орального сприйняття пацієнтом, який лікується. Фармацевтичні композиції для орального призначення можна отримати, використовуючи твердий наповнювач у суміші з активним інгредієнтом (агентом), при необхідності розтираючи результуючу суміш у порошок та обробляючи суміш гранул після додавання відповідних добавок за бажанням для отримання таблеток або ядер драже. Відповідні наповнювачі включають: цукри, що містять лактозу, манітол або сорбіт; кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, смоли, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію або полівінілпіролідон (ПВП). При бажанні можна додавати дезінтергуючі агенти, такі як полівінілпіролідон із перехресними зв'язками, агар, або алгінову кислоту або її сіль, наприклад, алгінат натрію.

На ядра драже наносять відповідне покриття. Для цього застосовують концентровані цукрові розчини, які можуть при необхідності містити гумоарабік, полівінілпіролідон, гель Карбопол, поліетиленгліколь та/або титановий діоксид, розчини глазурі та відповідні органічні розчинники або їх суміші. До таблеток або драже можна додавати барвники або пігменти для ідентифікації або розрізнення різних комбінацій активних агентів.

Фармацевтичні препарати, які можна застосовувати орально, включають капсули для проковтування, вироблені із желатину, а також м'які герметичні капсули, виготовлені із желатину та пластифікатору, такого як гліцерол або сорбіт. Капсули для проковтування можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язувальними агентами, такими як крохмалі, та/або із мастилами, такими як тальк або стеарат магнію, та при необхідності стабілізатори. В м'яких капсулах активні агенти можуть бути розчинені або суспендовані у відповідних рідинах, таких як жирні олії, зріджений парафін або рідкі поліетиленгліколи. Крім того, можна додавати стабілізатори. Всі рецептури для орального ведення повинні бути у дозах, відповідних для такого призначення. Для введення в ротову порожнину композиції можуть приймати форму таблеток або пілюль, виготовлених за звичайними рецептурами.

Для призначення в ніс або шляхом інгаляцій сполуки для використання згідно з цим винахо-

дом зручно поступають у формі аерозолі з контейнерів під тиском або балонів з використанням переносного агента, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого відповідного газу. У випадку стиснутого аерозолі доза може бути визначена вмонтованим клапаном для подачі дозованої кількості. Капсули та картриджі желатину для використання у інгаляторі або вдихальному апараті та подібних можна отримати з порошкової суміші сполуки та відповідного порошку основи, наприклад, лактози або крохмалю.

Сполуки можна приготувати для парентерального введення шляхом ін'єкцій, наприклад, болюсним або безперервним влиттям. Рецептури ін'єкцій можуть бути надані в одиничній дозі, наприклад, в ампулах або багаторазових упаковках з додатковим консервантом. Композиції можуть мати такі форми як суспензії, розчини або емульсії в олії або водних носіях та можуть містити формуючі агенти, наприклад, суспензійні, стабілізатори та/або диспергуючі агенти.

Фармацевтичні рецептури для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. Крім того, суспензії активних агентів можна отримати як відповідні масляні інжекційні суспензії. Відповідні ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла, такі як масло сезаму, або синтетичні естери жирних кислот, такі як етилалканоати або тригліцериди або ліпосоми. Водні ін'єкційні розчини можуть містити речовини, які збільшують в'язкість суспензії, такі як карбоксиметильна натрієва целюлоза, сорбіт або декстран. При необхідності в суспензії можна також ввести відповідні стабілізатори або агенти, які збільшують розчинність сполук для можливості отримання високо концентрованих розчинів. Для введення в око активний інгредієнт вводять у такий фармацевтично прийнятний офтальмологічний носій, щоб сполука зберігалася у контакті з очною поверхнею протягом досить значного часу для можливості проникнення сполуки в рогівку та внутрішню оболонку ока, включаючи, наприклад, передню камеру ока, задню камеру ока, склоподібне тіло, водянисту вільготу ока, рогівку, радужну оболонку, тіло вій, хрусталик ока, судинну оболонку / сітчатку та селеру. Фармацевтично прийнятний офтальмологічний носій може бути у вигляді мазі, овочевої олії або матеріалу для капсул. Сполука цього винаходу може бути також видавлена безпосередньо в склоподібне тіло ока та водянисту вільготу ока.

Альтернативно активний інгредієнт може бути у вигляді порошку для змішування перед використанням із відповідним носієм, наприклад, із стерильною водою, вільною від пірогену. Сполуки можна також приготувати у вигляді ректальних композицій, таких як свічки або стримувальна клізма, наприклад, що містить звичайну свічкову основу, таку як масло какао або гліцериди.

Крім складів, описаних вище, сполуки можна отримати як препарат пролонгованої дії. Такі довгодіючі композиції можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньо очно) або шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій. Таким чином, напри-

клад, сполуки можна скласти у композицію з відповідним полімерним або гідрофобним матеріалом (наприклад, як емульсію у прийнятному маслі) або іонообмінними полімерами, або як мало розчинні похідні, наприклад, як малорозчинна сіль.

Фармацевтичний носій для гідрофобних сполук є сорозчинною системою, що містить бензильний спирт, неполярний сурфактант, водозмішувальний органічний полімер та водну фазу. Сорозчинна система може бути VPD. VPD - це розчин 3 об'ємно-масових відсотка бензильного спирту, 80об./мас. відсотка неполярного поверхнево-активного полісорбату 80 та 65об./мас. відсотка поліетиленгліколя 300, доведеного до об'єму у абсолютному етанолі. Сорозчинна система VPD (VPD:5W) містить VPD, розчинений 1:1 із 5% декстрозою у водному розчині. Сорозчинна система VPD добре розчинює гідрофобні сполуки та сама майже не має токсичності при систематичному введенні. Звичайно пропорції сорозчинної системи можна міняти в широкому діапазоні, не порушуючи її властивостей розчинності та токсичності. Крім того, ідентичність сорозчинних компонентів можна змінювати: наприклад, інші низько токсичні неполярні сурфактанти можна використовувати замість полісорбату 80; розмір фракції поліетиленгліколю можна змінювати; поліетиленгліколь можна замінювати іншими біосумісними полімерами, наприклад, полівініловим піролідом; та декстрозу можна замінювати іншими цукрами або полісахаридами.

Альтернативно можна застосовувати інші системи постачання для гідрофобних фармацевтичних сполук. Як приклади постачальних носіїв або переносних засобів для гідрофобних ліків відомо ліпосоми та емульсії. Можна застосовувати визначені органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, хоча вони мають підвищену токсичність. Крім того, сполуки можна вводити, використовуючи системи підтримання виділення, такі як напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичні агенти. Були визначені належними різні відомі в даній галузі матеріали, що підтримують виділення. Капсули поступового виділення в залежності від їх хімічного походження можуть виділяти сполуки протягом від декількох тижнів до більше, ніж 100 днів. В залежності від їх хімічного походження та біостійкості терапевтичних реагентів можна застосовувати додаткові заходи для стійкості протеїнів. Фармацевтичні композиції також можуть містити носії або наповнювачі твердої або гелевої фази. Приклади таких носіїв або наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин та полімери, такі як поліетиленгліколь. Деякі сполуки цього винаходу можна отримати у вигляді солей з фармацевтично прийнятними протиіонами. Фармацевтично прийнятні солі можна утворювати з багатьма кислотами, включаючи хлористоводневу, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову та інші кислоти. Солі мають тенденцію розчинюватись краще у водних та інших апротонних розчинниках, ніж існувати у відповідних формах вільних основ.

Фармацевтична композиція згідно з цим винаходом містить агент регулювання клітинного циклу та, при необхідності один або більше інших активних інгредієнтів, таких як відомий антипроліферативний агент, який узгоджується із агентом регулювання клітинного циклу та є принагідним для лікування даної симптоматики.

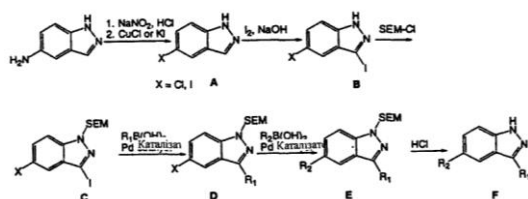
Сполуки можна використовувати як антиангіогенні агенти та агенти для модулювання та/або інгібування активності протеїн-кіназ, таким чином забезпечуючи лікування раку або інших захворювань, пов'язаних із клітинною проліферацією, опосередковану протеїн-кіназами. Терапевтично ефективні кількості агентів за цим винаходом можна використовувати для лікування захворювань, опосередкованих модуляцією або регулюванням протеїн-кіназ. "Ефективна кількість" означає кількість агента, яка при введенні її ссавцям в разі необхідності, є достатньою для ефективного лікування захворювання, опосередкованого активністю однієї або більше протеїн-кінази. Таким чином, наприклад, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I, її солі, активного метаболіту або проліку є кількість, достатня для модуляції, регулювання або інгібіції активності однієї або більше кіназ таким чином, щоб послабити або частково зняти хворобливий стан, опосередкований цією активністю.

"Лікування" означає принаймні послаблення хворобливого стану у ссавця, наприклад, людини, яка знаходиться, принаймні частково, під дією активності однієї або більше протеїн-кіназ та включає: запобігання виникнення хворобливого стану у ссавців, зокрема, коли відомо, що ссавець схильний до хворобливого стану, але його наявність не була продіагнована; модуляцію та/або інгібіцію хворобливого стану; та/або послаблення хворобливого стану.

Агенти, що заявляються, можна отримати, використовуючи схеми реакцій та схеми синтезу, описані нижче, застосовуючи відомі методи з використанням вихідних речовин, які існують.

Ілюстративні загальні схеми 1-6, показані нижче, можна використати для отримання сполук за цим винаходом

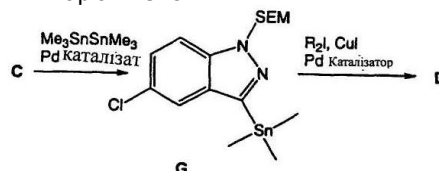
СХЕМА 1



Галогеновану проміжну сполуку A можна отримати за стандартною діазотацією 5-аміноіндазолу та обробкою отриманої солі діазонію відповідною сіллю галіду, наприклад, CuCl або KI . Потім для отримання 3-галоіндазолу B подальша галогенізація досягається обробкою відповідною основою, такою як гідроксид натрію або калію та елементарним галогеном, наприклад, йодом. Проміжна сполука B захищається за допомогою будь-якої із відповідних захисних груп та обробляється (переважно стоїхметрично) алкільною або арильною борною кислотою або естером та відповідним паладієвим каталіза-

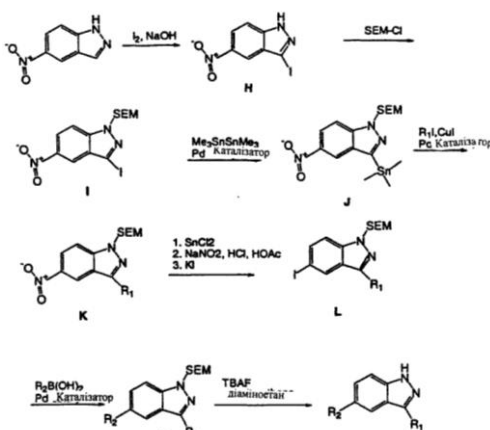
тором, наприклад, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, для прискорення вибіркової реакції в позиції C-3. Потім шляхом реакції із другою алкільною або арильною борною кислотою або естером та відповідним паладієвим каталізатором отримується бажана 3,5-дизаміщена проміжна сполука E, яка потім звільнюється від захисту для отримання кінцевої сполуки F. Умови звільнення від захисту узгоджуються із визначеною захисною групою, для якої були застосовані, наприклад, кислотні умови для зняття ТГП захисної групи. R_1 та R_2 є такими, як визначено вище, та можуть бути R'_1 , R'_2 .

Варіант Схеми 1



Вище показаний альтернативний варіант схеми синтезу 1 включає обробку проміжної сполуки C, де X є Cl, частками алкільного дітину, наприклад, гексаметильний дітин, у супроводі відповідного паладієвого каталізатора для отримання проміжної сполуки G. За реакцією проміжної сполуки G із алкільним або арильним галідом та відповідним паладієвим каталізатором отримали бажану проміжну сполуку D, яка далі перетворюється, як вказано вище.

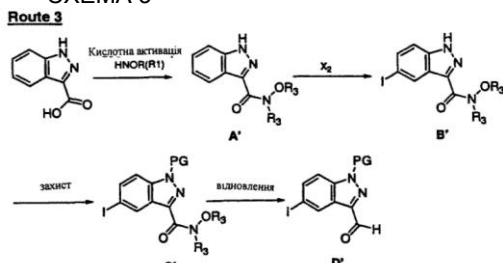
СХЕМА 2



Альтернативно, як показано на схемі 2 вище, 5-нітро індазол можна галогенізувати, як показано вище для проміжної A при отриманні нітросполуки H, шляхом обробки відповідною основою, такою як гідроксид натрію або калію та елементарним галогеном, наприклад, йод, для отримання проміжної сполуки I після проведення стандартного захисту відповідної захисною групою. Обробка проміжної сполуки I видами алкільного дітину, наприклад, гексаметильним дітином, у супроводі відповідного паладієвого каталізатора для отримання проміжної сполуки J. Далі проведення реакції нітросполуки J із алкільною або арильною борною кислотою або естером та відповідним паладієвим каталізатором отримали 3-заміщений індазол K. Відновленням K відповідним відновлювальним агентом, таким як водень, у супроводі паладієвого каталізатора або SnCl_2 отримується амін. Діазотизацією отриманого 5-аміно індазолу та обробкою отриманої солі діазонію відповідною

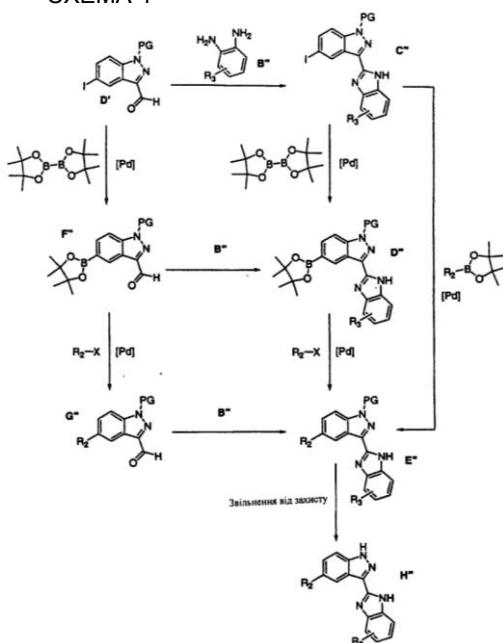
сіллю галіду, наприклад, CuCl або KI , отримали проміжну галосполуку L . Проведенням реакції L із алкільною або арильною борною кислотою або естером та відповідним паладієвим каталізатором отримали проміжну сполуку M , яку звільнили від захисту, як вказано вище, для отримання кінцевої сполуки F . R_1 та R_2 є такими, як визначено вище, та можуть бути R'_1 , R'_2 .

СХЕМА 3



На схемі 3, показаній вище, 3-карбоксиіндазол активується для отримання ацильованої сполуки, такої як карбонілдіамідазол, яка потім обробляється відповідним алкоксиалкільним аміном, таким як N,N -диметилгідроксиамін, для отримання амідів A' . Вибірковою галогенізацією проміжної сполуки A' елементарним галогеном, таким як бром або йод, та переважно каталізатором, таким як біс(трифторацетокси)йодозобензол або біс(ацетокси)йодозобензол отримали 5-галоіндазол B' . Шляхом захисту проміжної B' при стандартних умовах відповідною захисною групою, такою як ПМБ або ТГП, отримали захисний амід C' . Відновленням C' відповідним відновлювальним агентом, таким як гідрид алюмолітію або подібним гібридним відновлювальним агентом, отримали проміжний альдегід D' . R_3 є таким як описано вище, та є переважно заміщеним або незаміщеним алкілом, переважно нижчим алкілом.

СХЕМА 4



В схемі 4, показаній вище, проміжна сполука D' реагує із заміщеним діаміном B'' та відповід-

ним окислювальним агентом, таким як сірка, для отримання бензімідазолу C'' . Перетворення сполуки C'' у відповідний борний естер D'' супроводжується реакцією із відповідною сполукою дибору, наприклад, дипінаколатодибор або інше електрофільне джерело бору, та паладієвим каталізатором. Проміжна сполука D'' далі реагує із галогенованим арильним або алкільним галідом у супроводі паладієвого каталізатора для отримання 5-заміщеної проміжної індазольної сполуки E'' , яка після відповідного звільнення від захисту приведе до отримання кінцевої сполуки H'' .

Альтернативно проводять реакцію вихідної сполуки D' із відповідним видом дибору, таким як біс(пінаcolato)дибор або інше електрофільне джерело бору, та відповідним паладієвим каталізатором для отримання борного естеру F'' . Перетворенням сполуки F'' у проміжну сполуку D'' виконується, як описано вище для проміжної сполуки D' .

Інше альтернативне перетворення можна виконати проведенням реакції проміжного альдегіду F'' із заміщеним арильним або алкільним галідом для забезпечення R_2 паладієвим каталізатором для отримання G'' , яка далі реагує із заміщеним діаміном B'' та відповідним окислювальним агентом, таким як сірка для отримання бензімідазолу E'' . Звільненням від захисту, аналогічно описаному вище, отримали кінцеву сполуку H'' . R_1 та R_2 є такими, як визначено вище, та можуть бути R'_1 , R'_2 , R_3 є таким, як визначено вище.

За іншим способом отримання проміжної сполуки E'' можна виконати реакцію сполуки, такої як C'' безпосередньо із відповідною алкільною борною кислотою або естером в умовах відповідного паладієвого каталізу.

Додаткові види електрофільного бору, які можна використовувати, мають наступну структуру:

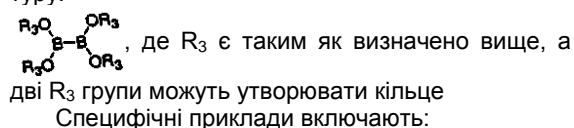
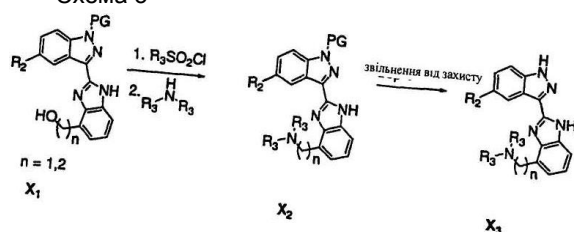
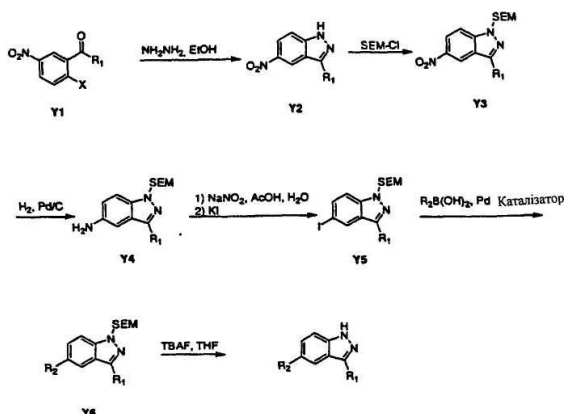


Схема 5



В схемі 5 вище спиртова проміжна сполука X_1 може бути активована, наприклад, проведенням реакції із сульфоновим галідом, таким як метансульфоновий хлорид, та відповідною основою, такою як заміщений амін для отримання проміжної сполуки X_2 , яка потім звільнюється від захисту у відповідних умовах. R_2 є таким, як визначено вище, та може бути R'_2 . R_3 є таким, як визначено вище.

СХЕМА 6



В схемі 6, показаній вище, структура ядра індазолу формується при утворенні структури 2-гало-5-нітрофеніл-арильного кетону Y1 із гідрaziном для отримання необхідного 3-арил-5-нітроіндазолу Y2. Наступним захистом та відновленням отримали амін Y4. Як описано в схемі 2, діазотизацією, обробкою солі діазонію за допомогою KI та потім з'єднанням йодної проміжної сполуки із арильною борною кислотою отримали захищену 3,5-бісариліндазольну проміжну сполуку Y6. Потім стандартним звільненням від захисту отримали кінцеві продукти. R₁ та R₂ є такими, як визначено вище, та можуть бути R'₁ та R'₂.

Отримання певних переважних сполук цього винаходу описано детально в наступних прикладах. Фахівцю в цій галузі стане очевидним, що описані хімічні реакції можна легко прилаштували для отримання ряду інших інгібіторів кіназ за цим винаходом. Наприклад, синтез непоказаних сполук згідно із цим винаходом можна успішно виконати в різних модифікаціях, очевидних для фахівця, наприклад, використовуючи інші відповідні реагенти, відомі з рівня техніки, або змінюючи звичайними способами умови реакцій. Альтернативно інші реакції, надані в цьому описі або відомі із рівня техніки можна визнати застосовними для отримання інших сполук цього винаходу.

В прикладах, описаних нижче, якщо іншого не обумовлено, всі значення температур подані в градусах за Цельсієм та всі долі та проценти - за масою. Реагенти були поставлені від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company або Lancaster Synthesis Ltd, та були використані без подальшого очищення, якщо іншого не вказано. Тетрагідрофуран (ТГФ) та N,N-диметилформамід (ДМФ) придбали від Aldrich у якісно герметизованих пляшках та використовували в отриманому вигляді. Всі розчинники очищали, використовуючи стандартні методики, відомі фахівцям, якщо іншого не обумовлено. Реакції, подані нижче, проводили під позитивним тиском аргону або азоту або в осушувальній трубці при температурі оточуючого середовища (якщо іншого не обумовлено) у безводних розчинниках, а реакційні колби були оснащені каучуковою перегородкою для введення підкладок та реагентів шприцом. Скляний посуд був осушений у сушильній шафі та/або нагрівальному пристрої. Аналітична тонкошарова хроматографія (ТШХ) була виконана на 60 F 254 тарілках Analtech із силікагелем та склянкою підкладкою (0,25мм) та

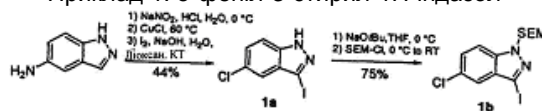
елюйована з відповідними співвідношеннями розчинників (о/о), і позначена, де відповідність дотримується. Реакції були досліджені за допомогою ТШХ та припинені по мірі витрат вихідних матеріалів.

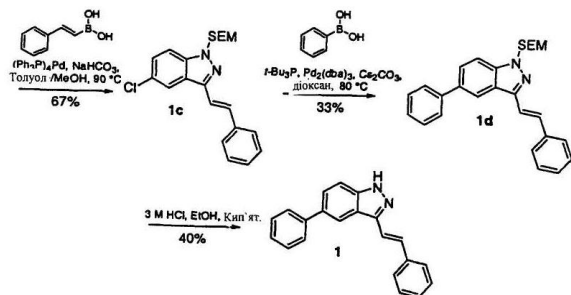
Візуалізація верхніх тарілок була зроблена панізаальдегідним розпилювальним реагентом або реагентом фосфомолібденової кислоти (Aldrich Chemical 20% за масою в етанолі) та активована нагріванням. Обробка була типово виконана шляхом подвоєння об'єму реакції з реакційним або екстрагувальним розчинником та потім промивкою вказаним водним розчином з використанням 25% за об'ємом відносно об'єму екстракції, якщо іншого не обумовлено. Кінцеві розчини були осушені крізь безводний розчин Na₂SO₄ до фільтрації та випарювання розчинників під зниженим тиском на обертальному випарювачі та відмічені як розчинники, вилучені під вакуумом. Флеш колоночну хроматографію [Still et. al., J.Org. Chem., 43, 2923 (1978)] виконували чистим тонким шаром силікагелю Бейкера (47-61μm) та силікагелем: співвідношення сировини 20:1 до 50:1, якщо іншого не обумовлено. Гідрогеноліз було виконано під тиском, вказаним в прикладах, або під атмосферним тиском.

¹H-ЯМР спектри були зареєстровані на інструменті Брукера при частоті 300МГц та ¹³C-ЯМР спектри були зареєстровані на інструменті Брукера при частоті 75МГц. ЯМР спектри були отримані як розчини CDCl₃ (результати занотовані у частинах на мільйон) з використанням хлороформу як контрольну речовину (7,25 частин на мільйон та 77,00 частин на мільйон) або CD₃OD (3,4 та 4,8 частин на мільйон та 49,3 частин на мільйон), або внутрішньо тетраметилсілан (0,00 частин на мільйон) при відповідності. Інші ЯМР розчинники були використані при необхідності. При реєстрації максимальних мультиплетних рівнів використовують наступні аббревіатури: s (синглет), d (дуплет), t (триплет), m (мультиплет), br (поширений), dd (дуплет дуплетів), dt (дуплет триплетів). Зв'язувальні константи, при їх наявності, подані в герцах (Hz). Інфрачервоні спектри (IR) записані на спектрометрі Perkin-Elmer FT-IR як кісткове масло, пігулки KBr або розчини CDCl₃, та при наявності реєструються у хвильових числах (см⁻¹). Масові спектри були отримані з використанням LSIMS або електропультверізацією. Всі точки плавлення (ТП) не коригуються.

Вихідні матеріали, використані в прикладах, комерційно існують та/або можуть бути отримані за відомими технологіями.

Приклад 1: 5-феніл-3-стирил-1H-індазол





(а) Проміжна сполука 1а - 5-хлоро-3-йодо-1Н-індазол:

5-Аміно-1Н-індазол (15,41г, 116ммоль) суспензували у суміші води (250мл), льоду (250мл) та концентрованої соляної кислоти (100мл). Суміш охолоджували в крижаній соляній ванні до внутрішньої температури -5°С. До цієї суміші додавали нітрит натрію (8,78г, 127ммоль) у воді (75мл), охолоджений до 0°С. Результуючий розчин діазонію перемішували протягом 15 хвилин при -5°С. Розчин хлориду міді (І) (14,9г, 151ммоль) у концентрованій соляній кислоті (150мл) охолоджували до 0°С та потім по краплях додавали до розчину діазонію, утворюючи при цьому оранжевий осад. Охолоджувальну ванну знімали та дозволили реакційній суміші нагрітись до кімнатної температури. Виділення газу починається при внутрішній температурі 10°С. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин виділення газу припиналося. Потім колбу нагрівали до 60°С протягом 30 хвилин, потім нагрівали до -15°С. При цьому утворювався коричневий осад. Його збирали відсосною фільтрацією та сушили у вакуумному ексікаторі крізь NaOH протягом 16 годин для отримання 5-хлоро-1Н-індазол (25,6г) у вигляді жовтуватокоричневого порошку.

Цю необроблену проміжну сполуку розчиняли у 1,4-діоксані (400мл). До розчину додавали 3М водний NaOH (400мл) та йодні флокени (35,3г, 139ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш нейтралізували до pH=6 20% водним розчином лимонної кислоти, викликаючи зміну темного забарвлення на світло зелений. До розчину додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (~400мл), викликаючи зміну зеленого забарвлення на жовтий, та розчин екстрагували етилом ацетатом (3×1000мл). Комбіновані органічні екстракти сушили крізь сульфат натрію, збирали відсосною фільтрацією крізь грубу фриту та концентрували до зеленого осаду, який потім розчиняли у етилацетаті (500мл), відфільтровували крізь шар целіту, концентрували до утворення твердої речовини зеленого кольору. Очищенням хроматографією крізь силікагель (25% етилацетат/гексани) отримали 5-хлоро-3-йодо-1Н-індазол 1а (14,18г, 44% із 5-аміно-1Н-індазолу) у вигляді білуватої твердої речовини. ТП=198-199°С; R_f=0,53 (59% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,44 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J=8,7 Hz), 13,68 (s, 1H). Анал. (C₇H₄ClIN₂) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 1b - 5-хлоро-3-йодо-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-індазол:

5-хлоро-3-йодо-1Н-індазол 1а (8,86г, 31,8ммоль) розчиняли у ТГФ (100мл) та охолоджували у крижаній соляній ванні до 0°С. Потім додавали твердий т-бутоксид натрію (3,67г, 38,2ммоль) та суміш перемішували при 0°С протягом 1 години. Потім додавали 2-(триметилсиланіл)етоксиметильний хлорид (7,96г, 38,2ммоль) та продовжували перемішування при 0°С протягом ще 1 години. Розчин розріджували етилацетатом (200мл), промивали водою (100мл) та розсолем (100мл). Органічний шар сушили сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (5-20% етилацетат/гексани) отримали 1b (9,75г, 75%) у вигляді жовтого масла: R_f=0,39 (5% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ - 0,06 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,55 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,70 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H, J=8,9, 1,7 Hz), 7,49 (m, 2H). Анал. (C₁₃H₁₈ClIN₂OSi) C, H, N.

(с) Проміжна сполука 1с - 5-хлоро-3-стирил-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-індазол:

5-хлоро-3-йодо-2-8ЕМ-індазол 1b (553мг, 1,35ммоль), стирилборну кислоту (300мг, 2,03ммоль) та тетракіс (трифенілфосфін) паладій (78,2мг, 0,068ммоль) розчиняли у толуолі (10мл) та метанолі (1,4мл). Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,7мл) та суміш нагрівали у 90 С масляній ванні протягом 3 годин. При цьому спостерігається легке кипіння. Після охолодження до кімнатної температури розчин розчиняли водою (15мл) та екстрагували етилацетатом (4×50мл). Комбіновані органічні екстракти сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (толуол) отримали чисту речовину 1с (350,7мг, 67%) у вигляді жовтого масла: R_f=0,20 (толуол); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ - 0,09 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,55 (t, 2H, J=8,3 Hz), 5,65 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,54 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J=1,6 Hz). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ - 1,5, 17,7, 66,5, 77,9, 111,0, 119,2, 120,3, 123,6, 126,5, 127,3, 127,4, 128,0, 128,7, 131,6, 136,9, 139,4, 142,5. Анал. (C₂₁H₂₅ClIN₂OSi·0,02 CHCl₃) C, H, N, Cl.

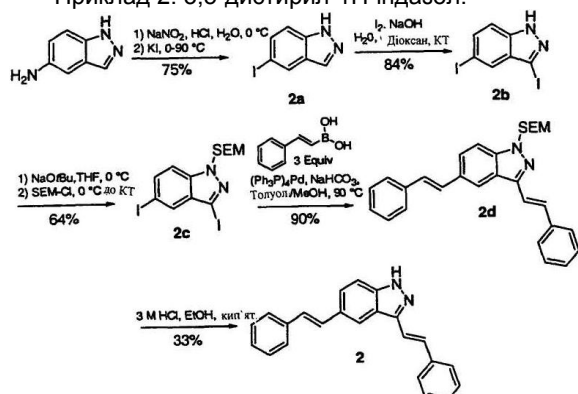
(d) Проміжна сполука 1d - 5-феніл-3-стирил-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-індазол:

До розчину 5-хлоро-3-стирил-2-8ЕМ-індазолу 1с (209,4мг, 0,544ммоль) у сухому 1,4-діоксані (0,5мл) додали феніл борну кислоту (69,6мг, 0,571ммоль), карбонат цезію (213мг, 0,653ммоль) та тріс(добензилідинацетон)дипаладій (10,0мг, 0,0108ммоль). Потім додали розчин фосфін три-трет-бутилу у 1,4-діоксані (0,1М, 0,217мл) та суміш нагрівали до 80°С протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розрідили етильним естером (20мл) та фільтрували крізь шар целіту для вилучення чорного осаду паладію. Фільтрат сушили сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (толуол) для отримання 1d (77,2мг, 33%) у вигляді безбарвного масла: R_f=0,09 (толуол); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ - 0,04 (s, 9H), 0,93 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,62 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,76 (s, 2H, J), 7,3-7,7 (m, 14H), (m, 14H), 8,17 (s, 1H). Анал. (C₂₃H₃₀N₂OSi·0,2 H₂O) C, H, N.

(е) Приклад 1 - 5-феніл-3-стирил-1Н-індазол:

Проміжну сполуку 1d (68,1мг, 0,16ммоль) розчиняли у чистому етанолі (2,0мл) та 3М HCl (2,0мл). Розчин нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 20 годин, охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, відфільтровували, концентрували, очищали хроматографією крізь силікагель (25-50% етилацетат/гексани) та отримали вказану сполуку (19,2мг, 40%) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,14$ (25% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 7,3-7,7 (m, 13H), 8,20 (s, 1H), 10,3 (br s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$ 297,1392 (MH^+), знайдено 297,1398. Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 2: 3,5-дистирил-1Н-індазол:



(а) Проміжна сполука 2а - 5-йодо-1-Н-індазол:

5-йодо-1Н-індазол (10,21г, 76,7ммоль) суспендували у суміші води (100мл), льоду (100мл) та концентрованої соляної кислоти (35мл). Суміш охолоджували в крижаній соляній ванні до внутрішньої температури -5°C . До цієї суміші додавали нітрит натрію (5,82г, 84,4ммоль) у воді (30мл), охолодженій до 0°C . Результуючий розчин діазонію перемішували протягом 10 хвилин при -5°C , потім повільно по краплях додавали розчин йодиду калію (15,3г, 92ммоль) у воді (50мл). При додаванні перших крапель розчину KI починається значне спінювання, а потім утворюється чорна смола. Після закінчення додавання суміш нагрівали до 90°C протягом години. Смолянистий осад розчиняли та при нагріванні виділяється перламутровий пар. Потім реакцію охолоджували до кімнатної температури і при цьому утворюється дрібнозернистий коричневий осад. Цей осад збирали відсосною фільтрацією та осушували у вакуумі для отримання 5-йодоіндазолу 2а (14,12г, 75%) у вигляді коричневого порошку: $R_f=0,28$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J=8,5, 1,5$ Hz), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 13,23 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}_2$) C, H, I, N.

(b) Проміжна сполука 2b - 3,5-дйодо-1-Н-індазол

Проміжну сполуку 2b отримали способом синтезу аналогічно синтезу проміжної сполуки 1а. Обробкою проміжної сполуки 2а йодом та гідроксидом натрію отримали 3,5-дйодо-1-Н-індазол 2b (84%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$R_f=0,39$ (30% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,41 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=0,9$ Hz) 13,65 (s, 1H).

(с) Проміжна сполука 2с - 3,5-Дйодо-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-індазол:

За способом синтезу, подібним способу синтезу проміжної сполуки 1b, обробкою 3,5-дйодоіндазолу 2b т-бутоксидом натрію та хлоридом 2-(триметилсіліл)етоксиметилу отримали 2с (64%) у вигляді жовтого масла: $R_f=0,53$ (30% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ - 0,05 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,54 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 5,69 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J=1,5$ Hz).

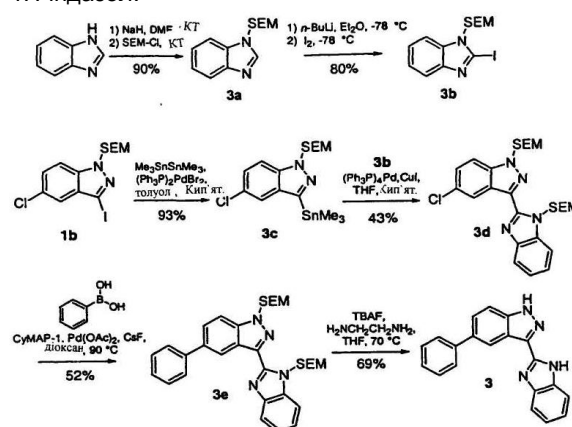
(d) Проміжна сполука 2d - 3,5-Дистирил-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-індазол:

Стирилборну кислоту (186мг, 1,26ммоль) додали до розчину 2с (210,0мг, 0,42ммоль) та тетракіс (трифенілфосфін) паладію (48,5мг, 0,042ммоль) у толуолі (3,5мл) та метанолі (0,5мл). Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,05мл) та суміш нагрівали у 90°C масляній ванні (легке кипіння) протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин заливали у воду (15мл) та екстрагували етилацетатом (4×50мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (толуол) отримали 2d (170,9мг, 90%) у вигляді жовтого масла: $R_f=0,10$ (толуол); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 5,73 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, $J=16$ Hz), 7,3-7,7 (m, 16H), 8,05 (s, 1H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ - 1,5, 17,6, 66,4, 77,7, 110,1, 119,4, 119,8, 123,3, 125,1, 126,3, 126,5, 127,8, 128,6, 128,7, 128,9, 131,3, 137,1, 137,3, 140,6, 143,3. Анал. ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,1 \text{CHCl}_3$) C, H, N.

(е) Приклад 2 - 3,5-дистирил-1Н-індазол:

Обробкою 2d за допомогою 3М HCl аналогічно прикладу 1 отримали приклад 2 3,5-дистирил-1Н-індазол (33%) у вигляді яскраво жовтої твердої речовини: $R_f=0,11$ (25% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,2-7,7 (m, 16H), 8,076 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2$ 323,1548 (MH^+), знайдено 323,1552. Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 3: 3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-5-феніл-1Н-індазол:



(а) Проміжна сполука 3а - 1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-бензоімідазол:

(Дивись аналогічну процедуру у Whitten et al., J. Org. Chem. 51, 1891 (1986), на що в цьому описі зроблено посилання): Твердий 1Н-бензоімідазол (30г, 254ммоль) додавали по малих порціях до суспензії гідриду натрію (10,2г 60% дисперсії у мінеральному маслі, 254ммоль) у ДМФ (350мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 3 годин та потім охолоджували до 0°C у крижаній ванні. Потім по краплях додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметильний хлорид (46,57г, 279ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, нагріваючи до кімнатної температури по мірі розтоплення льоду, потім заливали у воду (1л) та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, осушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (50-85% етилацетат/гексани) і отримали 3а (56,63мг, 90%) у вигляді яскраво-жовтого масла: $R_f=0,40$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ - 0,04 (s, 9H), 0,90 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,50 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,53 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,96 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 3b - 2-йодо-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-бензоімідазол:

Розчин N-SEM-бензоімідазол (проміжна сполука 3а) (19,19г, 77,25ммоль) у сухому етильному ефірі (150мл), охолоджений до -78°C у ванні із суміші сухого льоду та ацетону, додали крізь катетер по краплях до розчину н-бутиллітію (46мл 2,5М у гексанах, 116ммоль) у сухому етильному ефірі (150мл), також охолоджену до -78°C у ванні із суміші сухого льоду та ацетону. Додавання розчину бензоімідазольного розчину займає 10 хвилин. Перемішування продовжували більше 15 хвилин, протягом цього періоду суміш приймає темно-червоне забарвлення. Результуючий розчин ариллітію по краплях додавали крізь катетер у розчин йодних флокенів (49г, 193ммоль) у сухому ефірі (500мл), охолоджену до -78°C у ванні із суміші сухого льоду та ацетону. Після закінчення додавання (10 хвилин) охолоджувальну ванну знімали та реакційній суміші давали нагрітися протягом 30 хвилин до внутрішньої температури - 10°C. Потім додавали воду (250мл) та суміш промивали насиченим водним розчином бісульфату натрію (2×200мл). Органічний шар осушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель для отримання 3-йодо-п-SEM-1Н-бензоімідазолю 3b (22,84мг, 80%) у вигляді жовтої твердої речовини: ТП=60-63°C $R_f=0,70$ (етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ - 0,04 (s, 9H), 0,92 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,58 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,53 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,73 (m, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{OSiNa}$ 397,0209 (MNa^+), знайдено 397,0204. Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{OSi}$) C, H, I, N.

(c) Проміжна сполука 3с - 5-хлоро-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-3-(триметилстаніл)-1Н-індазол:

Суміш проміжної сполуки 1b (6,25г, 15,3ммоль), гексаметилдитин (10,2г, 30,5ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II)дибромід (242мг, 0,306ммоль) у толуолі (50мл) нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 15 хвилин, потім охолоджували, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (5-50% етилацетат/гексани) отримали речовину 3с (6,34мг, 93%) у вигляді світло-жовтого масла: $R_f=0,21$ (5% етилацетат/гексани), $R_f=0,23$ (толуол); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ - 0,06 (s, 9H), 0,56 (s, із малими боковими смугами частот 9H), 0,87 (t, 2H, J=8,4 Hz), 3,54 (t, 2H, J=8,4 Hz), 5,75 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J=1,8 Hz). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{ClIN}_2\text{OSiSn}$) C, H, I, N.

(d) Проміжна сполука 3d - 5-хлоро-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилстаніл)-етоксиметил]-1Н-бензоімідазол-2іл}-1Н-індазол:

Суміш 3с (4,47г, 10,03ммоль) 3b (4,12г, 11,03ммоль), тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0) (579мг, 0,50ммоль) та йодид міді (I) (190мг, 1,00ммоль) у ТГФ (100мл) нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Додатково додавали каталізатор (580мг, 0,50 та CuI (200мг, 1,05ммоль) та продовжували кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури чорний осад фільтрували, фільтрат концентрували та залишок очищали хроматографією крізь силікагель (толуол) для отримання чистої 3d (2,29г, 43%) у вигляді безбарвного масла, яке кристалізується при відстоюванні ТП=80-82°C; $R_f=0,10$ (10% етилацетат/гексани), $R_f=0,13$ (толуол); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ - 0,15 (s, 9H), -0,06 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,91 (t, 2H, J=8,4 Hz), 3,60 (t, 2H, J=8,4 Hz), 3,61 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,80 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=9,0, 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, J=2,1 Hz). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Si}_2$) C, H, Cl, N.

(e) Проміжна сполука 3е - 5-фенілхлоро-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1Н-бензоімідазол-2-іл}-1Н-індазол:

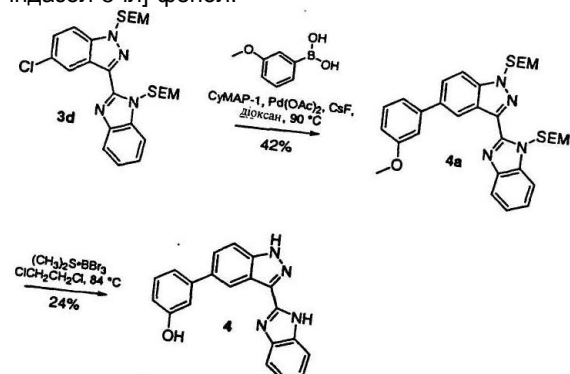
Суміш 3d (192,0мг, 0,363ммоль), фенілборної кислоти (66,4мг, 0,544ммоль), ацетату паладію (II) (3,3мг, 0,0145ммоль) (CuMAP-1 [дивись аналогічну процедуру у Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120, 9722 (1998)] (5,7мг, 0,0145ммоль) та фторид цезію (165мг, 1,09ммоль) у 1,4-діоксані (3,6мл) нагрівали у 100°C масляній ванні протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (20мл) та фільтрували для вилучення чорного осаду. Фільтрат промивали ІМ водним розчином гідроксиду натрію (20мл), осушували сульфатом натрію, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (0-4% метанолу у дихлорметані) для отримання 3е (107,0мг, 52%) у вигляді світло-жовтого масла: $R_f=0,26$ (дихлорметан); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ - 0,15 (s, 9H), -0,04 (s, 9H), 0,86 (t, 2H,

J=8,1 Hz), 0,95 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,66 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,85 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,49 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,63-7,80 (m, 5H), 7,91 (m, 1H), 8,88 (s, 1H). Анал. ($C_{32}H_{42}N_4O_2Si_2 \cdot 0,4 H_2O$) C, H, N.

Приклад 3: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-феніл-1H-індазол:

Фторид тетрабутиламонію (1,0M у ТГФ, 3,16мл) та 1,23-діаміноетан (95мг, 1,58ммоль) додавали до проміжної сполуки 3e (90,2мг, 0,158). Розчин нагрівали у 70°C масляній ванні (легке кипіння) протягом 20 годин та продовжували кип'ятіння із зворотним холодильником протягом ще 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розріджували етилацетатом (30мл) та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічний шар осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (25-50% етилацетат/гексани) отримали 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-феніл-1H-індазол 3 (33,9мг, 69%) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,30$ (50% етилацетат/гексани); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,21 (квінтет d, 2H, J=5,7, 1,5 Hz), 7,39 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,53 (t, 3H, J=7,5 Hz), 7,76 (m, 5H), 8,71 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS обчислено для $C_{20}H_{15}N_4$ 311,1297 (MH^+), знайдено 311,1283.

Приклад 4: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-фенол:



(a) Проміжна сполука 4a - 5-(3-метоксифеніл)-1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-3-[1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол:

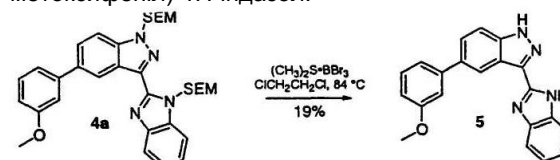
Суміш 3d (371,5мг, 0,702ммоль), 3-метоксифенілборної кислоти (160мг, 1,05ммоль), ацетату паладію (II) (7,9мг, 0,0355ммоль) СуМАР-1 [дивись аналогічну процедуру у Old et.al., J. Am.Chem. Soc, 120, 9722 (1998)], на яку в цьому описі зроблено посилання, (14мг, 0,0355ммоль) та фторид цезію (320мг, 2,11ммоль) у 1,4-діоксані (7,1мл) нагрівали у 90°C масляній ванні протягом 22 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (50мл) та фільтрували для вилучення чорного осаду. Фільтрат осушували сульфатом магнію, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (10% етилацетат/гексани) для отримання 4a (178,3мг, 42%) у вигляді світло-жовтого масла: $R_f=0,20$ (10% етилацетат/гексани); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ -0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,95 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,61 (t, 2H,

J=8,1 Hz), 3,66 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 6,93 (ddd, 1H, J=1,1, 2,5, 8,1 Hz), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, J=1,5, 8,7 Hz), 7,93 (m, 1H), 8,87 (s, 1H). Анал. ($C_{33}H_{44}N_4O_3Si_2$) C, H, N.

Приклад 4 -3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-феніл:

Розчин проміжної сполуки 4a (88,3мг, 0,147ммоль) у 1,2-дихлоретані (3,0мл) обробляли комплексом трибромиду бору-сульфіду метилу (1,0M у дихлорметані, 0,588мл) та нагрівали до кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додали воду (5,0мл) та перемішування продовжували ще протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розріджували диетильним ефіром (30мл), та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічний шар промивали 1M NaOH (3×30мл). Комбіновані водні шари окислювали соляною кислотою до pH=1 6M HCl та екстрагували поступово ефіром (30мл), етилацетатом (30мл) та дихлорметаном (2×20мл). Ці органічні екстракти комбінували, осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (50-75% етилацетат/гексани) для отримання фенолу 4 (11,6мг, 24%) у вигляді білого порошку: 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 6,78 (dd, 1H, J=1,9, 7,7 Hz), 7,12-7,27 (m, 4H), 7,31 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,52 (dd, 1H, J=2,1, 6,6 Hz), 7,71 (d, 2H, J=1,1 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=1,5, 6,8 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,68 (s, 1H). HRMS обчислено для $C_{20}H_{15}N_4O$ 327,1246 (MH^+), знайдено 327,1237.

Приклад 5: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(3-метоксифеніл)-1H-індазол:



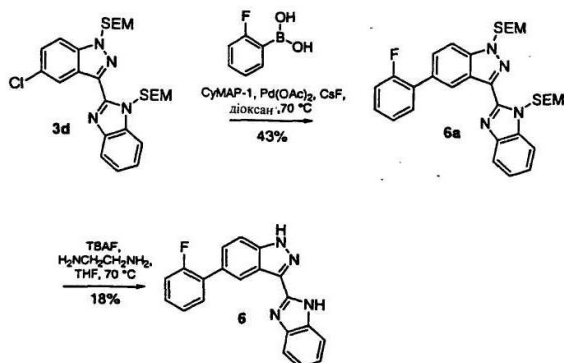
(a) Приклад 5: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(3-метоксифеніл)-1H-індазол:

Ту ж саму необроблену реакційну суміш, із якої отримали сполуку прикладу 4, також використовують для отримання метоксифенільного аналогу 5 наступним чином:

Розчин проміжної сполуки 4a (88,3мг, 0,147ммоль) у 1,2-дихлоретані (3,0мл) обробляли комплексом трибромиду бору-сульфіду метилу (1,0M у дихлорметані, 0,588мл) та нагрівали до кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім добавляли воду (5,0мл) та перемішування продовжували ще протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розріджували диетильним ефіром (30мл), та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічний шар потім осушували, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (50-75% етилацетат/гексани) для отримання 5 (9,3мг, 19%) у вигляді білого порошку: 1H ЯМР

(DMSO- d_6) δ 3,86 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, $J=2,1$, 7,8 Hz), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J=1,8$, 5,7 Hz), 7,75 (m, 3H), 8,70 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS обчислено для $C_{21}H_{16}N_4O_2Na$ 363,1222 (MNa^+), знайдено 363,1225.

Приклад 6: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(2-фторофеніл)-1H-індазол:



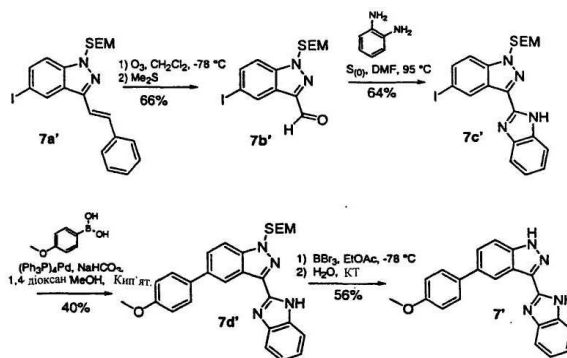
(а) Проміжна сполука 6а - 5-(2-фторфеніл)-1-[2-(2-(триметилсиланіл)-етоксиметил)-3-(1-[2-(триметилсиланіл)-етоксиметил]-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол]:

Суміш проміжної сполуки 3d (419,0мг, 0,792ммоль), 2-фторфенілборної кислоти (166мг, 1,19ммоль), ацетату паладію (II) (9,9мг, 0,04ммоль), CuMAP-1 (дивись аналогічну процедуру [у Old et al., J. Am. Chem. Soc. 120, 9722 (1998)], на яку в цьому описі зроблено посилання) (16мг, 0,04ммоль) та фторид цезію (361мг, 2,38ммоль) у 1,4-діоксані (8,0мл) нагрівали у 70 °C масляній ванні протягом 1 години. Оскільки спостерігалось тільки часткове перетворення, додавали більше ацетату паладію (II) (12мг, 0,05ммоль) та CuMAP-1 (14мг, 0,035ммоль) та продовжували перемішування при температурі 70 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (50мл) та фільтрували для вилучення чорного осаду. Фільтрат осушували сульфатом натрію, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (10% етилацетат/гексани) для отримання 6а (155,6мг, 43%) у вигляді безбарвного масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ - 0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,66 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 5,86 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 5H), 7,57-7,75 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 8,82 (s, 1H). Анал. ($C_{32}H_{41}FN_4O_2Si_2 \cdot 0,4 H_2O$) C, H, N.

(b) Приклад 6: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(2-фторофеніл)-1H-індазол:

Приклад 6 отримали за способом синтезу, аналогічно прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 6а фторидом тетрабутиламонію отримали 6 (21,2мг, 18%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,35$ (50% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,20 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 13,75 (s, 1H). HRMS обчислено для $C_{20}H_{14}FN_4$ 329,1202 (MH^+), знайдено 329,1212. Анал. ($C_{20}H_{13}FN_4 \cdot 1,1 H_2O$) C, H, N.

Приклад 7: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(2-фторофеніл)-1H-індазол:



(а) Проміжна сполука 7а - 5-йодо-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Проміжну сполуку 7а отримали із 5-нітроіндазолу (Acros organics, A division of Fisher Scientific, Pittsburg, PA) за п'ять етапів за способом який застосовується для отримання 6-йодо-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазолу із 6-нітроіндазолу (Дивись Kania, Braganza, et al., заявка на видачу [патенту США №60/142,130, дата подачі 2 липня 1999, "Сполуки та фармацевтичні композиції для інгібування протеїн-кіназ та способи їх використання" (від стор.52, рядок 10 до стор.53, рядок 26; та від стор.59, рядок 16 до стор.60, рядок 4), пріоритетна заявка США Реєстр. №60/142,130, подана 2 липня 1999], на яку в цьому винаході зроблено посилання в цілому): 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ - 0,06 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,57 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 5,70 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 6H), 7,59 (d, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 8,36 (s, 1H).

(b) Проміжна сполука 7b - 5-йодо-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-3-карбальдегід:

Озон барботують у розчин 5-йодо-3-стирил-2-SEM-індазол 7а (4,93г, 10,35ммоль) у дихлорметані (500мл) при -78 °C. Через 20 хвилин забарвлення розчину змінюється з оранжевого на темно блакитний. Суміш очищали аргеном протягом 30 хвилин для вилучення озону, потім додавали диметилсульфід (1,29г, 20,7ммоль). Охолоджувальну ванну знімали та перемішування продовжували до досягнення температури 15 °C приблизно протягом 2 годин. Розчин промивали водою (2×200мл), осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (10% етилацетат/гексани) отримали альдегід 7b (2,74г, 66%) у вигляді жовтого масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ - 0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=8,8$, 1,5 Hz), 8,71 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

(c) Проміжна сполука 7c - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-йодо-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

До розчину альдегіду 7b (2,74 г, 6,81ммоль) у ДМФ (130мл) додавали 1,2-фенілендіамін (0,74г, 6,81ммоль) та елементарну сірку (0,26г, 8,2ммоль). Суміш нагрівали у 95 °C масляній ванні протягом 14,5 години, охолоджували до кімнатної температури та розріджували етилацетатом (500мл). Розчин промивали сумішшю насиченого

водного розчину хлориду натрію (100мл) та водою (100мл). Потім органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл), потім водою (100мл), осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (20% етилацетат/гексани) для отримання неоднорідної 7с` у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Осаджуванням із суміші хлороформу та гексанів отримали чисту 7с` (2,15г, 64%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,23$ (20% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,59 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,87 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,73-7,84 (M, 3H), 8,94 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ 491,0159 (MH^+), знайдено 491,0738.

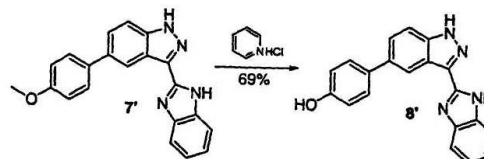
(d) Проміжна сполука 7d` - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метокси-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

2M водний розчин карбонату натрію (6,4мл) додавали до розчину 7с` (2,50г, 5,10ммоль), 4-метоксифенільної борної кислоти (1,01г, 6,63ммоль) та тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0,59г, 0,51ммоль) у 1,4-діоксані (35мл) та метанолі (15мл). Суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 5 години. Потім охолоджували та розділяли між етилацетатом (300мл) та сумішню насиченого водного розчину хлориду натрію (100мл) та води (100мл). Потім органічний шар осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (20% етилацетат/гексани) для отримання темно-коричневої твердої речовини. Осаджуванням із суміші дихлорметану та гексанів отримали чисту 7d` (948,6мг, 40%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,13$ (20% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,63 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,23 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,69 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J=8,9 Hz), 8,70 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

(e) Приклад 7` - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1H-індазол:

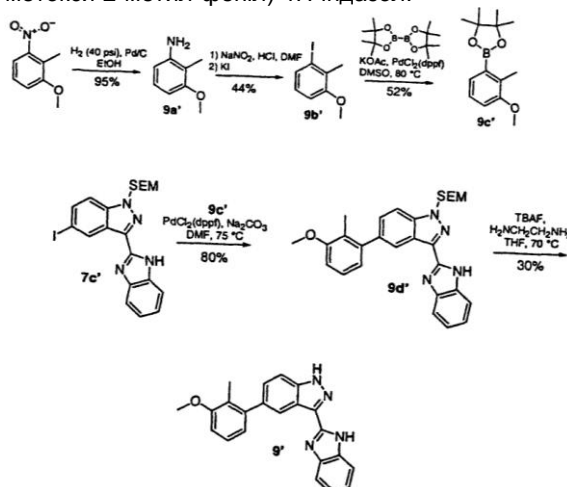
Розчин проміжної сполуки 7d` (148,4мг, 0,315ммоль) у етилацетаті (15мл) при -78°C оброблюють трибромидом бору (1,0М у дихлорметані, 4,73мл). Розчин перемішували протягом 17 годин, дозволяючи суміші поступово нагрітись до кімнатної температури. Потім додавали воду (10мл) та суміш залишали для перемішування протягом 6 днів при кімнатній температурі. Потім розчин обробляли 3М розчином гідроксиду натрію для доведення до pH10, потім екстрагували етилацетатом (3x20мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (50% етилацетат/гексани) отримали 7` (60,5мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,21$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,82 (s, 3H), 7,08 (d, 2H, J=8,9 Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53-7,78 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,25 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Приклад 8` - 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метоксифеніл)-1H-індазол-5-іл]-фенол:



Суміш анізolu 7` (44,6мг, 0,131ммоль) та гідрохлориду піридину (912мг, 7,9ммоль) нагрівали у 180°C масляній ванні протягом 3 години. Сіль піридину знаходиться у рідкому стані при цій температурі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між етилацетатом (20мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15мл). Потім водний шар екстрагували етилацетатом (3x20мл). Ці комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (50% етилацетат/гексани) отримали чисту фенольну сполуку 8` (29,4мг, 69%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: $R_f=0,23$ (60% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,91 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,75 (d, 1H, J=6,9 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 327,1246 (MH^+), знайдено 327,1253. Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,8 \text{DMSO}$) C, H, N.

Приклад 9` - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метокси-2-метил-феніл)-1H-індазол:



(a) Проміжна сполука 9a` -3-Метокси-2-метил-феніламін:

Суспензію 2-метил-3-нітроанізolu (Aldrich Chemicals) (8,87г, 53ммоль) та 10% паладій на вуглєці (800мг) у етанолі (400мл) взбовтували при тиску водню 40psi протягом 1 години. Після фільтрації крізь шар целіту розчин концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (30% етилацетат/гексани) і отримали анілінову сполуку 9a` (6,94г, 95%) у вигляді світло-оранжевого масла: $R_f=0,20$ (25% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1,88 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,74 (br s, 2H), 6,17 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,26 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,81 (t, 1H, J=8,1 Hz). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 9b` - 1-йодо-3-Метокси-2-метил-бензол:

3-Метокси-2-метил-феніламін (5,28г, 38,5ммоль) діазотизують згідно із способом

[DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., J. Med. Chem., 17, 762 (1974)], на який в цьому описі зроблено посилання, та отримали арильний йодид 9b⁺ (4,17г, 44%) у вигляді жовтого масла: $R_f=0,53$ (10% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,36 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, $J=7,5, 1,5$ Hz).

(с) Проміжна сполука 9с⁺ - 2-(3-метокси-2-метил-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан:

1-Йодо-3-метокси-2-метил-бензол (3,80г, 15,3ммоль), біс(пінаколато)дибор (4,28г, 16,8ммоль), ацетат калію (4,51г, 46,0ммоль), та 1,1'-

біс(дифенілфосфіно)ферроцендихлорпаладій (II) (625мг, 0,766ммоль) розчиняли у ДМСО (70мл) та нагрівали до внутрішньої температури 80°C протягом 1 години. Після охолодження суміш розріджували толуолом (400мл), промивали водою (2×100мл), осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (5-20% етилацетат/гексани) отримали борний естер 9с⁺ (19,6г, 52%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини: $R_f=0,27$ (5% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J=7,5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_3$) C, H.

(d) Проміжна сполука 9d⁺ - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(3-метокси-2-метил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

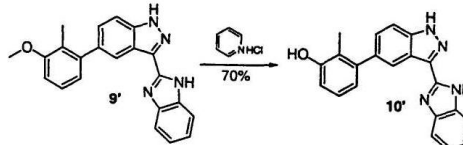
Водний розчин карбонату натрію (2М, 2,65мл) додавали до розчину 7с⁺ (519,4мг, 1,06ммоль), борний естер 9с⁺ (262,8мг, 1,06ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцендихлорпаладій (II) (43,2мг, 0,053ммоль) у ДМФ (12мл). Суміш нагрівали у 75°C масляній ванні протягом 4,5 годин, потім охолоджували та розділяли між етилацетатом (100мл) та сумішшю насиченого водного розчину хлориду натрію (50мл) та води (50мл). Потім органічний шар осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували, але ^1H ЯМР цього необробленого матеріалу показав перетворення тільки на 60%. Тоді сиру суміш знов розчиняли у ДМФ (12мл) та додавали ще борного естеру (253мг, 1,01ммоль), каталізатору (140мг, 0,17ммоль) та розчину карбонату натрію (2,65мл). Продовжували перемішування при 80°C протягом 15,5 годин. Після проведення вищеписаної обробки ^1H ЯМР цього необробленого матеріалу показує менше 5% залишків 7с⁺. Очищенням хроматографією крізь силікагель (10-30% етилацетат/гексани) отримали 9d⁺ у вигляді білої піни: $R_f=0,37$ (30% етилацетат/гексани, як для 7с⁺); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,85 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,45 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(е) Приклад 9⁺ - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(3-метокси-2-метил-феніл)-1H-індазол:

Аналогічно прикладу 3 проводять обробку проміжної сполуки 9d⁺ фторидом тетрабутиламонію, отримуючи 9⁺ (47,2мг, 30%) у вигляді білого

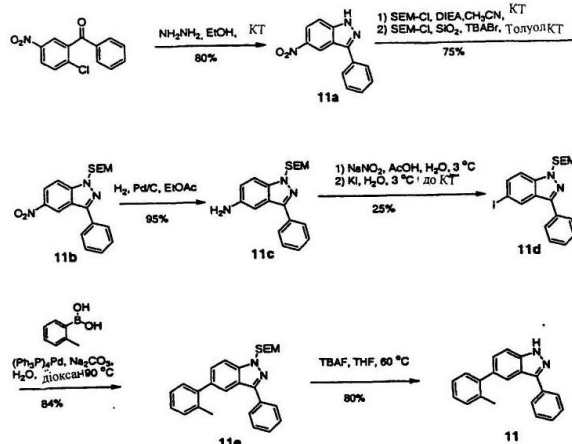
порошку: $R_f=0,23$ (5% метанол/дихлорметан); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,24 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 8,40 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 10⁺: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-2-метил-фенол



За методом синтезу, аналогічному для отримання 8⁺ отримали 10⁺ обробкою 9⁺ (31,6мг, 0,089ммоль) гідрохлоридом піридину, отримуючи фенол 10⁺ (20,8мг, 70%) у вигляді білуватої твердої речовини: $R_f=0,21$ (60% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,04 (s, 3H), 6,75 (d, 1H, $J=7,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,19 (квінта, 2H, $J=7,7$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,68 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 13,64 (s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 341,1402$ (MH^+), знайдено 341,1410. Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,0 \text{MeOH}$) C, H, N.

Приклад 11: 5-(2-Метилфеніл)-3-феніл-1H-індазол



(а) Проміжна сполука 11a - 5-Нітро-3-феніл-1H-індазол:

До розчину 2-хлоро-5-нітробензофенону (15г, 57ммоль) у етанолі (300мл) додавали моногідрат гідразину (50мл, 1 моль). Результуючий розчин перемішували протягом ночі (16 годин) при температурі оточуючого середовища, потім заливали у воду (2л) та перемішували ще 2 години. Утворений осад збирали фільтрацією, промивали водою (2×100мл) та осушували на повітрі для отримання 5-нітро-3-феніл-1H-індазол 11a (13,1г, 80%) у вигляді жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (tt, 1H, $J=1,3, 7,4$ Hz), 7,58 (dd, 2H, $J=7,1, 7,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 8,01 (dd, 2H, $J=1,3, 7,1$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=2,1, 9,2$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 13,88 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 11b - 5-Нітро-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

Діізопропілетиламін (15мл, 86,1ммоль) додавали по краплях до розчину 5-нітро-3-феніл-

1H-індазол 11a (13г, 54,3ммоль) та хлорид 2-(триметилсиліл)етоксиметилу (15г, 90ммоль) у ацетонітрилі (400мл). Результуючу реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 годин, потім заливали у воду (1л) та екстрагували етилацетатом (3×300мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію та концентрували. Отриманий залишок розчиняли у толуолі (40мл). До цього розчину додавали хлориду 2-(триметилсиліл)етоксиметил (3мл, 17ммоль), бромид тетрабутиламонію (500мг) та кременозем (40г). Цю суміш перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища та потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (5% етилацетат/гексани) отримали 11b (15г, 75%) у вигляді жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,11 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,62 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,91 (s, 2H), 7,52 (tt, 1H, J=0,7, 7,4 Hz), 7,60 (dd, 2H, J=7,1, 7,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J=9,2 Hz), 8,02 (dd, 2H, J=0,7, 7,1 Hz), 8,35 (dd, 1H, J=2,1, 9,2 Hz), 8,91 (d, 1H, J=2,1 Hz).

(с) Проміжна сполука 11e - 5-аміно-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

Суміш -5-нітро-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол 11b (14г, 37,9ммоль) та 10% паладій на вуглєці (1г) у етилацетаті (500мл) перемішували у атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, потім концентрували для отримання 11c (12,2г, 95%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,80 (t, 2H, J=8,0 Hz), 3,54 (t, 2H, J=8,0 Hz), 5,01 (br s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,89, (dd, 1H, J=1,8, 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,37 (tt, 1H, J=0,5, 7,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,50 (dd, 2H, J=7,2, 7,4 Hz), 7,87 (dd, 2H, J=0,5, 7,2 Hz).

(d) 11d -5-йодо-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

Проміжну сполуку 11c (12г, 35,3ммоль) розчиняли у суміші оцтової кислоти (300мл) та води (50мл). Суміш охолоджували у крижаній соляній ванні до -5°C . До цієї суміші поступово додавали розчин нітриту натрію (4,5г, 65,2ммоль) у воді (10мл) при такій швидкості, щоб підтримувати температуру реакції нижче 3°C . Результуючий розчин діазонію перемішували при 0°C протягом 20 хвилин. Потім помірно додавали розчин йодиду калію (6,5г, 39,2ммоль) у воді (10мл) знов із швидкістю, щоб підтримувати температуру реакції нижче 3°C . Реакційну суміш залишали для перемішування протягом ночі, поступово доводячи температуру до кімнатної. Сиру реакційну суміш заливали у воду (300мл) та екстрагували етилацетатом (2×500мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (5% етилацетат/гексани) отримали 11d (4г, 25%) у вигляді жовтого масла: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,57 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,80 (s, 2H), 7,45 (tt, 1H, J=1,3, 7,5 Hz), 7,54 (dd, 2H, J=7,1, 7,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J=1,5, 8,8 Hz), 7,94 (dd, 2H, J=1,3, 7,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J=1,5 Hz).

(е) Проміжна сполука 11e - 5-(2-метилфеніл)-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

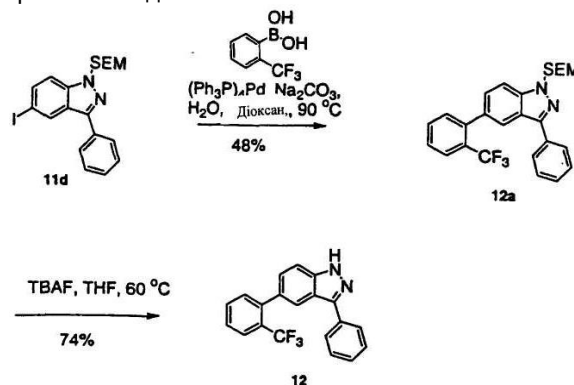
Насичений водний розчин бікарбонату натрію (2мл) додавали до суміші проміжної сполуки 11d (130мг, 0,3ммоль), 2-метилфенілборної кислоти (120мг, 0,9ммоль) та тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0) (25мг, 0,02ммоль) у 1,4-діоксані (10мл). Результуючу реакційну суміш нагрівали у 90°C масляній ванні протягом 18 годин. Потім охолоджували до кімнатної температури та сиру реакційну суміш заливали у воду (50мл) та екстрагували етилацетатом (2×25мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (10% етилацетат/гексани) для отримання 11e (100мг, 84%) у вигляді білуватої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ - 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J=8,0 Hz), 2,24 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J=8,0 Hz), 5,85 (s, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,42 (tt, 1H, J=1,4, 7,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J=1,5, 8,3 Hz), 7,52 (dd, 2H, J=7,1, 7,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J=Hz), 7,99 (dd, 2H, J=1,4, 7,1 Hz).

(f) Приклад 11 - 5-(2-метилфеніл)-3-феніл-1H-індазол:

До розчину проміжної сполуки 11e (100мг, 0,24ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0М у ТГФ, 2мл). Розчин нагрівали у 60°C масляній ванні протягом 18 годин, потім заливали у воду (25мл) та екстрагували етилацетатом (2×25мл).

Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (20% етилацетат/гексани) для отримання -5-(2-метилфеніл)-3-феніл-1H-індазол 11 (55мг, 80%) у вигляді білуватої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H, J=1,5, 8,6 Hz), 7,38 (tt, 1H, J=1,4, 7,5 Hz), 7,50 (dd, 2H, J=7,1, 7,5 Hz), 7,64 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,99 (dd, 2H, J=1,4, 7,1 Hz), 13,30 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 12: 3-феніл-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-індазол:



(а) Проміжна сполука 12a - 3-феніл-5-[2-(трифторметил)феніл]-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

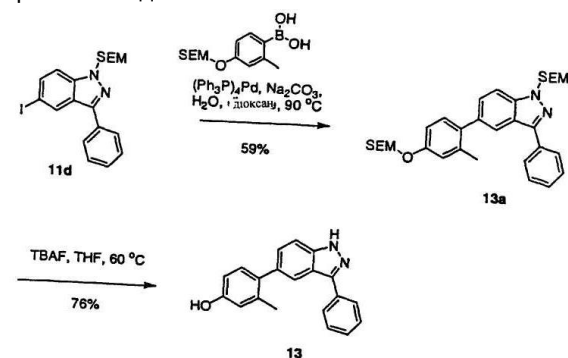
За способом синтезу, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11e, отримали 12a. Каталізованим паладієм з'єднанням проміжної сполуки 11d із 2-трифторметилфенілборною кислотою отримали 12a (48%) у вигляді білої

твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,12 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,72 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 5,62 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J=0,8$, 7,4 Hz), 7,48 (dd, 2H, $J=7,1$, 7,4 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J=7,2$, 7,7 Hz), 7,66 (dd, 1H, $J=1,6$, 8,6 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,96 (dd, 2H, $J=0,8$, 7,1 Hz).

(b) Приклад 12 - 3-феніл-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-індазол:

12 отримали аналогічно прикладу 11. Обробленням 12а фторидом тетрабутиламонію отримали 3-феніл-5-[2-(трифторметил)феніл]-1H-індазол 12 (74%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J=1,3$, 7,3 Hz), 7,49 (dd, 2H, $J=7,1$, 7,3 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J=7,4$, 7,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, $J=1,9$, 8,6 Hz), 7,73 (dd, $J=7,2$, 7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,94 (d, $J=1,9$ Hz), 7,96 (dd, 2H, $J=1,3$, 7,1 Hz). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 13: -5-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-3-феніл-1H-індазол:



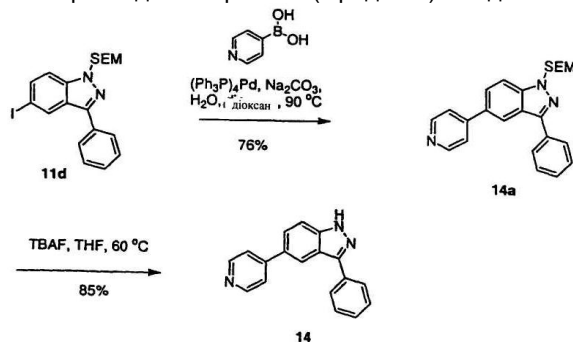
(a) Проміжна сполука 13а - 5-(2-метил-4-[2-(триметилсиланіл) етоксиметокси]феніл)-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11е, отримали. Каталізованим паладієм з'єднанням проміжної сполуки 11d із (2-метил-4-[2-(триметилсиланіл) етоксиметокси]феніл)борною кислотою, отримали 13а (59%) у вигляді блідно-жовтої піни: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,09 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 0,92 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,22 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 5,25 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (dd, 1H, $J=2,6$, 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,43 (tt, 1H, $J=0,9$, 7,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, $J=1,3$, 8,6 Hz), 7,52 (dd, 2H, $J=7,2$, 7,7 Hz), 7,82 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,99 (dd, 2H, $J=0,9$, 7,2 Hz).

(b) Приклад 13 - 5-(4-Гідрокси-2-метилфенілфеніл)-3-феніл-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11, отримали 13. Обробкою 13а фторидом тетрабутиламонію отримали 5-(4-Гідрокси-2-метилфенілфеніл)-3-феніл-1H-індазол, 13 (75%) у вигляді блідно-жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,17 (s, 3H), 6,66 (dd, 1H, $J=2,3$, 8,2 Hz), 6,70 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J=1,5$, 8,6 Hz), 7,39 (tt, 1H, $J=1,4$, 7,7 Hz), 7,50 (dd, 2H, $J=7,2$, 7,7 Hz), 7,59 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,97 (dd, 2H, $J=1,4$, 7,2 Hz), 9,28 (s, 1H), 13,22 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 14: 3-феніл-5-(пірид-4-іл)-1H-індазол



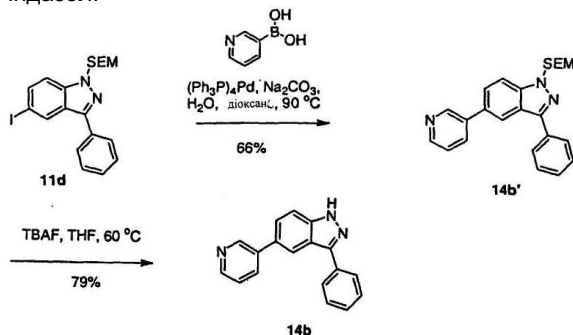
(a) Проміжна сполука 14а - 3-феніл-5-(пірид-4-іл)-1-[2-(триметилсиланіл) етоксиметил]-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11е, отримали 14а. Каталізованим паладієм з'єднанням проміжної сполуки 11d із піридин-4-ілборною кислотою, отримали 14а (76%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,11 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,46 (tt, 1H, $J=1,1$, 7,4 Hz), 7,51 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,56 (dd, 2H, $J=7,1$, 7,4 Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=1,4$, 8,3 Hz), 7,85 (dd, 2H, $J=1,6$, 4,5 Hz), 8,07 (dd, 2H, $J=1,1$, 7,1 Hz), 8,41 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,64 (dd, 2H, $J=1,6$, 4,5 Hz).

(b) Приклад 14 - феніл-5-(пірид-4-іл)-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11, отримали 14. Обробкою 14а фторидом тетрабутиламонію отримали 3-феніл-5-(пірид-4-іл)-1H-індазол, отримали 14 (85%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,43 (tt, 1H, $J=1,2$, 7,6 Hz), 7,54 (dd, 2H, $J=7,1$, 7,6 Hz), 7,72 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,83 (dd, 2H, $J=1,6$, 4,5 Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=1,5$, 8,8 Hz), 8,07 (dd, 2H, $J=1,2$, 7,1 Hz), 8,40 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,63 (dd, 2H, $J=1,6$, 4,5 Hz), 13,39 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 14b - 3-феніл-5-(пірид-3-іл)-1H-індазол:



(a) Проміжна сполука 14b' - 3-феніл-5-(пірид-3-іл)-1-[2-(триметилсиланіл) етоксиметил]-1H-індазол:

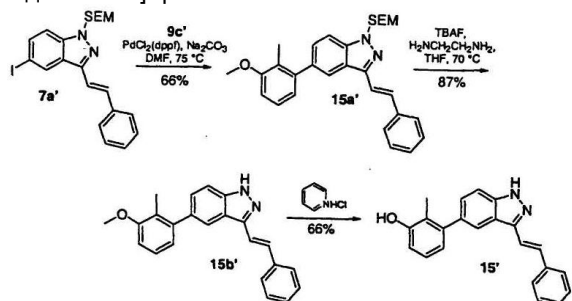
За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11е, отримали 14b'. Каталізованим паладієм з'єднанням проміжної сполуки 11d із піридин-3-борною кислотою, отримали 14b' (66%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,43 (tt, 1H, $J=1,2$, 7,5), 7,51 (dd, 1H, $J=4,7$, 8,0 Hz), 7,54 (dd,

2H, J=7,1, 7,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J=1,5, 8,6 Hz), 8,07 (dd, 2H, J=1,2, 7,1 Hz), 8,18 (ddd, 1H, J=1,6, 2,3, 8,0 Hz), 8,32 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,56 (dd, 1H, J=1,6, 4,7 Hz), 8,90 (d, 1H, J=2,3 Hz).

(b) Приклад 14b - 3-феніл-5-(пірид-3-іл)-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 11, обробкою 14b⁺ фторидом тетрабутиламонію отримали 14b 3-феніл-5-(пірид-3-іл)-1H-індазол (79%) у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,41 (tt, 1H, J=1,3, 7,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, J=4,7, 7,9 Hz), 7,53 (dd, 2H, J=7,1, 7,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=1,5, 8,7 Hz), 8,08 (dd, 2H, J=1,3, 7,1 Hz), 8,17 (ddd, 1H, J=1,7, 2,0, 7,9 Hz), 8,31 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,56 (dd, 1H, J=1,7, 4,7 Hz), 8,99 (d, 1H, J=2,0 Hz), 13,35 (s, 1H). Ahm. (C₁₈H₁₃N₃) C, H, N.

Приклад 15: 2-Метил-3-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-фенол



(a) Проміжна сполука 15a⁺ - 5-(3-метокси-2-метил-феніл)-3-((E)-стирил)-1-(2-(триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

За способом, аналогічним способу отримання проміжної сполуки 9d⁺, із 7a⁺ (571,8мг, 1,42 моль) отримали стирильний аналог 15a⁺ (442,5ммоль, 66%) у вигляді жовтого масла: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ -0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,07 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,84 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,56 (d, 2H, J=5,1 Hz), 7,70-7,78 (m, 3H), 8,09 (s, 1H).

(b) Проміжна сполука 15b⁺ - 5-(3-метокси-2-метил-феніл)-3-((E)-стирил)-1-1H-індазол:

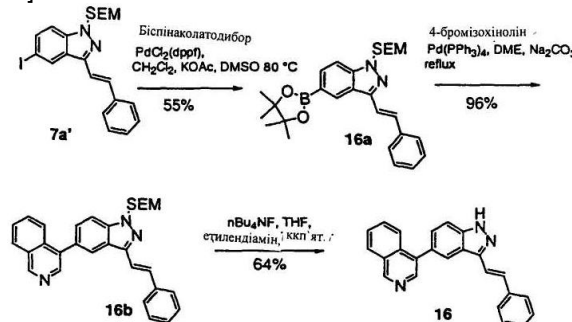
За способом, аналогічним прикладу 3, обробкою 15a⁺ (211,4мг, 0,449 моль) отримали 15b⁺ (132,7мг, 87%) у вигляді білої піни: R_f=0,38 (50% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,98 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,21-7,61 (m, 8H), 7,70 (d, 2H, J=7,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 13,18 (s, 1H), HRMS обчислено для C₂₃H₂₀N₂O 341,1648 (MH⁺), знайдено 341,1638. Анал. (C₂₃H₂₀N₂O·0,2H₂O) C, H, N.

(c) Приклади 15 - 2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1-1H-індазол-5-іл]-фенол:

Фенол 15⁺ отримали аналогічно фенолу 8⁺. Обробкою проміжної сполуки 15b⁺ (63,1мг, 0,185ммоль) гідрохлоридом піридину отримали фенол 15⁺ (39,7мг, 66%) у вигляді білуватої твердої речовини: R_f=0,24 (50% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,05 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,83 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,05 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,25-7,62 (m, 7H), 7,70 (d, 2H, J=7,2 Hz), 8,03 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 13,16 (s, 1H). HRMS обчисле-

но для C₂₂H₁₈N₂O 327,1497 (MH⁺), знайдено 327,1416. Анал. (C₂₂H₁₈N₂O·0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 16: 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін



(a) Проміжна сполука 16a - 3-((E)-стирил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1-(2-(триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Суміш 7a⁺ (2,0г, 4,2ммоль), біс(пінаcolato)дибору (1,17г, 4,6ммоль), ацетату калію (1,24г, 12,6ммоль) та ДМСО (25мл) дегазували у вакуумі заміщенням аргону три рази. Потім додавали 1,1-біс(дифенілфосфіно)ферроцендихлорпаладій (II) - CH₂Cl₂ (0,172г, 0,21моль) та повторювали процедуру дегазування. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 1 години та суміш заливали у воду та екстрагували етилацетатом-гексаном (2:1), промивали розсолем, осушували MgSO₄ та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель 6:1 гексан-Et₂O, отримуючи 1,09г 16a (55%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,64 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 3,59 (t, 2H, J=7,3 Hz), 1,41 (s, 12H), 0,91 (t, 2H, J=8,3 Hz), -0,06 (s, 9H). Анал. (C₂₇H₃₇N₂O₃SiB) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 16b - 4-[3-((E)-стирил)-1-(2-(триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл)-ізохінолін:

Проміжну 16a (0,218г, 0,47ммоль), 4-бромізохінолін (0,082г, 0,39ммоль) та Na₂CO₃ (0,1г, 0,95 моль) комбінували із 3мл ДМЕ та 5мл води та суміш дегазували та очищали аргонном.

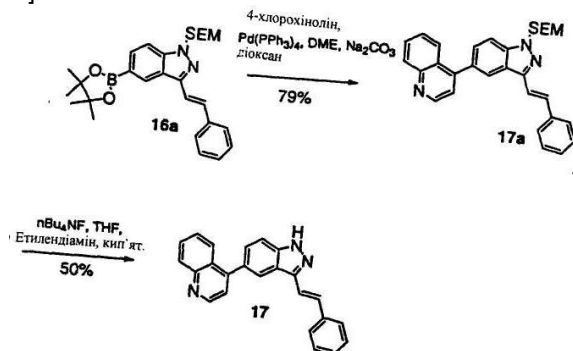
Потім додавали тетракіс(трифенілфосфіно) паладій (0) (0,023г, 0,02ммоль) та суміш знову дегазували та потім нагрівали до кипіння із зворотним холодильником під аргонном протягом 15 годин. Водною обробкою як для отримання 16a та хроматографією крізь силікагель (4:1 гексан-етилацетат), отримали 0,181г 16b; (96%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,50 (d, 2H, J=9,5 Hz), 7,26 (m, 4H), 5,82 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,97 (t, 2H, J=8,3 Hz), -0,03 (s, 9H), -0,03 (s, 9H). Анал. (C₃₀H₃₁N₃OSi·0,75 H₂O) C, H, N.

(c) Приклад 16 - 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Розчин 16b (0,17г, 0,35ммоль) у 3,6мл 1M фториду тетрабутиламонію у ТГФ та етилендіамін (0,475мл, 0,427г, 7,1ммоль) нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш розділювали етилацетатом та окислювали до pH7 за допомогою 0,4M HCl, промивали розсолем та осушували MgSO₄ та концентрували. Потім очищали хроматографі-

єю крізь силікагель (1:1 гексани-етилацетат), отримуючи 0,079г (64%) сполуки 16 у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,20 (brs, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,20-7,75 (m, 11H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 17: 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-хінолін:



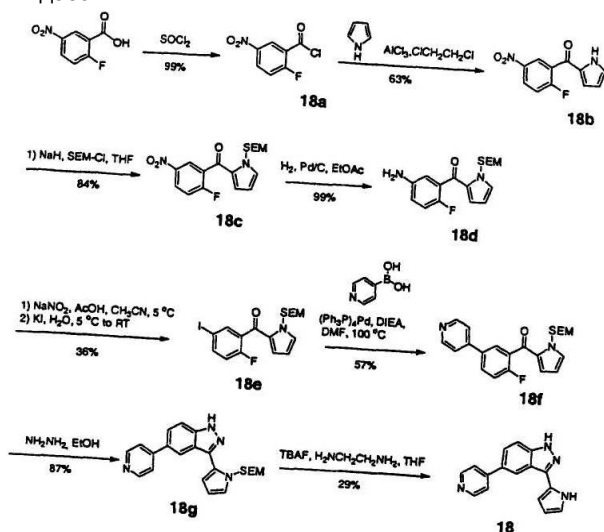
(а) Проміжна сполука 17а - 4-[3-((E)-стирил)-1-(2-(триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл)-ізохінолін:

За способом синтезу, аналогічним способом отримання проміжної сполуки 16b, та застосовуючи 4-хлорохінолін отримали 17а із виходом 79%: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,99 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,72 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 10H), 5,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=9,3$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J=8,3$ Hz), -0,02 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Приклад 17 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-хінолін:

Сполуку прикладу 17 отримали аналогічно проміжній сполуці 16. 17а звільнили від захисту для отримання 17 із виходом 50% у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 13,10 (brs, 1H), 8,98 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,54-7,79 (m, 9H), 3,37 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 1,0 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 18: 5-(4-піридил)-3-(2-піроліл)-1H-індазол:



(а) Проміжна сполука 18а фторид 2-Фторо-5-нітробензойлу:

Розчин 2-хлоро-5-нітробензойної кислоти (10,3г, 56ммоль) у хлориді тіонілу (90мл, 1,2моль) нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Надлишок хлориду тіоніну вилучали концентрацією під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли у ефірі (150мл), потім концентрували для отримання хлориду 2-фторо-5-нітробензойлу 18а (11,21г, 99%) у вигляді білуватої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (dd, 1H, $J=9,1$, 9,6 Hz), 8,48 (ddd, 1H, $J=3,0$, 6,9, 9,1 Hz), 8,60 (dd, 1H, $J=3,0$, 6,3 Hz). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_3\text{ClF}$) C, H, N, Cl.

(b) Проміжна сполука 18b - 1-(2-Фторо-5-нітрофеніл)-1-(1H-пірол-2-іл)метанон:

Розчин фториду 2-хлоро-5-нітробензойлу 18а (10,04 г, 49ммоль) та піролу (3,4мл, 3,29г, 49ммоль) у 1,2-дихлороетану (110мл) охолоджували до 0°C до додавання AlCl_3 (6,61г, 49,6ммоль) у твердому вигляді. Результуючу реакційну суміш перемішували протягом ночі, поступово нагріваючи до кімнатної температури. Потім сиру реакційну суміш заливали у суміш концентрованої HCl (20мл) та крижаної води (200мл). Після перемішування додатково протягом 90 хвилин шари розділяли та водні фази екстрагували CH_2Cl_2 (2×200мл). Комбіновані органічні екстракти промивали водою (200мл) та насиченим NaHCO_3 (200мл) осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (25% етилацетат/гексани), отримуючи 18b (7,23г, 63%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,28 (ddd, 1H, $J=2,1$, 2,3, 3,6 Hz), 6,74 (ddd, 1H, $J=1,3$, 2,3, 2,5 Hz), 7,32 (ddd, 1H, $J=1,3$, 2,4, 3,6 Hz), 7,65 (dd, 1H, $J=9,0$, 9,1 Hz), 8,39 (dd, 1H, $J=3,0$, 5,8 Hz), 8,45 (ddd, 1H, $J=3,0$, 4,4, 9,1 Hz), 12,33 (шир., 1H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{F} \cdot 0,1 \text{HCl}$) C, H, N.

(c) Проміжна сполука 18b 1-(2-Фторо-5-нітрофеніл)-1-(1-[2-(триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-пірол-2-іл)метанон:

Розчин 1-(2-Фторо-5-нітрофеніл)-1-(1H-пірол-2-іл)метанон 18b (1,72г, 7,3ммоль) у ТГФ (30мл) в атмосфері аргону додавали по краплях до перемішаної суспензії NaH (350мг, 8,75ммоль) у ТГФ (15мл) при 0°C. Суміш перемішали при 0°C протягом 45 хвилин до додавання однієї порції хлориду 2-(триметилсиланіл)етоксиметилу (1,70г, 10,2ммоль) у вигляді нерозрідженої рідини. Результуючу реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі, потім заливали у насичений NaHCO_3 (80мл). Шари розділяли та водні фази екстрагували етилацетатом (2×50мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (60мл), осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (10% етилацетат/гексани), отримуючи 18c (2,24г, 84%) у вигляді жовтого сиропу: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,07 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J=7,8$ Hz), 3,53 (t, 2H, $J=7,8$ Hz), 5,74 (s, 2H), 6,27 (dd, 1H, $J=2,5$, 4,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, $J=1,4$, 4,0 Hz), 7,57 (dd, 1H, $J=1,4$, 2,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, $J=9,0$, 9,1 Hz), 8,29 (dd, 1H, $J=3,0$, 5,8 Hz), 8,45 (ddd, 1H, $J=3,0$, 4,6, 9,1 Hz). Анал. ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{FSi}$) C, H, N.

(d) Проміжна сполука 18d 1-(5-аміно-2-фторофеніл)-1-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанон:

Суміш 1-(2-Фторо-5-нітрофеніл)-1-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанону 18с (3,63г, 10ммоль) та 10% паладій на вуглеці (365мг) у етилацетаті (90мл) перемішували у атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, потім концентрували для отримання 18d (3,30г, 99%) у вигляді бурштинового сиропу: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ -0,07 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J=8,0 Hz), 3,50 (t, 2H, J=8,0 Hz), 5,12 (brs, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,20 (dd, 1H, J=2,5, 3,9 Hz), 6,59 (dd, 1H, J=2,9, 5,6 Hz), 6,60 (dd, 1H, J=1,8, 3,9 Hz), 6,66 (ddd, 1H, J=2,9, 4,3, 8,8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J=8,8, 9,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J=1,8, 2,5 Hz). Анал. ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{FSi}$) C, H, N.

(e) Проміжна сполука 18e -1-(2-фторо-5-йодофеніл)-1-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанон:

Проміжну сполуку 18d (332мг, 1,0ммоль) розчиняли у суміші оцтової кислоти (10мл) та ацетонітрилі (10мл). Цей ретельно перемішаний розчин охолоджували у крижаній сольовій ванні до -5°C до додавання розчину нітриту натрію (83мг, 1,2ммоль) у воді (10мл). Результуючий розчин діазонію перемішували протягом 45 хвилин, поступово нагріваючи до 5°C. Реакційну суміш знов охолодили до -5°C до додавання розчину йодиду натрію (232мг, 1,4ммоль) у воді (3мл). Результуючу суміш перемішували протягом ще 2 годин, нагріваючи до 15°C, потім заливали у суміш K_2CO_3 (30г) та крижану воду (100мл). Водний розчин екстрагували етил ацетатом (2×50мл). Комбіновані органічні екстракти промивали 10% водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50мл), осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (5% етилацетат/гексани), отримуючи 18e (160г, 36%) у вигляді безбарвного масла: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,08 (s, 9H), 0,81 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,50 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,71 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J=2,6, 4,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J=1,7, 4,0 Hz), 7,18 (dd, 1H, J=8,7, 9,7 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=1,7, 2,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=2,3, 6,4 Hz), 7,90 (ddd, 1H, J=2,3, 4,9, 8,7 Hz). Анал. ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{FSi}$) C, H, N, I.

(f) Проміжна сполука 18f - 1-[2-фторо-5-(4-піридил)феніл]-1-(1-[2-(триметилсиланіл) етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанон:

Диізопропілетиламін (1,3мл, 7,5ммоль) додавали до суміші 1-(2-фторо-5-йодофеніл)-1-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанону 18e (798мг, 1,8ммоль), тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0) (65мг, 0,06ммоль) та піридин-4-борної кислоти (323мг, 2,6ммоль) у ДМФ (20мл). Результуючу суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником у 90°C масляній ванні протягом 18 години під аргонном. Після охолодження до кімнатної температури сиру суміш заливали у воду (100мл) екстрагували етилацетатом (2×75мл). Потім комбіновані органічні екстракти промивали водою (6×75мл), осушували сульфатом натрію та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (20% етилаце-

тат/ CH_2Cl_2) отримали 18f (407мг, 57%) у вигляді світло-жовтого масла: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ -0,06 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,54 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,76 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J=2,6, 4,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J=1,8, 4,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,7, 9,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=1,8, 2,6 Hz), 7,72 (d, 2H, J=6,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J=2,4, 6,5 Hz), 8,02 (ddd, 1H, J=2,4, 4,9, 8,7 Hz), 8,63 (d, 2H, J=6,2 Hz). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{FSi}$) C, H, N.

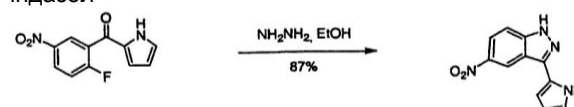
(g) Проміжна сполука 18g - 5-(4-піридил)-3-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)-1H-індазол:

Розчин 1-[2-фторо-5-(4-піридил)феніл]-1-(1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-пірол-2-іл)метанону 18f (504мг, 1,3ммоль) та моногідрат гідразину (1,7мл, ммоль) у етанолі (35мл) нагрівали до кип'ятіння протягом 42 годин. Потім етанол вилучали концентрацією у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між водою (25мл) та етилацетатом (25мл). Шари розділяли та водні фази екстрагували етилацетатом (25мл). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим NaHCO_3 (30мл), осушували сульфатом натрію та концентрували. Потім очищали хроматографією крізь силікагель (3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), отримуючи 18g (430мг, 87%) у вигляді білуватої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,28 (s, 9H), 0,63 (t, 2H, J=8,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J=8,0 Hz), 5,72 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H, J=2,8, 3,5 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=1,7, 3,5 Hz), 7,10 (dd, 1H, J=1,7, 2,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,77 (d, 2H, J=6,2 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=1,6, 8,9 Hz), 8,19 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,61 (d, 2H, J=6,2 Hz), 13,25 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(h) Приклад 18 - 5(4-Піридил)-3-(2-піроліл)-1H-індазол:

Фторид тетрабутиламонію (1,0M у ТГФ, 5мл) додавали до розчину проміжної 18g (366мг, 0,9ммоль) та 1,2-діаміноетану (150мг, 2,5ммоль) у тетрагідрофурані (20мл). Розчин нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 42 годин, потім виливали у насичений NaHCO_3 (30мл) та екстрагували етилацетатом (2×25мл). Потім комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом натрію та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) отримали 5 (4-Піридил)-3-(2-піроліл)-1H-індазол 18 (71мг, 29%) у вигляді білуватої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,20 (dd, 1H, J=2,6, 5,6 Hz), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=1,4, 8,7 Hz), 7,83 (d, 2H, J=6,1 Hz), 8,37 (d, 1H, J=1,4 Hz), 8,62 (d, 2H, J=6,1 Hz), 11,37 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 0,05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

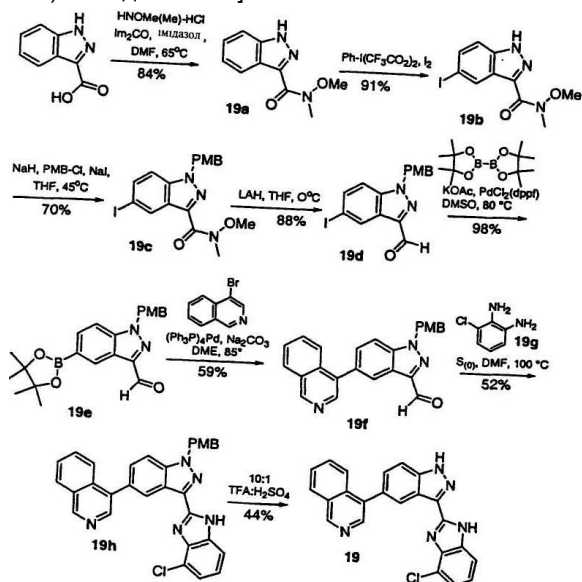
Приклад 18b': 5-нітро-3-(2-Піроліл)-1H-індазол



18b' отримали за способом аналогічно проміжній сполуці 11a. Обробкою 1-(2-Фторо-5-нітрофеніл)-1-(1H-пірол-2-іл)метанону 18b гідратом гідразину отримали 5-нітро-3-(2-піроліл)-1H-індазол 18b' (75%) у вигляді оранжево-червоної твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,23 (ddd, 1H, J=2,4, 2,6, 3,6 Hz), 6,81 (ddd, 1H, J=1,5, 2,5,

3,6 Hz), 6,93 (ddd, 1H, J=1,5, 2,1, 2,6 Hz), 7,70 (d, 1H, J=9,2 Hz), 8,21 (dd, 1H, J=2,0, 9,2 Hz), 8,90 (d, 1H, J=2,0 Hz), 11,57 (шир., 1H), 13,62 (s, 1H). Анал. (C₁₁H₈N₄O₂) C, H, N.

Приклад 19: 4-[3-(4-хлоро-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



(а) Проміжна сполука 19a - Метокси-метильний амід 1H-індазол-3-карбонової кислоти:

3-Карбоксиіндазол (100г, 617ммоль) у 1л ДМФ обробляли карбонілдіімідазолом (110г, 678ммоль) при 25°C у супроводі виділення газу протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 60-65°C протягом 2 годин та потім залишали для остигання до 25°C. Потім додавали N,О-диметилгідроксиамін - HCl (66,2г, 678ммоль) у вигляді твердої речовини та суміш нагрівали до 65°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували до пастоподібного стану та перенесли у 2л CH₂Cl₂, промивали водою та потім 2N HCl. Продукт видимо виходив із розчину. Тверду речовину фільтрували та промивали окремо етилацетатом. Шари етилацетату та CH₂Cl₂ окремо промивали NaHCO₃, та розсол, осушували MgSO₄ та концентрували. Результуючі тверді речовини комбінували, перетирали сумішшю CH₂Cl₂ - ефір 1:1 та осушували для отримання 106г (84%) проміжної сполуки 19a у вигляді білої твердої речовини: R_f=0,38 (75% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,60 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,41 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,22 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). Анал. (C₁₀H₁₁N₃O₂) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 19b Метокси-метильний амід 5-йодо-1H-індазол-3-карбонової кислоти:

До аміду 19a (20г, 97,4ммоль) у 1л CH₂Cl₂ додавали біс(трифторацетокси)йодобензолу (46г, 107ммоль) та потім йодопорціонно, після чого тверда речовина починала випадати в осад, який потім фільтрували та промивали надлишком CH₂Cl₂. Фільтрат промивали розсол, осушували MgSO₄, концентрували та залишкову тверду речовину перетирають мінімальною кількістю CH₂Cl₂. Комбіновані тверді речовини осушували у вакуумі над КОН для отримання 29,26г (91%) йодиду 19b у вигляді блідно твердої речовини:

R_f=0,42 (50% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 513,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,48 (d, 1H, J=8,7 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). Анал. (C₁₀H₁₀N₃O₂) C, H, N.

(с) Проміжна сполука 19с Метокси-метильний амід 5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-карбонової кислоти:

До йодиду 19b (15 г, 45,3ммоль) у 200мл ТГФ додавали по порціях NaH (1,9г 60% дисперсії мінерального масла, 1,14г, 47,6ммоль), у супроводі виділення газу. Через 15 хвилин реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали хлорид п-метоксибензилу (8,51г, 54,4ммоль) та потім NaI (679мг, 4,5ммоль). Суміш нагрівали до 45°C протягом 9 годин та залишали для остигання до 25°C. Розчин розріджували етилацетатом, промивали насиченим водним розчином NH₄Cl, розсол, осушували MgSO₄ та концентрували в'язкою масою. Потім у масло додали ефір, при цьому утворилася тверда речовина, яку фільтрували та промивали ефіром для отримання 14,18г (70%) 19с у вигляді блідно жовтої твердої речовини: R_f=0,42 (50% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,60 (s, Ш), 7,56 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,11 (m, 3H), 6,80 (dd, 2H, J=6,7, 2,1 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (s, 3H). Анал. (C₁₈H₁₈N₃O₃) C, H, N, I.

(d) Проміжна сполука 19d - 5-Йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-карбальдегід:

Амід 19с (12,8г, 28,3ммоль) у 300мл ТГФ охолодили до -5°C та через 10 хвилин по порціях додали LiAlH₄ (1,29г, 43ммоль). Через 30 хвилин реакцію гасили повільним додаванням етилацетату при -5°C та всю суміш заливали у 0,4N NaHSO₄. Органічний шар промивали розсол, осушували MgSO₄ та концентрували для отримання злегка білуватої твердої речовини, яку перетерли із мінімальною кількістю ефіру, фільтрували, промивали ефіром та осушували для отримання 9,79г (88%) альдегіду 19d у вигляді білої твердої речовини: R_f=0,57 (50% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,20 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, J=8,7 Hz), 5,57 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). Анал. (C₁₆H₁₃N₂O₂·0,1 етилацетат) C, H, N, I.

(е) Проміжна сполука 19e - 1-(4-метокси-бензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-карбальдегід:

Біс(пінаколато)дифтор (Aldrich Chemicals) (7,05г, 27,8ммоль), йодид 19d (9,90г, 25,24ммоль), ацетат калію (12,4г, 126ммоль) та 1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцендихлоропаладій (II) (515мг, 0,631ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (150мл), дегазували та нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між етилацетатом (200мл) та водою (150мл). Органічні шари осушували MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (25% етилацетату у гексанах) для отримання борного складного ефіру 19e (9,75г, 98%) у вигляді білуватої твердої речовини: R_f=0,37 (25% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,31 (s, 12H), 3,69 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,74 (d, 1H, J=8,4 Hz),

7,91 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,52 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).
Анал. (C₂₂H₂₅BN₂O₄) C, H, N.

(f) Проміжна сполука 19f - 5-Ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-карбальдегід:

До дегазованого розчину борного складного ефіру 19e (6,00г, 15,30ммоль) та 4-бромізохіноліну у етиленовому гліколь-диметильному ефірі (ДМЕ, 76мл) додали водний розчин карбонату натрію (2,0М, 38,2мл, 76,4ммоль) та потім тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0) (883мг, 0,76ммоль). Результуючу суміш нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 5 годин, підтримуючи максимальну внутрішню температуру 78°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (200мл), промивали водою (100мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (30:70% етилацетат/гексани) отримали 19f (3,56г, 59%) у вигляді білуватої твердої речовини: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,38 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,74 (m, 4H), 8,10 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,22 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

(g) Проміжна сполука 19g - 3-Хлоро-бензол-1,2-діамін:

Розчин борогідриду натрію (1,90г, 50,2ммоль) у воді (40мл) додали до суспензії 10% паладію на вуглєці (250мг) у воді (50мл), барботуючи аргон у результуючий розчин піпеткою. До цього по краплях крізь додатковий катетер додавали розчин 3-хлоро-2-нітроанілін (Astatech Chemical) (4,33г, 25,1ммоль) у 2N водному розчині гідроксиду натрію (125мл) достатньо повільно для дотримання контролю над виділенням газу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, фільтрували крізь шар целіту, окислювали за допомогою 3N водного розчину хлористоводневої кислоти та екстрагували дихлорметаном (3×200мл). Комбіновані органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (1:20% етилацетату у дихлорметані) отримали діамін 19g (2,13г, 60%) у вигляді жовтого масла: R_f=0,30 (дихлорметан): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,60 (brs, 2H), 4,80 (brs, 2H), 6,37 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,48 (m, 2H). Анал. (C₆H₇ClN₂) C, H, Cl, N.

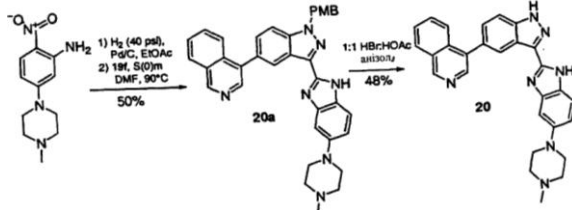
(h) Проміжна сполука 19h 4-[3-(4-хлоро-1H-бензоімідазол-2-іл)]-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Альдегід 19f (405,6мг, 1,03ммоль) та діамін 19g (147мг, 1,03ммоль) конденсували у присутності елементарної сірки (50мг, 1,55ммоль) аналогічно синтезу проміжної сполуки 7с` отримуючи проміжну сполуку 19h (275,5мг, 52%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: R_f=0,12 (50% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 53,74 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,38 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,48 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 3H), 8,04 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,26 (dd, 1H, J=7,4, 1,5 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).

(i) Приклад 19 - 4-[3-(4-хлоро-1H-бензоімідазол-2-іл)]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Концентровану сірчану кислоту (0,3мл) додавали до розчину 19h (121,6мг, 0,236ммоль) у трифтороцтовій кислоті (3,0мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Потім суміш розріджували водою (50мл), обробляли концентрованим водним розчином гідроксиду амонію до pH=8 та екстрагували етилацетатом (3×50мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель отримали 19 (41,5мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини: R_f=0,40 (75% етилацетат/гексани): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 7,22 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,64 (d, 1H, J=8,7), 7,79 (m, 4H), 8,27 (d, 1H, J=7,5), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,39 та 13,56 (2 s, 1H разом), 13,94 (s, 1H). Анал. (C₂₃H₁₄ClN₅·1,2 CH₃OH) C, H, Cl, N.

Приклад 20 - 4-{3-[5-(4-метил-піперазин-1-іл)]-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



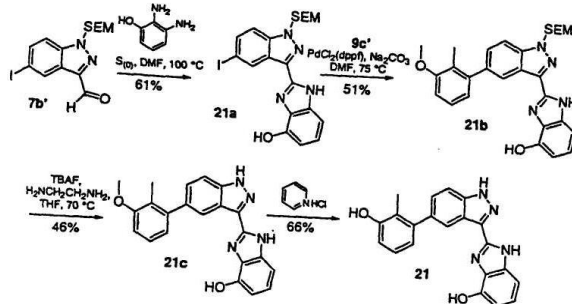
(a) Проміжна сполука 20a 4-{1-(4-метил-бензил)-3-[5-(4-метил-піперазин-1-іл)]-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Суспензію -5-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-нітро-феніламін (513,0мг, 2,17ммоль) [дивись Kim, Jung Sun; et al; J.med.Chem.; 39; 992 (1996) для синтезу цієї сполуки] та 10% паладію на вуглєці (200,8мг) у етилацетаті взбавували при 40psi H₂ протягом 17 годин. Каталізатор вилучали фільтрацією крізь шар целіту та суміш концентрували для отримання сирої 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензол-1,2-діамін (522мг) у вигляді жовтої піни. Цей сирий діамін додавали до розчину альдегіду 19f (853,7мг, 2,17ммоль) та елементарної сірки (83мг, 2,60ммоль) у безводному диметилформаміді (40мл) та розчин нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (150мл), промивали водою (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (1:20:400 концентрованого водного розчину NH₄OH:EtOH:CH₂Cl₂) отримали 20a (623мг, 50%) у вигляді оранжево-коричневої піни: R_f=0,20 (10% етанол у дихлорметані): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,23 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,91 (m, 4H), 7,36 та 7,47 (2 d, 3H разом, J=8,3, 8,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,77 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,62 та 8,64 (2 s, 1H разом), 9,39 (s, 1H), 12,78 та 12,83 (2s, 1H разом). Анал. (C₃₆H₃₃N₇O·0,9H₂O) C, H, N.

(b) Приклад 20 - 4-{3-[5-(4-метил-піперазин-1-іл)-1Н-бензоімідазол-2-іл]-1Н-індазол-5-іл}-ізохінолін:

Анізол (229,4мг, 2,12ммоль) додавали у розчин 20а (123,0мг, 0,212ммоль) у кристалізовану оцтову кислоту (2,12мл). Потім додавали концентрований водний розчин бромистоводневої кислоти (2,12мл) та суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 21 години. Після охолодження реакційну суміш по краплях додавали у швидко перемішану суміш дихлорметану (50мл), тетрагідрофурану (20мл) та насиченого водного розчину бікарбонату натрію (30мл). Шари розділяли та органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) та наступно водою (20мл). Органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (1:20:100 концентрованого водного розчину $\text{NH}_4\text{OH}:\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) отримали трохи неоднорідну 20 (76,0мг, 78%) у вигляді червоної піни. Подальшою очисткою шляхом осадження із суміші дихлорметану/гексанів отримали чисту 20: (47,1мг, 48%) у вигляді розової твердої речовини: $R_f=0,20$ (1:20:50 концентрованого водного розчину $\text{NH}_4\text{OH}:\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,23 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,35 та 7,47 (2a, 1H разом, $J=9,0$, 8,9 Hz), 7,61 (d, 1H, $J=8,9$ Hz) 7,80 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,59 та 8,62 (2 s, 1H разом), 9,39 (s, 1H), 12,74 та 12,79 (2 s, 1H разом), 13,73 та 13,76 (2 s, 1H, разом). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 21: 2-[5-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-ол



(a) Проміжна сполука 21а - 2-[5-йодо-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-ол

Альдегід 7b* (2,66г, 6,62ммоль) та 2,3-діамінофенол (від Aldrich Chemicals) (822мг, 6,62ммоль) конденсували в у присутності елементарної сірки аналогічно синтезу проміжної сполуки 7с* отримуючи 21а (2,04г, 61%) у вигляді жовтої твердої речовини: $R_f=0,15$ (25% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ -0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J=7,8$ Hz) 5,85 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,01 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=8,8$, 1,5 Hz), 8,90 та 9,04 (2 s, 1H разом), 9,49 та 9,74 (2 s, 1H разом), 12,69 та 12,96 (2 s, 1H разом). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 21b - 2-[5-(3-метокси-2-метил-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-ол

Борний естер 9с* (250мг, 1,01ммоль) та йодид 21а (510,6мг, 1,01ммоль) з'єднали за процедурою, аналогічною синтезу проміжної сполуки 9d*, отримуючи 21b (256,7мг, 51%) у вигляді жовтої піни: $R_f=0,22$ (30% етилацетат/гексани, узгоджено із 21а): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J=7,7$ Hz), 3,85 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H, $J=7,2$, 1,1 Hz), 6,96 (m, 4H), 7,26 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,87 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,40 та 8,55 (2 s, 1H разом), 9,45 та 9,61 (2 s, 1H разом), 12,62 та 12,91 (2s, 1H разом). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

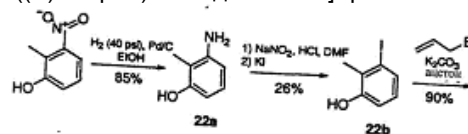
(c) Проміжна сполука 21с - 2-[5-(3-метокси-2-метил-феніл)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-ол:

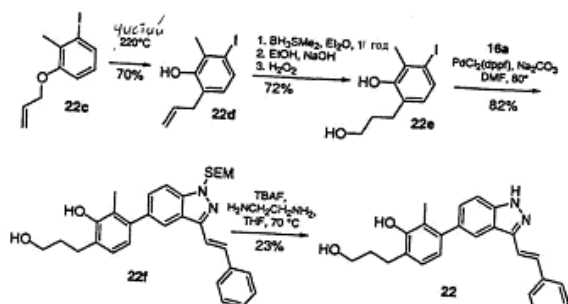
Аналогічно способу, описаному в прикладі 3, обробкою 21b (174,5мг, 0,349ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 21с (59,8мг, 46 %) у вигляді білуватої твердої речовини: $R_f=0,26$ (5% метанол у дихлорметані): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,53 та 6,62 (2 d, 1H разом, $J=7,4$ 7,7 Hz), 6,96 (m, 4H), 7,26 (t, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,35 та 8,49 (2 s, 1H разом), 9,45 та 9,55 (2 s, 1H разом), 12,53 та 12,78 (2 s, 1H разом), 13,57 та 13,62 (2 s, 1H разом). HRMS обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ 371,1508 (MH^+), знайдено 371,1523.

(d) Проміжна сполука 21 - 2-[5-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-ол

За процедурою, аналогічною синтезу фенолу 8* обробкою 21с (45,9мг, 0,124ммоль) гідрохлоридом піридину отримали 21 (29,0мг, 66 %) у вигляді золотисто-коричневого порошку: $R_f=0,28$ (10% метанол у дихлорметані): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,04 (s, 3H), 6,54 та 6,62 (dd та d, 1H разом, $J=7,2$, 1,3 та 7,7 Hz), 6,75 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,01 (m, 3H), 7,37 та 7,38 (dd та dd, 1H разом, $J=8,5$, 1,5 Hz для кожного), 7,65 та 7,66 (2 d, 1H разом, $J=8,7$ Hz для кожного), 8,35 та 8,48 (2 s, 1H разом), 9,38 та 9,39 (2 s, 1H разом), 9,46 та 9,56 (2 s, 1H разом), 12,52 та 12,77 (2 s, 1H разом), 13,55 та 13,60 (2 s, 1H разом). HRMS обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 357,1351 (MH^+), знайдено 357,1360. анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,8 \text{ CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Приклад 22: 6-(3-Гідрокси-пропіл)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1Н-індазол-5-іл]-фенол:





(а) Проміжна сполука 22а - 3-Аміно-2-метил-фенол:

Суспензію 2-метил-3-нітро-фенол (29,8г, 194,6ммоль) (від Aldrich Chemicals) та 10% паладію на вуглєці (3,01мг) у етанолі (350мл) вздовували при 40psi H_2 протягом 3,5 годин. Після фільтрації крізь шар целіту розчин концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (50% етилацетат/гексани) отримали анілін 22а (20,32г, 85%) у вигляді безбарвної твердої речовини: $R_f=0,50$ (50% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,87 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,08 (dd, 2H, $J=7,9$, 10,5 Hz), 6,64 (t, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,76 (s, 1H). Анал. (C_7H_9NO) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 22b - 3-йодо-2-метил-фенол:

3-Аміно-2-метил-фенол 22а (18,35г, 149ммоль) діазотували згідно із способом DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.t.; Morrison, N.E., J. Med. Chem., 17, 762 (1974)]. Очищаючи колоночною хроматографією (10-50% етилацетат/гексани) виділили йодид 22b (9,06г, 26%) у вигляді оранжевої твердої речовини: $R_f=0,35$ (20% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 6,80 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, $J=7,5$, 1,5 Hz), 9,75 (s, 1H).

(c) Проміжна сполука 22c - 1-Алілокси-3-йодо-2-метил-бензол:

Бромид алілу (1,57 г, 13,0ммоль) додавали до розчину 3-йодо-2-метил-фенолу (2,026г, 8,66ммоль) у ацетоні (18мл). Розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розріджували етилацетатом (50мл) та окислювали за допомогою 1N водним розчином хлористоводневої кислоти до отримання pH=2. Шари розділяли та водні шари екстрагували етилацетатом (2x10мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (5% етилацетат/гексани) отримали алільний ефір 22c (2,1353г, 90%) у вигляді жовтого масла: $R_f=0,60$ (20% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 2,40 (s, 3H), 4,53 (d із t, 2H, $J=5,1$, 1,5 Hz), 5,28 (d із q, 1H, $J=10,6$, 1,5 Hz), 5,42 (d із q, 1H, $J=17,3$, 1,5 Hz), 6,05 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, $J=7,2$, 1,9 Hz).

(d) Проміжна сполука 22d - 6-Аліл-3-йодо-2-метил-бензол:

Проміжну сполуку 22c (1,0954г, 3,996ммоль) нагрівали у герметично закритій пробірці у 200°C масляній ванні протягом 2 годин. Після охолодження та колоночної хроматографії отримали фенол 22d (767,2мг, 70%) у вигляді яскраво-

жовтого масла: $R_f=0,31$ (10% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 3,28 (d, 2H, $J=6,6$ Hz), 5,02 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,63 (s, 1H).

(e) Проміжна сполука 22e - 6-(3-гідрокси-пропіл)-3-йодо-2-метил-фенол:

Комплекс борану-диметилсульфіду (0,159мл, 1,68ммоль борану) додавали по краплях до холодного розчину (0°C) проміжної сполуки 22d (459, 8мг, 1,677ммоль) у сухому ефірі (5,0мл). Охолоджувальну ванну знімали та перемішування продовжували протягом 1 години. Потім додавали Чистий етанол, а за ним водний розчин гідроксиду натрію (2,5 N, 3,35мл). Суміш знов охолоджували до 0°C та додавали перекис водню (30 вагових % у H_2O , 0,27мл). Після перемішування при 0°C протягом 15 хвилин, охолоджувальну ванну знімали та суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури протягом 1 години. Розчин розділяли між ефіром (50мл) та 1N водним розчином хлористоводневої кислоти (кінцевий водний pH= \sim 2-3). Органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували до утворення оранжевого масла. Очищаючи хроматографією крізь силікагель отримали спирт 22e (353,1мг, 72%) у вигляді жовтого масла: $R_f=0,11$ (20% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,64 (квінтет, 2H, $J=7,0$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,39 (t, 2H, $J=6,5$ Hz), 4,54 (br s, 1H), 6,68 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,58 (s, 1H).

(f) Проміжна сполука 22f - 6-(3-Гідрокси-пропіл)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-фенол:

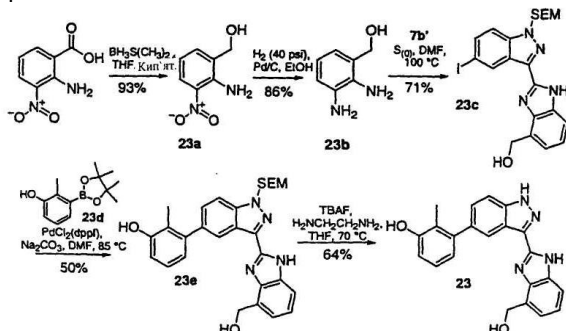
Водний розчин карбонату натрію (2M, 1,79мл) додавали до дегазованого розчину борного естеру 16a (534,1мг, 1,12ммоль), арильного йодиду 22e (209,1мг, 0,716ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлоропаладію (II) (29мг, 0,036ммоль) у ДМФ (3,2мл). Суміш нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 1,5 години. Після охолодження суміш розділяли між етилацетатом (50мл) та водою (10мл). Органічні шари осушували $MgSO_4$, фільтрували та концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (20-50% етилацетату у гексанах) для отримання 22f (301,9мг, 82%) у вигляді жовтої піни: $R_f=0,07$ (20% етилацетат/гексани): 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ -0,09 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 1,73 (квінтет, 2H, $J=7,5$ Hz), 2,09 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,46 (t, 2H, $J=6,5$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 5,78 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H). Анал. ($C_{31}H_{38}N_2O_3Si \cdot 0,5 CH_2Cl_2$) C, H, N.

(g) Проміжна сполука 22 - 6-(3-Гідрокси-пропіл)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-Ш-індазол-5-іл]-фенол:

22 Отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 22f (202,9мг, 0,394ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 22 (34,3мг, 23%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,19$ (50% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 1,72 (квінтет, 2H, $J=7,4$ Hz), 2,10 (s,

3H), 2,64 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,45 (t, 2H, J=6,2 Hz), 4,59 (br s, 1H), 6,74 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,97 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 13,18 (s, 1H). Анал. ($C_{25}H_{24}N_2O_2 \cdot 0,6 H_2O$) C, H, N.

Приклад 23: 3-[3-(4-гідроксиметил-феніл)-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-2-метил-фенол



(a) Проміжна сполука 23a - (2-Аміно-3-нітрофеніл)-метанол:

3-Нітроантранільну кислоту [дивись Charman, E. And Stephen, H. J. Chem. Soc, 111, 1791, (1925) для синтезу цього реагенту] (5,00г, 27,45ммоль) відновлювали комплексом борану-диметилсульфіду згідно із способом Мікельсона та ін. [Mickelson, John W.; et.al. J.Med. Chem.; 39; 4654 (1996)], отримуючи бензильний спирт 23a (4,27г, 93%) у вигляді оранжевої кристалічної твердої речовини: $R_f=0,22$ (75% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 4,50 (d, 2H, J=5,4 Hz), 5,43 (t, 1H, J=5,4 Hz), 6,65 (dd, 1H, J=8,7, 7,2 Hz), 7,10 (br s, 2H), 7,47 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,94 (dd, 1H, J=8,8, 1,5 Hz). Анал. ($C_7H_8N_2O_3$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 23b - (2,3-діамінофеніл)-метанол:

За способом, аналогічним способу синтезу 9a' проміжну сполуку 23a (3,16г, 18,8ммоль) гідрогенізували у етанолі (300мл) для отримання 23b (2,23г, 86%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Подальшою очисткою шляхом рекристалізації із етанолу отримали 23b (1,04г, 40%) у вигляді жовтих ниток: $R_f=0,17$ (75% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 4,36 (br s, 6H), 4,90 (br s, 1H), 6,42 (m, 3H). Анал. ($C_7H_{10}N_2O$) C, H, N.

(c) Проміжна сполука 23c - {2-[5-йодо-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл]-метанол

23c отримали за способом, аналогічним способу синтезу 7c'. Конденсацією діаміну 23b (587,3мг, 4,25ммоль) із альдегідом 7b' (1,71г, 4,25ммоль) у присутності елементарної сірки отримали 23c (1,57г, 71%) у вигляді жовтої твердої речовини: 1H ЯМР (DMSO- d_6) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ -0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J=7,7 Hz), 3,58 (t, 2H, J=7,9 Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,39 та 7,67 (m та br s, 1H разом), 7,75 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,83 (dd, 1H, J=8,8, 1,5 Hz), 8,95 (d, 1H, J=1,1 Hz), 12,97 та 13,13 (2 s, 1H разом). Анал. ($C_{21}H_{25}IN_4O_2Si$) C, H, I, N.

(d) Проміжна сполука 23d - 2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл:

За способом синтезу, аналогічним способу синтезу 9c' йодид 22b (1,21г, 5,17ммоль) перетворили у борний ефір 23d (1,15г, 95%) та отримали білу кристалічну тверду речовину: $R_f=0,18$ (10% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 1,35 (s, 12H), 2,46 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H, J=7,9, 1,0 Hz), 7,08 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, J=7,4, 1,1 Hz). Анал. ($C_{13}H_{19}BO_3 \cdot 0,2 H_2O$) C, H.

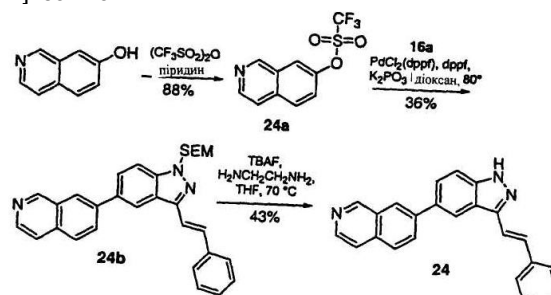
(e) Проміжна сполука 23e - 3-[3-(4-гідроксиметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-2-метил-фенол

23e отримали аналогічним способом синтезу 9d'. Йодид 23c (276,3мг, 0,514ммоль) та борний естер 23d (300мг, 1,28ммоль) з'єднали для отримання 23e (128,2мг, 50%) у вигляді жовтої твердої речовини: $R_f=0,16$ (40% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) [Деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J=7,9 Hz), 2,03 та 2,07 (2 s, 3H разом), 3,63 (t, 2H, J=7,7 Hz), 4,87 та 4,97 (2 d, 2H разом, J=5,8 та 5,5 Hz), 5,11 та 5,25 (2 t, 1H разом, J=5,6 та 6,1), 5,92 та 5,93 (2 s, 2H разом), 6,76 (dd, 1H, J=7,5, 3,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,17 (m, 3H), 7,39 та 7,60 (dd, та d, 1H разом, J=6,8, 2,1 та 7,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,89 (d, 1H, J=8,9 Hz), 8,44 та 8,47 (2 s, 1H разом), 9,46 та 9,48 (2 s, 1H разом), 12,91 та 13,09 (2 s, 1H разом). Анал. ($C_{28}H_{32}N_4O_3Si \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N.

(f) Приклад 23 - 3-[3-(4-гідроксиметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-2-метил-фенол

23 отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 23e (130,7мг, 0,261ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 23 (61,6мг, 64%) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,22$ (70% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,04 та 2,07 (2 s, 3H разом), 4,86 та 4,97 (2 d, 2H разом, J=6,0 та 5,7 Hz), 5,10 та 5,23 (2 t, 1H разом, J=5,6 та 6,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,85 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,14 (m, 3H), 7,37 та 7,58 (dd та d, 1H разом, J=7,2, 1,9 та 7,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J=8,5, 1,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,39 та 8,42 (2 s, 1H разом), 9,43 та 9,45 (2 s, 1H разом), 12,81 та 12,96 (2 s, 1H разом), 13,65 та 13,70 (2 s, 1H разом). Анал. ($C_{22}H_{18}N_4O_2 \cdot 1,0 CH_3OH$) C, H, N.

Приклад 24: 7-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін



(a) Проміжна сполука 24a - ізохінолін-7-ільний естер 1,1,1-трифторометансульфонової кислоти:

Трифторметансульфоновий ангідрид (5,45г, 16,10ммоль) додавали по краплях до холодної (0°C) суміші 7-гідроксиізохіноліну (1,9477г, 13,24ммоль, Lancaster Chemicals) у піридині (14мл). Перемішування продовжували при 0°C протягом 1 години та потім при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин розділяли між дихлорметаном та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар осушували сульфатом магнію, фільтрували та очищаючи хроматографією крізь силікагель (50% етилацетат/гексани) отримали трифлат 24а (3,27мг, 88%) у вигляді блідо-жовтого масла: $R_f=0,23$ (50% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,72 (dd, 1H, $J=9,0, 2,5$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J=5,8$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 9,39 (s, 1H), ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 118,33 (q, $J=320$ Hz), 119,35, 119,99, 124,17, 128,03, 129,9, 134,31, 144,09, 147,02, 152,46. Анал. ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}\cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

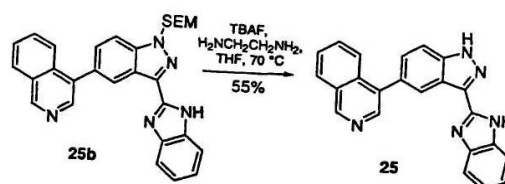
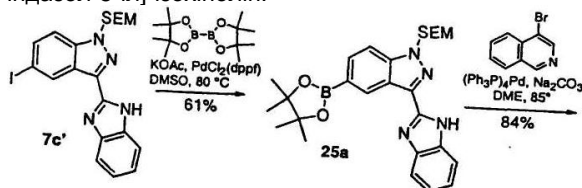
(b) Приклад 24b 7-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Трифлату ізохіноліну 24а (150мг, 0,540ммоль) додавали до дегазованого розчину борного естеру 16а (282,9мг, 0,594ммоль), порошкового фосфату натрію (344мг, 1,62ммоль), 1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцендихлоропаладій (II) (13мг, 0,016ммоль) та 1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцен (9мг, 0,016ммоль) у 1,4 діоксані (10мл). Суміш нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 6 години. Після охолодження суміш розділяли між етилацетатом (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (25мл). Органічний шар осушували MgSO_4 , фільтрували та концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (10-15% етилацетату у гексанах) для отримання 24b (92,7мг, 36%) у вигляді люмінесцентного рожевого гелю: $R_f=0,06$ (20% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,30-8,09 (m, 14H), 8,26 (d, 2H, $J=12,9$ Hz).

(c) Приклад 24 - 7-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

24 отримали за способом, аналогічним прикладу 3, обробкою проміжної сполуки 24b (86мг, 0,18ммоль) фторидом тетрабутиламонію (27,2мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,11$ (70% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 57,29 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,41 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,66 (m, 5H), 7,88 (t, 2H, $J=5,7$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,29 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 8,51 (m, 3H), 9,41 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\cdot 0,6 \text{CH}_2\text{OH}$) C, H, N.

Приклад 25: 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



(a) Проміжна сполука 25а - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Аналогічно способу синтезу борного естеру 19е йодид 1с (2,36г, 4,81ммоль) перетворювали у борний естер 25а (1,43г, 61%) для отримання білої кристалічної твердої речовини: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J=7,7$ Hz), 1,35 (s, 12H), 3,59 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,89 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 13,15 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BN}_4\text{O}_3\text{Si}$) C, H, N.

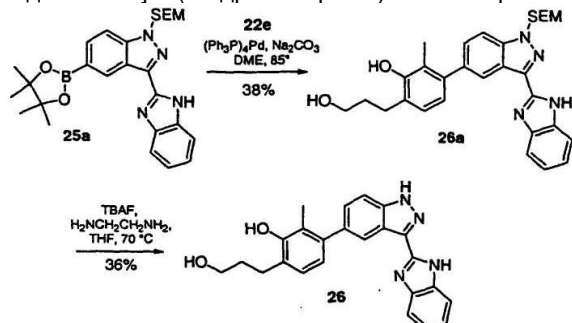
(b) Проміжна сполука 25b 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

За процедурою, аналогічною способу синтезу 19f, 4-бромоізохінолін (238мг, 1,19ммоль) з'єднували із борним естером 25а (280,4мг, 0,572ммоль) для отримання 25b (237,5мг, 84%) у вигляді білої твердої речовини: $R_f=0,20$ (50% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,07 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,98 (s, 2H), 7,20 (br m, 2H), 7,55 (br m, 1H), 7,65 (br m, 1H), 7,71 (m, 4H), 8,07 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J=7,2, 1,7$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 9,41 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

(c) Приклад 25 - 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

25 отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 25b (152,4мг, 0,310ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 25 (61,9мг, 55 %) у вигляді білої піни: $R_f=0,16$ (70% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 67,18 (br m, 2H), 7,56 (br m, 2H), 7,63 (dd, 1H, $J=8,5, 1,7$ Hz), 7,81 (m, 4H), 8,27 (dd, 1H, $J=7,4, 1,2$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H), 13,84 (s, 1H).

Приклад 26: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-6-(3-гідрокси-пропіл)-2-метил-фенол



(a) Проміжна сполука 26а - 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-6-(3-гідрокси-пропіл)-2-метил-фенол:

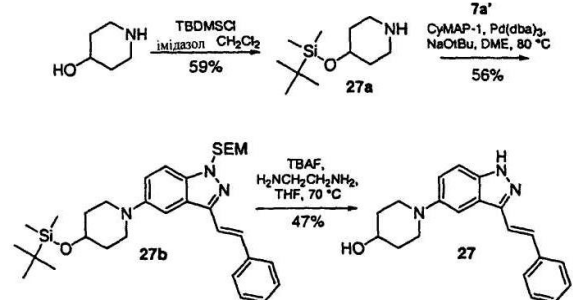
Аналогічно способу синтезу 25b борного естеру 25а (303мг, 0,618ммоль) з'єднували із йодидом 22е (180,5мг, 0,618ммоль) для отримання

26a (124,4мг, 38%) білої твердої речовини: $R_f=0,30$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 1,74 (квінтет, 2H, $J=7,0$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J=7,7$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 4,60 (t, 1H, $J=5,0$ Hz), 5,91 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,20 (квінтет, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 13,11 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,6$ етилацетат) C, H, N.

(b) Приклад 26 - 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-6-(3-гідрокси-пропіл)-2-метил-фенол:

За способом, аналогічним прикладу 3 шляхом звільнення від захисту 26a (99,4мг, 0,188ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 26 (26,9мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини $R_f=0,19$ (70% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,74 (квінтет, 2H, $J=7,4$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J=5,1$ Hz), 4,59 (t, 1H, $J=5,1$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,19 (квінтет, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J=8,5, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,4$ етилацетат) C, H, N.

Приклад 27: 1-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-піперидин-4-ол



(a) Проміжна сполука 27a - 4-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-піперидин:

Імідазол (4,18г, 61,4ммоль), 4-гідроксипіперидин (2,0 г, 20,46ммоль) та хлорид трет-бутилдиметилсилілу (4,63г, 30,7ммоль) розчиняли у дихлорметані (50мл) та перемішували при 23°C протягом 4 годин. Потім суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (3×50мл) та водою (50мл), осушували MgSO_4 , фільтрували та концентрували у високому вакуумі для отримання 27a (2,60г, 59%) у вигляді жовтого масла, яке кристалізується при відстоюванні: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,09 (m, 3H), 3,77 (септет, 1H, $J=3,9$ Hz). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 27b - 5-{4-[(Диметил-етил)-диметил-гіланілокси]-піперидин-1-іл}-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

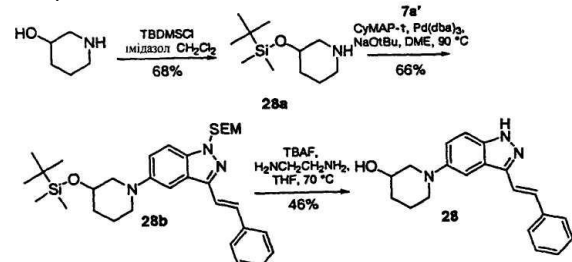
Трет-бутоксид натрію (163мг, 1,70ммоль), тріс(добензілідинацетон)-дипаладій (0) (26мг, 0,03ммоль) та CyMAP-1 (дивись структуру цього ліганда у Old et.al., J. Am.Chem. Soc, 120, 9722 (1998)) (33мг, 0,085ммоль) додавали у дегазований розчин 27a (241,1мг, 1,12ммоль) та йодид 7a'

(269,3мг, 0,565ммоль) у диметильному ефірі етиленового гліколю (ДМЕ, 2,0мл). Суміш нагрівали у 80°C масляній ванні протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розріджували етилацетатом (50мл) та фільтрували для вилучення чорного осаду. Фільтрат промивали водою (10мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією крізь силікагель (10-50% етилацетат/гексани) для отримання 27b (177,7мг, 56%) у вигляді оранжевого масла: $R_f=0,28$ (20% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ -0,06 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,90 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,92 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,61 (d, 2H, $J=8,7$ Hz).

(c) Приклад 27 1-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-піперидин-4-ол: 27 отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 27b (121,4мг, 0,22ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 27 (33,1мг, 47%) у вигляді жовтої піни: $R_f=0,15$ (70% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,55 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, $J=4,2$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, $J=16,5$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 12,89 (s, 1H).

Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,4$ етилацетат) C, H, N.

Приклад 28 1-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-піперидин-3-ол:



(a) Проміжна сполука 28a - 3-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-піперидин

За процедурою, аналогічною синтезу 27a, гідрохлорид 3-гідроксипіперидину (2,76г, 20,06ммоль) перетворювали у 28a (2,92г, 68%) та отримали жовте масло, яке кристалізується при відстоюванні: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, $J=12,3, 2,7$ Hz), 3,66 (септет, 1H, $J=3,6$ Hz). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 28b - 5-{4-[(Диметил-етил)-диметил-силанілокси]-піперидин-1-іл}-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

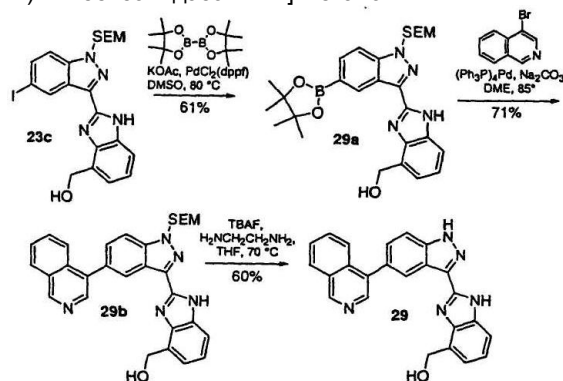
28b отримали за процедурою, аналогічно синтезу 27b, при цьому проміжні сполуки 7a' (269,3мг, 0,565ммоль) та 28a (244мг, 1,13ммоль) використовували для утворення 28b (212,0мг, 66%) у вигляді коричневого масла: $R_f=0,17$ (10% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,44 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,40

(m, 6H), 7,60 (d, 2H, J=8,4 Hz). Анал. (C₃₃H₄₉N₃O₂Si₂·0,6 H₂O) C, H, N.

(с) Приклад 28 1-[3-(Е)-стирил]-1Н-індазол-5-іл]-піперидин-3-ол:

28 отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 28b (181,5мг, 0,322ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 28 (47,6мг, 46%ммоль) у вигляді жовтої піни: R_f=0,19 (70% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,88 (d, 1H, J=4,5 Hz), 7,24 (dd, 1H, J=9,0, 1,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,42 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, J=16,5 Hz), 7,76 (d, 2H, J=7,2 Hz), 12,97 (s, 1H). Анал. (C₂₀H₂₁N₃O·0,3 H₂O) C, H, N.

Приклад 29: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1Н-індазол-3-іл)-1Н-бензоімідазол-4-іл]-метанол:



(а) Проміжна сполука 29а {2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-іл}-метанол:

Аналогічно способу синтезу борного естеру 19е йодид 23с (512,8мг, 0,985ммоль) перетворювали у борний естер 29а (312,0мг, 61%) для отримання білої піни: R_f=0,28 (5% метанол у дихлорметані); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ - 0,13 (s, 9H), 0,83 (t, 1H, J=7,7 Hz), 1,35 (s, 12H), 3,60 (t, 2H, J=8,1 Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,40 та 7,71 (2 d, 1H разом, J=7,2 та 7,9 Hz), 7,82 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 12,93 та 13,10 (2 s, 1H разом). Анал. (C₂₇H₃₇BN₄O₄Si·0,5 H₂O) C, H, N.

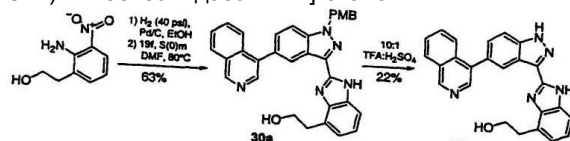
(b) Проміжна сполука 29b {2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-іл}-метанол

За процедурою, аналогічною синтезу 19f 4-бромізохінолін (193мг, 0,927ммоль) з'єднували із борним естером 29а (241,2мг, 0,463ммоль) та отримали 29b (171,1мг, 71%) у вигляді білої піни: R_f=0,22 (75% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ -0,08 (s, 9H), 0,88 (t, 2H, J=7,7 Hz), 3,68 (t, 2H, J=7,9 Hz), 4,88 (d, 2H, J=5,3 Hz), 5,05 та 5,25 (2 br s, 1H разом), 5,98 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,40 та 7,57 (2 m, 1H разом), 7,77 (m, 4H), 8,07 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,27 (dd, 1H, J=7,2, 1,5 Hz), 8,57 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,97 та 13,14 (2 s, 1H разом). Анал. (C₃₀H₃₁N₅O₂Si·0,4 H₂O) C, H, N.

(с) Приклад 29: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1Н-індазол-3-іл)-1Н-бензоімідазол-4-іл]-метанол:

29 отримали за способом, аналогічним прикладу 3. Обробкою проміжної сполуки 29b (129,0мг, 0,247ммоль) фторидом тетрабутиламонію отримали 29 (58,3мг, 60%) у вигляді білого порошку: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 4,88 (t, 2H, J=6,2 Hz), 5,03 та 5,23 (2 t, 1H разом, J=5,6 та 6,2 Hz), 7,20 (m, 2H), 7,38 та 7,53 (m та d, 1H разом, J=7,4 для дуплету), 7,63 (dd, 1H, J=8,7, 1,3 Hz), 7,82 (m, 4H), 8,27 (d, 1H, J=7,4 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,63 та 8,66 (2 s, 1H разом), 9,40 (s, 1H), 12,87 та 13,02 (2 s, 1H разом), 13,81 та 13,86 (2 s, 1H разом). Анал. (C₂₄H₁₇N₅O·0,3 CH₂Cl₂) C, H, N.

Приклад 30: 2-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1Н-шдазол-3-іл)-1Н-бензоімідазол-4-іл]-етанол:



(а) Проміжна сполука 30а -2-[2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1Н-індазол-3-іл]-1Н-бензоімідазол-4-іл]-етанол

Суспензію 10% паладію на вуглєці (66мг) 2-(2-аміно-3-нітрофеніл)етанол, для синтезу цього реагента дивись [Seno, Kaora; Hagishita, Sanji; Sato, Tomohiro; Kuriyama, Kaoru; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 2012 (1984)] у чистому етанолі (50мл) взбавували при 40psi H₂ протягом 3 годин. Після фільтрації та концентрації сирій 2-(2,3-діамінофеніл)етанол (474,4мг) отримали у вигляді червоного масла, яке кристалізується при відстоюванні: R_f=0,08 (75% етилацетат/гексани); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,58 (t, 2H, J=6,9 Hz), 3,53 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,32 (br s, 5H), 6,29 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H, J=6,9, 2,1 Hz).

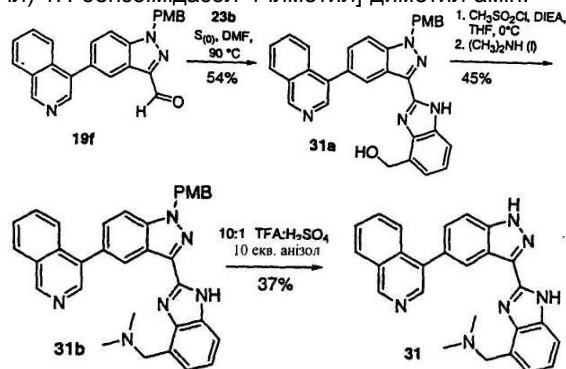
Без подальшої очистки цей сирій діамін конденсували з альдегідом 19f (1,10г, 2,81ммоль) у присутності сірки аналогічно синтезу проміжної сполуки 7с та отримали 30а (930,8мг, 63%) у вигляді жовтої піни: R_f=0,19 (етилацетат); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 3,10 (M, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,66 та 4,80 (2 br s, 1H разом), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,05 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,81 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H, J=7,2, 2,1 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,96 та 13,02 (2 s, 1H разом).

(b) Приклад 30: 2-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1Н-індазол-3-іл)-1Н-бензоімідазол-4-іл]-етанол:

Проміжну сполуку 30а (169,1мг, 0,322ммоль) звільнили від захисту за способом синтезу аналогічно прикладу 19, отримуючи 30 (28,2мг, 22%) у вигляді білого порошку: R_f=0,33 (етилацетат); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 3,11 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,68 та 4,85 (2 t, 1H разом, J=5,2 та 5,5 Hz), 7,04 (m, 2H), 7,35 та 7,47 (2 d, 1H, разом, J=7,9 та 7,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, J=7,5), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,97 та 13,01 (2 s, 1H разом), 13,86

amd 13,87 (2 s, 1H разом). Анал. ($C_{25}H_{19}N_5O \cdot 0,4$ етилацетат $\cdot 0,06$ S) C, H, N.

Приклад 31: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-диметил-амін:



(а) Проміжна сполука 31а {2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл}-метанол:

За способом синтезу аналогічно синтезу 19h, альдегід 19f (3,67г, 9,33ммоль) та діамін 23b (1,29г, 9,33ммоль) конденсували у присутності сірки для отримання 31а (2,60г, 54%) у вигляді жовтої твердої речовини $R_f=0,19$ (75% етилацетат/гексани); 1H ЯМР (DMSO- d_6) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 3,71 (s, 3H), 4,88 (d, 2H, $J=5,5$ Hz), 5,04 та 5,25 (21, 1H разом, $J=5,6$ та 6,1 Hz), 5,81 та 5,83 (2 s, 2H разом), 6,93 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,38 та 7,54 (2 d, 3H разом, $J=7,4$ та 7,5 Hz), 7,66 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,77 (m, 3H), 8,01 (dd, 1H, $J=8,7$, 4,0 Hz), 8,26 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 8,54 та 8,55 (2 s, 1H разом), 8,65 та 8,68 (2 s, 1H разом), 9,39 (s, 1H), 12,88 та 13,05 (2 s, 1H разом). Анал. ($C_{32}H_{25}N_5O_2 \cdot 0,3$ H $_2$ O) C, H, N.

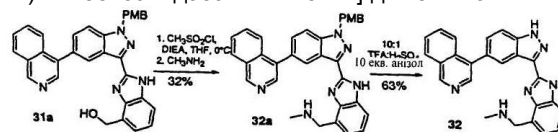
(b) Проміжна сполука 31b {2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил}-диметил-амін: Хлорид сульфанілу метану (119,3мг, 1,04ммоль) додавали по краплі до розчину 31а (527,5мг, 1,03ммоль) та діізопропілетильного аміну (153,3мг, 1,19ммоль) у тетрагідрофурані (12,0мл), охолодженому до 0°C у крижаний ванні. Після перемішування при 0°C протягом 2,5 годин, реакційну колбу прикріплювали до штирвового конденсатора із сухокрижаним охолодженням, та газ диметильного аміну конденсували у реакційний розчин до збільшення об'єму приблизно до 5мл. Перемішування продовжували при 0°C протягом 4 годин, потім при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш розділяли між етилацетатом (100мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали колоночною хроматографією крізь силікагель (5-10% метанол у дихлорметані) для отримання 31b (250,2мг, 45%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: $R_f=0,26$ (10% метанол у дихлорметані); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,14 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,48 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,77 (квінтет, 2H, $J=6,4$ Hz), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,39 (s,

1H), 13,03 (br s, 1H). Анал. ($C_{34}H_{30}N_6O \cdot 1,1$ H $_2$ O) C, H, N.

(с) Приклад 31: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-диметил-амін:

Суміш 31b (125,7мг, 0,233ммоль), анізолу (252мг, 2,33ммоль), трифтороцтової кислоти (2,3мл) та концентрованої сірчаної кислоти (0,2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 66 годин, потім додавали по краплях до швидко перемішаної суміші насиченого водного розчину бікарбонату натрію (75мл) та етилацетату (25мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували етилацетатом (2 \times 50мл). Комбіновані органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (25-40% метанол у дихлорметані) отримали 31 (35,8мг, 37%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,09$ (10% метанол у дихлорметані); 1H ЯМР (DMSO- d_6) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,15 та 2,21 (2 br s, 6H разом), 3,80 (s, 2H), 7,12 (br s, 2H), 7,4 та 7,54 (2 m, 1H разом), 7,64 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,83 (M, 4H), 8,26 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,63 та 8,73 (2 br s, 1H разом), 9,39 (s, 1H), 13,02 (br s, 1H), 13,83 (br s, 1H). Анал. ($C_{26}H_{22}N_6O \cdot 0,7$ H $_2$ O $\cdot 0,1$ CH $_3$ OH) C, H, N.

Приклад 32: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-диметил-амін:



(а) Проміжна сполука 32а {2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил}-метил-амін:

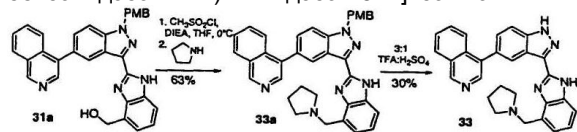
За процедурою, аналогічно синтезу 31b, спирт 31а (516,6мг, 1,01ммоль) обробляли хлоридом та діізопропілним аміном при 0°C протягом 1 години. Однак, замість конденсованого газу потім додавали розчин метиламіну у тетрагідрофурані (2,0М, 5,0мл) та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Процедурою екстрагування та очищенням силікагельною хроматографією аналогічно 31b отримали монометильний аналог 32а (170,5мг, 32%) у вигляді білуватої твердої речовини.: $R_f=0,16$ (1:20:300 концентрований водний розчин MH_4OH :етанол: дихлорметан); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J=4,7$ Hz), 7,37 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,46 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,3 Hz), 7,77 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=7,0$, 1,8 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Анал. ($C_{33}H_{28}N_6O \cdot 0,6$ H $_2$ O) C, H, N.

(b) Приклад 32: [2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-диметил-амін:

Шляхом звільнення аналогічно синтезу 31 отримали 32 (47,5мг, 63%) у вигляді білуватої піни: $R_f=0,29$ (1:20:300 концентрований водний розчин NH_4OH :етанол: дихлорметан); 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 7,47 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, 1H, $J=8,5$, 1,5

H_z), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Анал. (C₂₅H₂₀N₆·1,0 EtOH·гексани) C, H, N.

Приклад 33 4-[3-(4-піролідин-1-ілметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



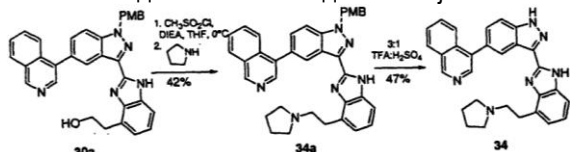
(а) Проміжна сполука 33а 4-[1-(4-метоксибензил)-3-(4-піролідин-1-ілметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

За способом синтезу аналогічно синтезу 31b спирт 31а (435,0мг, 0,850ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілу та діізопропілетиламіну при 0°C протягом 2 годин. Потім додавали піролідин (605мг, 8,5ммоль) та суміші дають остигнути до кімнатної температури протягом 2 годин. Процедурою екстрагування та очищенням силікагельною хроматографією аналогічно 31b отримали 33а (303,0мг, 63%) у вигляді жовтої піни: R_f=0,13 (1:20:400 концентрований водний розчин NH₄OH:етанол:дихлорметан); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,61 (br s, 4H), 2,51 (br s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,14 (d, 2H, J=3,6 Hz), 7,36 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,25 (d, 1H, J=6,6 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H). Анал. (C₃₆H₃₂N₆O·0,2 CH₂Cl₂) C, H, N.

(б) Приклад 33 4-[3-(4-піролідин-1-ілметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Розчин 33а (109,2мг, 0,193ммоль) у 25% концентрований сірчаній кислоті/трифтороцтовій кислоті (2,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 21 годин та потім по краплях додавали до швидко перемішаної суміші тетрагідрофурану (25мл) та насиченого водного розчину бікарбонату натрію (25мл). Потім додавали етилацетат (25мл) та воду (15) та шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×50мл) та комбіновані органічні фракції осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищаючи хроматографією крізь силікагель (1:20:100 концентрований водний розчин NH₄OH:етанол:дихлорметан) отримали 33 (25,4мг, 30%) у вигляді білого порошку: ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,77 (br s, 4H), 2,69 (br s, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,80 (m, 5H), 8,06 (d, 1H, J=7,9 Hz), 8,23 (d, 1H, J=7,5 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Анал. (C₂₈H₂₄N₆·0,9 MeOH) C, H, N.

Приклад 34 4-[3-[4-(2-піролідин-1-ілметил)-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



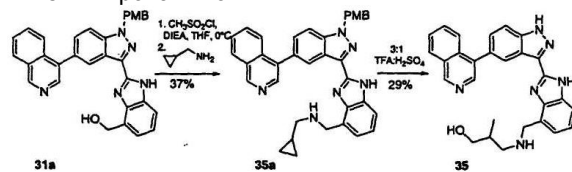
(а) Проміжна сполука 34а 4-[1-(4-метоксибензил)-3-[4-(2-піролідин-1-ілметил)-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

За способом синтезу аналогічно синтезу 33а спирт 30а (441,5мг, 0,84ммоль) перетворювали у 34а (204,6мг, 42%) та отримали у вигляді білуватої піни: R_f=0,08 (1:20:400 концентрований водний розчин NH₄OH:етанол:дихлорметан); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,38 (br s, 4H), 2,31 (br s, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,36 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=8,5, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J=7,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,25 (d, 1H, J=7,4 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 13,00 (br s, 1H). Анал. (C₃₇H₃₄N₆O·0,6 H₂O) C, H, N.

(б) Приклад 34 4-[3-[4-(2-піролідин-1-ілметил)-1H-бензоімідазол-2-іл]-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Обробляючи 34а (66,2мг, 0,114ммоль) 3:1 сірчаною кислотою/трифтороцтовою кислотою отримали 34 аналогічно прикладу 33 (24,7мг, 47%) у вигляді білого порошку: R_f=0,38 (1:20:100 концентрований водний розчин NH₄OH:етанол:дихлорметан); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,37 (br m, 6H), 2,27 (br m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,36 (br s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,5, 1,5 Hz), 7,82 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, J=7,4 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,98 (br s, 1H), 13,79 (s, 1H). Анал. (C₂₉H₂₆N₆·0,7 EtOH) C, H, N.

Приклад 35 3-[[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-аміно]-2-метилпропан-1-ол:



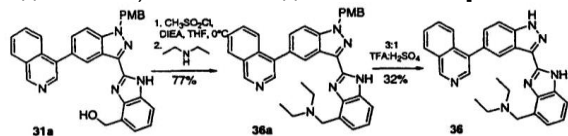
(а) Проміжна сполука 35а - Циклопропілметил-[2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метоксибензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-метиламін:

За способом аналогічно синтезу 31b спирт 31а (512,0мг, 1,00ммоль) обробили хлоридом метансульфанілу та діізопропілним аміном при 0°C протягом 1 години. Потім додавали амінометилциклопропан (712мг, 10,0ммоль) та перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 35а (209,3мг, 37%) у вигляді білуватої порошку: R_f=0,16 (1:20:300 концентрований водний розчин NH₄OH:етанол:дихлорметан); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ -0,24 (br s, 2H), -0,04 (br s, 2H), 0,66 (br s, 1H), 2,30 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (br s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J=6,8, 1,9 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Анал. (C₃₆H₃₂N₆O·0,5 H₂O) C, H, N.

(б) Приклад 35 3-[[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-аміно]-2-метилпропан-1-ол:

Обробляючи 35а (107,1мг, 0,19ммоль) 3:1 сірчаною кислотою/трифтороцтовою кислотою аналогічно прикладу 33 отримали аналог 35 із розімкнутим кільцем (25,3мг, 29%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,35$ (1:20:100 концентрований водний розчин NH_4OH :етанол:дихлорметан); ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 0,67 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 1,33 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J=8,7, 1,7$ Hz), 7,79 (m, 3H), 7,99 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H), ^{13}C ЯМР (CD_3OD , DEPT) δ 15,0 (CH_3), 35,6 (CH), 50,9 (CH_2), 54,0 (CH_2), 67,4 (CH_2), 111,7 (CH), 123,4 (CH), 124,0 (CH), 124,3 (CH), 125,8 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 130,4 (CH), 132,6 (CH), 142,9 (CH), 152,6 (CH). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$, 0,6 CH_2Cl_2 , 0,4 гексани) C, H, N.

Приклад 36 -Діетил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:



(а) Проміжна сполука 36а -Діетил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-метил-амін:

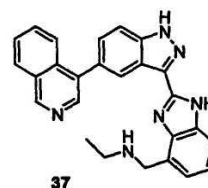
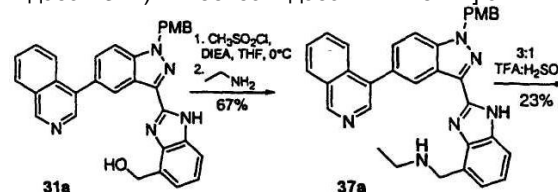
За способом налогічно синтезу 31b спирт 31а (511,4мг, 1,00ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілом та діізопропілним аміном при 0°C протягом 2,5 години. Потім додавали діетиламін (731,4мг, 10,0ммоль) та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 25 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 36а (434,6мг, 77%) у вигляді жовтої піни: $R_f=0,22$ (1:20:400 концентрований водний розчин NH_4OH :етанол:дихлорметан); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 0,87 та 1,01 (2 br s, 6H разом), 2,41 та 2,56 (2 br s, 4H разом), 3,71 (s, 3H), 3,89 та 3,94 (2 br s, 2H разом), 5,82 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,13 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,01 (s, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,6, 1,9$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,63 та 8,77 (2 br s, 1H, разом), 9,38 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$, 0,4H₂O) C, H, N.

(b) Приклад 36 -Діетил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:

Обробляючи 36а (266,5мг, 0,47ммоль) 3:1 трифтороцтовою кислотою/ сірчаною кислотою аналогічно прикладу 33 отримали 36 (67,5мг, 32%) у вигляді білого порошку: $R_f=0,30$ (1:20:200 концентрований водний розчин NH_4OH :етанол:дихлорметан); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 0,94 (br m, 6H), 2,44 and 2,55 (2 br s, 4H разом), 3,94 (br s, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,39 and 7,50 (2 br s, 1H разом), 7,64 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (m, 4H), 8,25 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,63 and 8,74 (2 br s, 1H разом), 9,39 (s, 1H),

12,99 (s, 1H), 13,81 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$, EtOH) C, H, N.

Приклад 37 - Етил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:



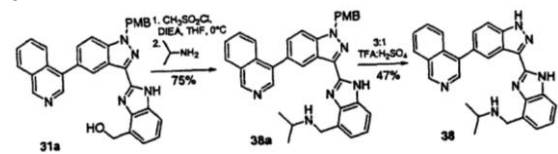
(а) Проміжна сполука 37а - Етил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-метил-амін:

За способом налогічно синтезу 31b спирт 31а (371,5мг, 0,726ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілом та діізопропілним аміном при 0°C протягом 2,5 години. Реакційну колбу прикріпляли до штирвового конденсатору із сухокрижним охолодженням, та газ етиламіну конденсували у реакційний розчин до збільшення об'єму приблизно до 5мл. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 37а (260,1мг, 67%) у вигляді світло-жовтої піни: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (br s, 3H), 3,39 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,44 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,6, 1,9$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$, 0,7 H₂O) C, H, N.

(b) Приклад 37 - Етил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:

Обробляючи 37а (123,3мг, 0,229ммоль) 3:1 трифтороцтовою кислотою/сірчаною кислотою аналогічно прикладу 33 отримали 37 (21,8мг, 23%) у вигляді білуватого порошку: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (br s, 3H), 2,57 (br s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J=8,7, 1,7$ Hz), 7,80 (m, 4H), 8,26 (dd, 1H, $J=7,2, 1,7$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,85 (br s, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6$, 0,6 EtOH-0,1 CH_2Cl_2) C, H, N.

Приклад 38 - Ізопропіл-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:



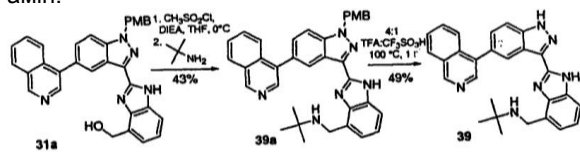
(а) Проміжна сполука 38а - Ізопропіл-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-метил-амін:

За способом аналогічно синтезу 31b спирт 31a (518,0мг, 1,01ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілом та діізопропілним аміном при 0°C протягом 2,5 години. Потім додавали ізопропіламін (597мг, 10,1ммоль) та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 38a (417,8мг, 75%) у вигляді жовтої піни: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,77 (br s, 6H), 2,63 (br s, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,02 (br s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,88 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,6$, 2,1 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Приклад 38 - Ізопропіл-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:

Обробляючи 38a (243,3мг, 0,44ммоль) 3:1 трифтороцтовою кислотою/сірчаною кислотою аналогічно прикладу 33 отримали 38 (89,9мг, 47%) у вигляді білуватою порошку: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,03 (d, 6H, $J=6,4$ Hz), 2,99 (септет, 1H, $J=6,4$ Hz), 4,27 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, $J=7,7$, 1,1 Hz), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,7 Hz), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Приклад 39 - Трет-бутил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:



(a) Проміжна сполука 39a - Трет-бутил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-метил-амін:

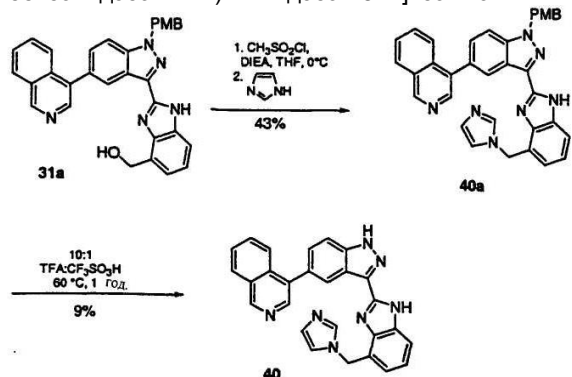
За способом аналогічно синтезу 31b спирт 31a (623,2мг, 1,22ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілу та діізопропілним аміном при 0°C протягом 1 години. Потім додавали трет-бутиламін (890мг, 12,2ммоль) та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 39a (299,7мг, 43%) у вигляді жовтої піни: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,01 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,19 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J=7,9$, 1,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,7 Hz), 7,77 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,22 (dd, 1H, $J=7,0$, 1,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Приклад 39 - Трет-бутил-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-ілметил]-амін:

Розчин 39b (103,7мг, 0,183ммоль), трифторметансульфонову кислоту (0,48мл) та трифтороцтову кислоту (1,6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин та потім при 100°C ще 1,5 годин. Розчин додавали по краплях

у швидко перемішаний водний розчин NH_4OH (10мл), води (10мл) та етилацетату (10мл). Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 33 отримали 39 (40,2мг, 49%) у вигляді білого порошку: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,30 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\cdot 1,6 \text{ HOAc}$) C, H, N.

Приклад 40 - 4-[3-(4-імідазол-1-илметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:



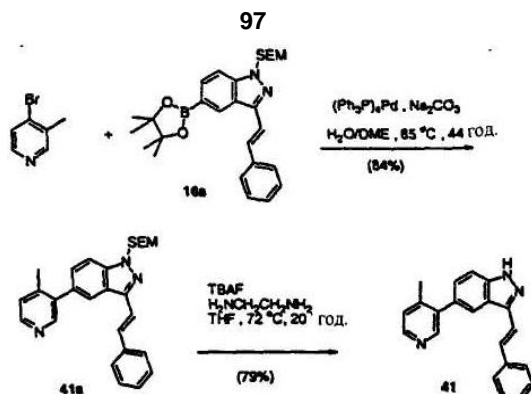
(a) Проміжна сполука 40a - 4-[3-(4-імідазол-1-илметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

За способом аналогічно синтезу 31b спирт 31a (572,0мг, 1,12ммоль) обробляли хлоридом метансульфанілом та діізопропілним аміном при 0°C протягом 1 години. Потім додавали імідазол (761мг, 11,2ммоль) та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 31b отримали проміжну сполуку 40a (269,1мг, 43%) у вигляді білого порошку: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,91 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,53-7,83 (m, 6H), 8,03 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (br a, 1H), 9,28 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$) C, H, N.

(b) Приклад 40 - 4-[3-(4-імідазол-1-илметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Розчин 40a (152,0мг, 0,271ммоль), трифторметансульфонову кислоту (0,271мл) та трифтороцтову кислоту (2,71мл) перемішували при температурі 60°C протягом 1 години. Розчин додавали по краплях у швидко перемішану суміш водного розчину NH_4OH (10мл), води (10мл) та етилацетату (20мл). Процедурою екстрагування та очищення колоночною хроматографією аналогічно 33 отримали 40 (24,9мг) у вигляді рожевої твердої речовини, спектр ^1H ЯМР якої показує наявність домішок. Преретиранням із ацетонітрилу отримали чисту сполуку 40 (11,0мг, 9%) у вигляді рожевого порошку: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,59 (s, 2H), 6,74 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,25 (m, 2H), 7,55-7,85 (m, 6H), 8,07 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H). HRMS обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_7$ 442,1780 9MH^+ , знайдено 442,1794.

Приклад 41 5-(3-Метил-піридин-4-іл)-3-(Е)-стирил-1H-індазол



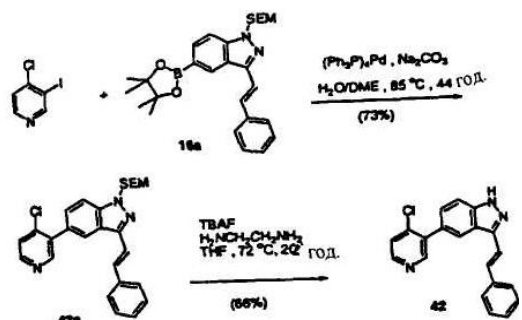
(а) Проміжна сполука 41а -5-(3-Метил-піридин-4-іл)-3-((Е)-стирил-1-(2--триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол:

Проміжну сполуку 16а (300мг, 0,63ммоль), 4-бromo-3-метил-піридин [дивись Baliki et al., Gazz. Chim. Ital. 124, 9, 1994, 385-386] (112мг, 0,65ммоль), та карбонат натрію (140мг, 1,3ммоль) перемішували у ДМЕ (6мл)/H₂O (1мл) у колбі, продукції аргоном. Потім додавали тетракіс(трифосфін)паладій (0) (60мг, 0,05ммоль) та реакційну суміш перемішували із зворотним холодильником під аргоном протягом 24 години. Розчин розріджували етилацетатом, промивали водою та розсоллом осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (20% етилацетат/гексани) отримали 234мг (84%) проміжної сполуки 41а у вигляді чистого масла: ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,24-7,67 (m, 10H), 5,78 (s, 1H), 3,64 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Анал. (C₂₇H₃₁N₃O_{Si}·0,2 H₂O) C, H, N.

(b) Приклад 41 5-(3-Метил-піридин-4-іл)-3-(Е)-стирил-1Н-індазол

Проміжну сполуку (218мг, 0,49ммоль) перемішували у суміші із етилендіаміном (0,34мл, 4,9ммоль) та TBAF (1М у ТГФ, 2,5мл, 2,5ммоль) при 72 °C протягом 20 годин. Розчин розріджували етилацетатом, промивали насиченим NaHCO₃ та розсоллом, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (1:1:1 етилацетат/ТГФ/гексани) отримали 122мг (79%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,73 (m, 5H), 7,26-7,44 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Анал. (C₂₁H₁₇N₃) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 312, знайдено 312; [m-H]⁻/z обчислено 310, знайдено 310.

Приклад 42 5-(4-Хлоро-піридин-3-іл)-3-(Е)-стирил-1Н-індазол



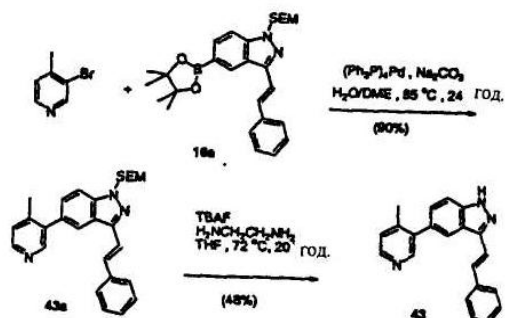
(а) Проміжна сполука 42а -5-(4-Хлоро-піридин-3-іл)-3-((Е)-стирил-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол:

Вказану сполуку отримали із 73% виходом із проміжної сполуки 16а та 4-хлоро-3-йодопіридину [дивись Cho et al., Heterocycles, 43, 8, 1996, 1641-1652] аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41а. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,26-7,70 (m, 10H), 5,79 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Анал. (C₂₆H₂₈ClN₃O_{Si}·0,3 H₂O) C, H, N.

(b) Приклад 42 5-(4-Хлоро-піридин-3-іл)-3-(Е)-стирил-1Н-індазол:

Вказану сполуку отримали із 66% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 42а за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41 ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 4H), 7,57 (d, 2H, J=4,2 Hz), 7,50 (dd, 1H, J=8,4, 1,2 Hz), 7,26-7,40 (m, 3H). Анал. (C₂₀H₁₄ClN₃·0,05 H₂O) C, H, N. MS (ES) [M+H]⁺/z обчислено 332/334, знайдено 332/334; [m-H]⁻/z обчислено 330/332, знайдено 330/332.

Приклад 43 5-(4-метил-піридин-3-іл)-3-(Е)-стирил-1Н-індазол



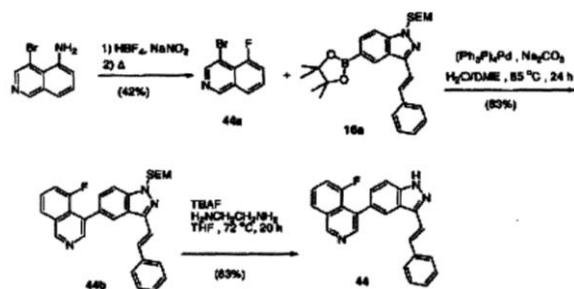
(а) Проміжна сполука 43а -5-(4-метил-піридин-3-іл)-3-((Е)-стирил-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол:

Вказану сполуку отримали із 90% виходом із проміжної сполуки 16а та 3-бromo-4-метил-піридину аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41а. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,23-7,67 (m, 10H), 5,78 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Анал. (C₂₇H₃₁N₃O_{Si}) C, H, N.

(b) Приклад 43 5-(4-метил-піридин-3-іл)-3-(Е)-стирил-1Н-індазол:

Вказану сполуку отримали із 48% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 43а за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41 ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,26-7,42 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Анал. (C₂₁H₁₇N₃·0,13 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 312, знайдено 312; [m-H]⁻/z обчислено 310, знайдено 310.

Приклад 44 - 5фтор-4-[3-((Е)-стирил)-1Н-індазол-5-іл]-ізохінолін



(а) Проміжна сполука 44а-4-бromo-5-фторо-ізохінолін:

5-аміно-4-бromo-ізохінолін (дивись Gordon et al., J. Heterocycl. Chem., 4, 1967, 410-411) (1,86г, 8,34ммоль) перемішували у 48%-ній фторборній кислоті (15мл)/EtOH (15мл) до повного розчинення. Розчин охолодили до 0°C та по краплях додали нітрит нагрію (660мг, 9,59ммоль) у H₂O (1мл). Розчин розріджували Et₂O (30мл) та жовтувато-коричневу сіль фторборату діазонію збирали фільтрацією та осушували у вакуумі. Тверду речовину поміщали у колбу та обережно нагрівали над вогнем для вилучення азоту. Темно-коричнею залишок розбавляли 10%-ним NaOH та екстрагували хлороформом. Органічні шари промивали розсолем, осушували осушували Mg₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (40-50% етилацетат/гексани) отримали 798мг (42%) 4-бromo-5-фторо-ізохіноліну у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (d, 1H, J=2, Hz), 8,74 (s, 1H), 8,7-8,1 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H). Анал. (C₉H₅BrFN) C, H, N.

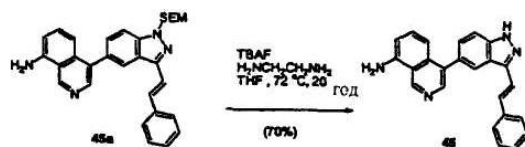
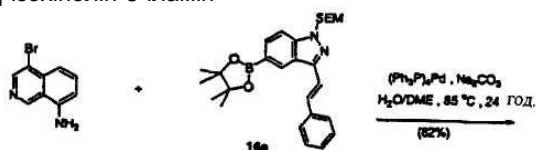
(б) Проміжна сполука 44b - 5-фторо-4-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Вказану сполуку отримали із 83% виходом із проміжної сполуки 16a та 4-бromo-5-фторо-ізохіноліну аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,32 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J=8,1, 0,9 Hz), 7,26-7,66 (m, 11H), 5,80 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,95 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Анал. (C₃₀H₃₀FN₃OSi·0,2 H₂O) C, H, N.

(с) Приклад 44 - 5-фторо-4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін

Вказану сполуку отримали із 83% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 44b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41 ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,44 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,44-7,78 (m, 8H), 7,35 (t, 2H, J=7,2 Hz), 7,24 (t, 1H, J=7,2 Hz). Анал. (C₂₄H₁₆FN₃·0,6 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 366, знайдено 366; [m-H]⁻/z обчислено 364, знайдено 364.

Приклад 45 - 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іламін



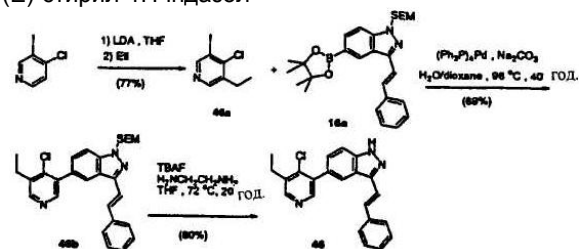
(а) Проміжна сполука 45а 4-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іламін:

Вказану сполуку отримали із 82% виходом із проміжної сполуки 16a та 8-аміно-4-бromo-ізохіноліну [дивись Elpern et al., J. Amer. Chem. Soc, 68, 1946, 1436] аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (d, 1H, J=0,6 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,26-7,72 (m, 11H), 6,86 (dd, 1H, J=7,5, 0,6 Hz), 5,81 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,96 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Анал. (C₃₀H₃₂N₄OSi) C, H, N.

(б) Приклад 45 - 4-[3-((E)-стирил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іламін

Вказану сполуку отримали із 70% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 45a за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41 ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,24-7,71 (m, 10H), 6,91 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,77 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,33 (s, 2H). Анал. (C₂₄H₁₈N₄·0,45 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 363, знайдено 363.

Приклад 46 5-(4-хлоро-5-етил-піридин-3-іл)-3-(E)-стирил-1H-індазол



(а) Проміжна сполука 46а - 4-хлоро-3-етил-5-йодо-піридин:

LDA отримали додаванням н-бутиллітію (2,5М у гексанах, 0,95мл, 2,38 ммоль) до розчину діізопропіламіну (0,345мл, 2,42ммоль) у ТГФ (5мл) при -20°C. Через 10 хвилин розчин охолоджували до -78°C. Потім додали по краплях 4-хлоро-3-йодо-піридин (500мг, 2,09ммоль) у ТГФ (3мл) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали йодетан (0,2мл, 2,5ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78°C та потім ще протягом години під час нагрівання до 0°C. Реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl, олужнювали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали розсолем, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (20% етилацетат/гексани) отримали 429мг (77%) 4-хлоро-3-етил-5-йодо-піридину у вигляді воскоподібної білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 2,83 (q, 2H, J=7,5 Hz), 1,26(t, 3H, J=7,5 Hz). Анал. (C₇H₇ClIN) C, H, N.

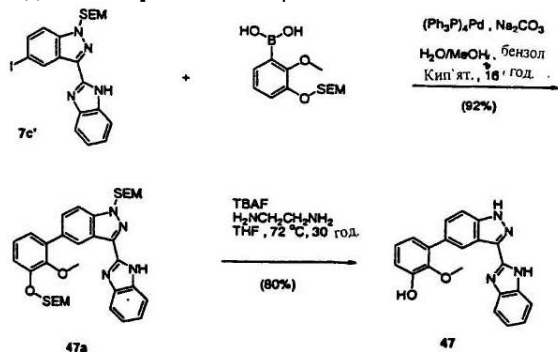
(b) Проміжна сполука 46b 5-(4-хлоро-5-етил-піридин-3-іл)-3-(*(E)*-стирил)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 69% виходом із проміжної сполуки 16a та 4-хлоро-3-етил-5-йодопіридину аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 2H, $J=3,3$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,26-7,69 (m, 9H), 5,79 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,88 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Приклад 46 - 5-(4-хлоро-5-етил-піридин-3-іл)-3-(*(E)*-стирил)-1H-індазол

Вказану сполуку отримали із 80% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 46b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41 ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 13,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,72 (m, 5H), 7,26-7,48 (m, 4H), 2,83 (q, 2H, $J=73,5$ Hz), 1,26 (t, 2H, $J=7,5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{ClO}_3$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ обчислено 360, знайдено 360.

Приклад 47: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)1H-індазол-5-іл]-2-метокси-фенол



(а) Проміжна сполука 47a - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(2-метокси-3-{2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-етокси}-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

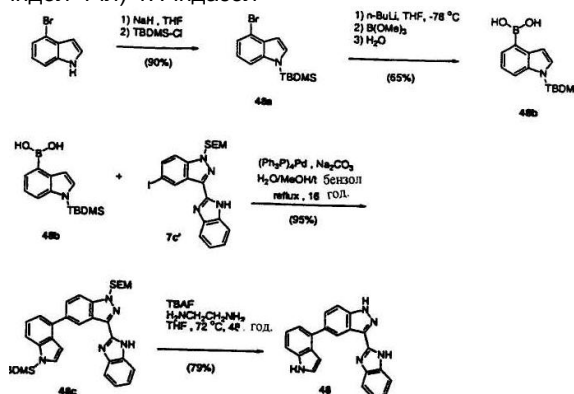
Вказану сполуку отримали із 92% виходом із проміжної сполуки 7c' та 2-метокси-3-[2-(2-триметилсиланіл-етокси)-етокси]-борної кислоти [знайдено у: Kania, Braganza, et al., заявка на винахід "Сполуки та фармацевтичні композиції для інгібування протеїн-кіназ та способи їх використання, ст.52, рядок 10 до ст.53 рядок 26; та ст.59, рядок 16 до ст.60 рядок 4, пріоритетна заявка США за номером 60/142,130, подана 2 липня 1999], на яку зроблено посилання в повному обсязі, аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7d'. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,63 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H, $J=8,4$, 1,8 Hz), 7,15 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 5,82 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 3,59 (s, 3H), 0,92-1,09 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,03 (s, 9H).

(b) Приклад 47: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-2-метокси-фенол

Вказану сполуку отримали із 61% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 47a за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 13,64 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J=8,4$, 0,6 Hz), 7,60 (br s, 2H), 7,59 (dd, 1H, $J=8,4$, 1,5 Hz), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ обчислено 357, знайдено 357; $[m+H]^+$ обчислено 355, знайдено 355.

Приклад 48: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(1H-індол-4-іл)-1H-індазол



(а) Проміжна сполука 48a - 4-Бromo-(трет-бутил-диметил-силаніл)-1H-індол:

Гідрид натрію (60% дисперсії у мінеральному маслі, 1,84г, 46ммоль) промивали гексанами та потім перемішували у ТГФ (30мл) під аргон при 0°C. Потім повільно додавали 4-бромоіндол (3,0г, 15,3ммоль) у ТГФ (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години під час нагрівання до кімнатної температури. Потім додавали хлорид трет-бутил-диметилсилілу (3,5г, 23ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин перед розрідженням ефіром (100мл) та реакцію повільно гасили водою. Органічні шари розділяли та промивали розсолем, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (5% етилацетат/гексани) отримали 4,28г (90%) проміжної сполуки 48a у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=3,3$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J=3,3$, 0,9 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,60 (s, 6H). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNSi}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 48b - 1-(трет-бутил-биметил-силаніл)-1H-індол-4-борна кислота:

Проміжну сполуку 48a (2,22г, 7,16ммоль) перемішували у сухому ТГФ (15мл) при -78°C. Потім повільно додавали н-бутиллітій (2,5м у гексанах, 3,45мл, 8,6ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин перед перенесенням її катетером у колбу із триметильним боратом (8,0мл, 72ммоль) у сухому ТГФ (10мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин та потім протягом 3 годин під час нагрівання до кімнатної температури. Потім її гасили водою та екстрагували ефіром. Органічні шари промивали розсолем, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (33% етилацетат/гексани) отримали 1,28г (65%) проміжної сполуки 48b у вигляді білої піни. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,96 (s, 1H),

0,84 (s, 9H), 0,57 (s, 6H). Анал. ($C_{14}H_{22}BNO_2Si_0,9H_2O$) C, H, N.

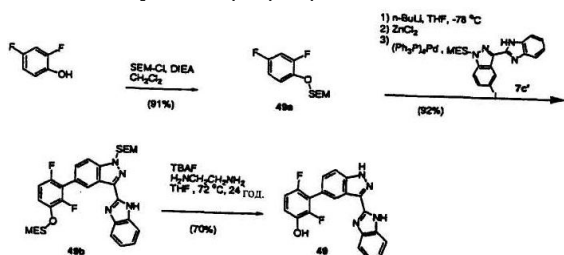
(с) Проміжна сполука 48с - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-[1-(трет-бутил-диметил-силаніл)-1H-індол-4-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 95% виходом із проміжної сполуки 7с та проміжної сполуки 48b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7d. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 6,82 (d, 1H, $J=3,3$ Hz), 5,84 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,96 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,65 (s, 6H), -0,03 (s, 9H). Анал. ($C_{34}H_{43}N_5OSi_2$) C, H, N.

(d) Приклад 48: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(1H-індол-4-іл)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 79% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 48с за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,66 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,68-7,81 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 4H), 6,59 (t, 1H, $J=2,1$ Hz). Анал. ($C_{22}H_{15}N_5O \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z обчислено 350, знайдено 350; $[m+H]^+$ /z обчислено 348, знайдено 348.

Приклад 49: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-2,4-дифторо-фенол



(a) Проміжна сполука 49а - [2-(2,4-Дифторо-феноксиметокси)-етил]-триметил-силан:

2,4 дифторо-фенол (6,0г, 46,1ммоль) та DIEA (9,64мл, 55,3ммоль) перемішували у сухому CH_2Cl_2 (100мл) при кімнатній температурі. Потім додавали хлорид 2-(триметилсиланіл)етоксиметил (9,0мл, 50,8ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом години. Розчин промивали водою та розсоллом, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією отримали 10,88г (91%) вказаної сполуки у вигляді прозорого масла. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,20 (m, 1H), 6,74-6,89 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(b) Проміжна сполука 49b - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-{2,6-дифторо-3-[2-(2-триметилсиланіл-етокси-етокси)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Проміжну сполуку 49а (1,4г, 5,38ммоль) перемішували у сухому ТГФ (16мл) під аргоном при -78°C. Потім по краплях додавали н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 2,32мл, 5,8ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім розчин переносили крізь катетер у колбу із сухим хлоридом цинку під аргоном при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додавали проміжну спо-

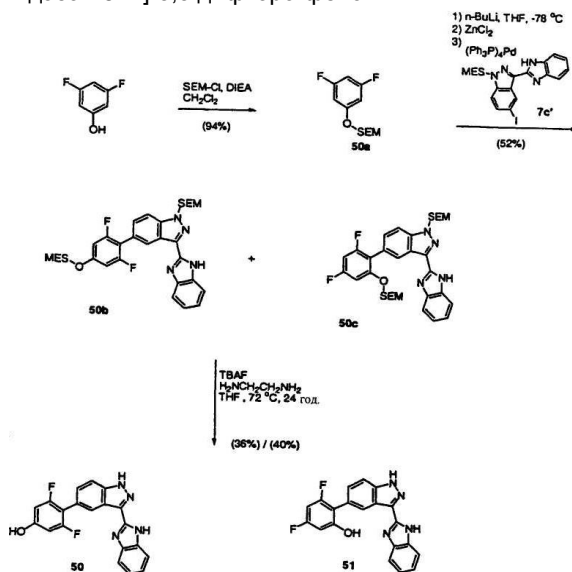
луку 7с (320мг, 0,65ммоль) та тетра-кіс(трифосфін) паладій (0) (60мг, 0,05ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2годин. Розчин розріджували ефіром та промивали водою, насиченим $NaHCO_3$ та розсоллом. Органічні шари осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (20-30% Et_2O /гексани) отримали 372мг (92%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J=8,7$, 0,9 Hz), 7,58 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,2 Hz), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,92-1,04 (m, 4H), 0,02 (s, 9H). Анал. ($C_{32}H_{40}F_2N_4O_3Si_2 \cdot 0,25 H_2O$) C, H, N.

(с) Приклад 49 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-2,4 дифторо-фенол:

Вказану сполуку отримали із 70% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 49b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,75 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H). Анал. ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0,33 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z обчислено 363, знайдено 363; $[m+H]^+$ /z обчислено 361, знайдено 361.

Приклад 50 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-3,5 дифторо-фенол та

Приклад 51 2-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-3,5 дифторо-фенол:



(a) Проміжна сполука 50а - [2-(3,5-дифторо-феноксиметокси)-етил]-триметил-силан:

Вказану сполуку отримали із 94% виходом із 3,5-дифторфенолу аналогічно способу отримання проміжної сполуки 49а. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55-6,60 (m, 2H), 6,40-6,48 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(b) Суміш проміжних сполук 50b та 50с - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-{2,6-дифторо-4-[2-(2-триметилсиланіл-етокси-етокси)-феніл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол та 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-{2,4-дифторо-6-[2-(2-

триметилсиланіл-етокси-етокси]-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 52% виходом у суміші, яка не розділяється, із проміжної сполуки 50a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 49b. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 8,44-8,75 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 3H), 7,26-7,39 (m, 2,5H), 6,58-6,88 (m, 1,5), 5,81 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,57-3,82 (m, 4H), 0,86-1,04 (m, 4H), -0,06-0,02 (m, 18H).

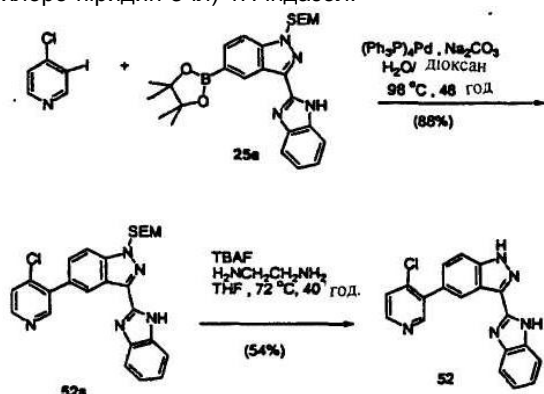
(с) Приклад 50 4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-3,5 дифторо-фенол

Вказану сполуку отримали із 36% виходом шляхом звільнення від захисту суміші проміжних сполук 50b та 50c за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,73 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,62 (dd, 2H, $J=13,8, 1,5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ обчислено 363, знайдено 363; $[m+H]^+$ обчислено 361, знайдено 361.

(d) Приклад 51 2-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-3,5 дифторо-фенол

Вказану сполуку отримали із 40% виходом шляхом звільнення від захисту суміші проміжних сполук 50b та 50c та за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,65 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, $J=10,5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ обчислено 363, знайдено 363; $[m+H]^+$ обчислено 361, знайдено 361.

Приклад 52: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-хлоро-піридин-3-іл)-1H-індазол:



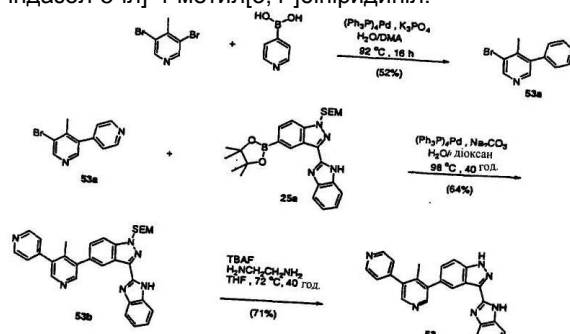
(а) Проміжна сполука 52a 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-хлоро-5-піридин-3-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 88% виходом із проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J=8,7, 0,9$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 7,28-7,35 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H).

(b) Приклад 52: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-хлоро-піридин-3-іл)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із 54% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 52a за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,81 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,80 (m, 5H), 7,20 (d, 5H, $J=3,6$ Hz). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (E) $[m+H]^+$ обчислено 346, знайдено 346.

Приклад 53: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил[3,4']біпіридиніл:



(а) Проміжна сполука 53a: 5-(бромо-4-метил[3,4']біпіридиніл):

3,5-дибромо-4-метил-піридин (2,21г, 8,8ммоль), 4-піридилборну кислоту (1,08г, 8,8ммоль) та фосфат калію (2,8г, 13,2ммоль) перемішували у ДМА (50мл)/ H_2O (6мл) у колбі, продукції аргоном. Потім додавали тетракіс(трифосфін) паладій (0) (812мг, 0,7ммоль) та реакційну суміш перемішували при 92°C під аргоном протягом 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі та залишок розчиняли у етилацетаті. Органічні шари промивали водою та розсоллом, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (40-50% етилацетат/гексани) отримали 1,14г (60%) проміжної сполуки 53a у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,25 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 2,35 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 53b 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил[3,4']біпіридиніл:

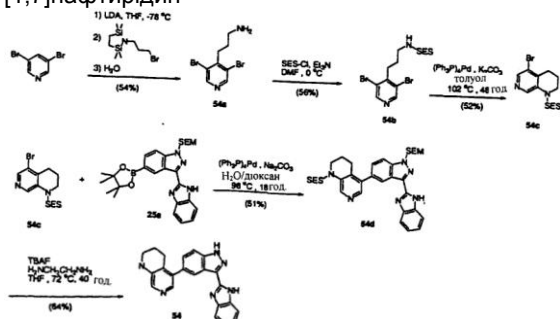
Вказану сполуку отримали із 64% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 53a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 8,70-8,76 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J=8,7, 0,9$ Hz), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(с) Приклад 53: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил[3,4']біпіридиніл:

Вказану сполуку отримали із 71% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 53b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 2H),

2,17 (s, 3H). Анал. (C₂₅H₁₈N₆·0,75 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 403, знайдено 403; [m-H]⁻/z обчислено 401, знайдено 401.

Приклад 54: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-1,2,3,4,4a,8a,-гексагідро-[1,7]нафтирідин



(а) Проміжна сполука 54а - 3-(3,5-дибромопіридин-4-іл)пропіламін:

LDA отримали додаванням н-бутиллітію (2,5М у гексанах, 6,8мл, 17,0ммоль) до розчину діізопропіламіну (2,5мл, 17,8ммоль) у ТГФ (40мл) при 20°C. Через 10 хвилин розчин охолоджували до -78°C. Потім по краплях додавали 3,5-дибромопіридин (3,84г, 16,2ммоль) у ТГФ (25мл) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали 1-(3-бромпропіл)-2,2,5,5,-тетраметил-1-аза-2,5-дисилациклопентат (5г, 17,8ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78°, потім протягом 1 години під час нагрівання до 0°C. Реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl, олужнювали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали розсоллом, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (15% MeOH/CHCl₃) отримали 2,72г (54%) проміжної сполуки 54а у вигляді світло-коричневого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, 2H), 2,72-3,05 (m, 6H), 1,70-1,77 (m, 2H).

(b) Проміжна сполука 54b - [3-(3,5-дибромопіридин-4-іл)-амід 2-триметилсиланіл-етансульфонової кислоти

Проміжну сполуку 54а (2,7г, 9,2ммоль) перемішували із триетиламіном (1,92мл, 13,8ммоль) у сухому ДМФ (20мл) при 0°C. Повільно додавали хлорид 2-триметилсиланіл-етансульфанілу SES-Cl [дивись Weinreb et al., Tet. Lett. 27,19,1986, 2099-2102] та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години при 0°C. Реакційну суміш розріджували водою та екстрагували ефіром. Органічні шари промивали розсоллом, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (33% етилацетат/гексани) отримали 2,37г (56%) проміжної сполуки 54b у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 2H), 4,36 (t, 1H, J=6,3 Hz), 3,26 (q, 2H, J=6,3 Hz), 2,93-3,06 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 0,07 (s, 9H). Анал. (C₁₃H₂₂Br₂N₂O₂SSi) C, H, N, S.

(с) Проміжна сполука 54 с 5-бromo-1-(2-триметилсиланіл-етаносульфанил)-1,2,3,4-тетрагідро-[1,7]-нафтирідин:

Проміжну сполуку 54b у сухому толуолі (860мг, 1,88ммоль) та карбонат калію (390мг,

2,82ммоль) перемішували у сухому толуолі (15мл) у колбі, продукті аргонном. Потім додавали тетракіс(трифосфін) паладій (0) (218мг, 0,19ммоль) та реакційну суміш перемішували при 102°C під аргонном протягом 48 годин. Реакційну суміш розчиняли у етилацетаті та промивали розсоллом, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (25% етилацетат/гексани) отримали 372мг (52%) проміжної сполуки 54с у вигляді воскоподібної білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). Анал. (C₁₃H₂₁BrN₂O₂SSi) C, H, N, S.

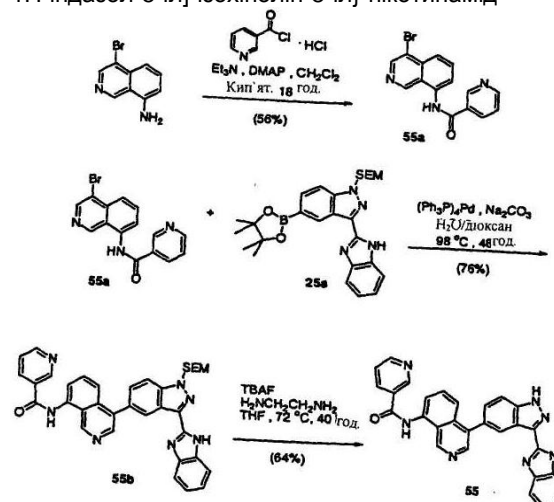
(d) Проміжна сполука 54d 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етаносульфанил)-1,2,3,4,4a,8a,-гексагідро-[1,7]нафтирідин:

Вказану сполуку отримали із 51% виходом із проміжної сполуки 25а та проміжної сполуки 54с аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41а. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (t, 1H, J=0,9 Hz), 8,29 (s, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, J=8,7, 0,9 Hz), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,63 (t, 2H, J=8,1 Hz), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J=6,6 Hz), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,09 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(е) Приклад 54: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-1,2,3,4,4a,8a,-гексагідро-[1,7]нафтирідин

Вказану сполуку отримали із 64% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 54d за допомогою SEM та SES за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,71 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,55 (t, 2H, J=6,0 Hz), 1,68-1,73 (m, 2H). Анал. (C₂₂H₁₈N₆·0,45 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 366, знайдено 366.

Приклад 55: N-(4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл)-нікотинамід



(а) Проміжна сполука 55a - N-(4-бромо-ізохінолін-8-іл)-нікотинамід

8-Аміно-4-бромо-ізохінолін (328мг, 1,47ммоль), триетиламін (820мкл, 5,9ммоль) та ДМАП (10мг) перемішували у CH_2Cl_2 (50мл). Потім додавали хлорид нікотиніоїлу, гідрохлорид (395мг, 2,2ммоль) та реакційну суміш перемішували із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очистили силікагельною хроматографією (3% MeOH/етилацетат) для отримання 272мг (56%) проміжної сполуки 55a у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,81 (dd, 2H, $J=4,8, 1,5$ Hz), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,92-8,06 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H). Анал. ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$) C, H N.

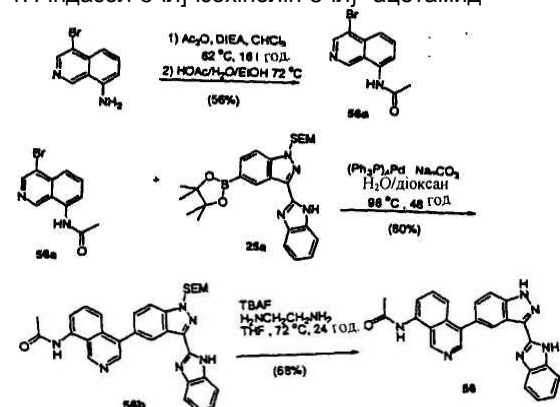
(b) Проміжна сполука 55b - N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-нікотинамід:

Вказану сполуку отримали із 76% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 55a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,83-8,88 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J=6,9$ Hz), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,96 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Приклад 55: N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-нікотинамід

Вказану сполуку отримали із 78% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 55b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,85 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,30 (s, 2H, $J=1,8$ Hz), 8,83 (dd, 1H, $J=4,8, 1,8$ Hz), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 4H), 7,52-7,66 (m, 4H), 7,18 (br s, 2H). Анал. ($\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 482, знайдено 482.

Приклад 56: N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-ацетамід



(а) Проміжна сполука 56a - N-(4-Бромо-ізохінолін-8-іл)-ацетамід:

8-Аміно-4-бромо-ізохінолін (300мг, 1,35ммоль), DIEA (0,94мл, 5,38ммоль) та оцтовий ангідрид (255мкл, 2,7ммоль) перемішували у хлороформі (20мл) із зворотним холодильником про-

тягом 16 годин. Розчин промивали водою, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Залишок охолоджували та розчиняли у етилацетаті. Органічні шари промивали 1N NaOH та розсолотом та промивали розсолотом та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (2 етилацетат) отримали 232мг (65%) проміжної сполуки 56a у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

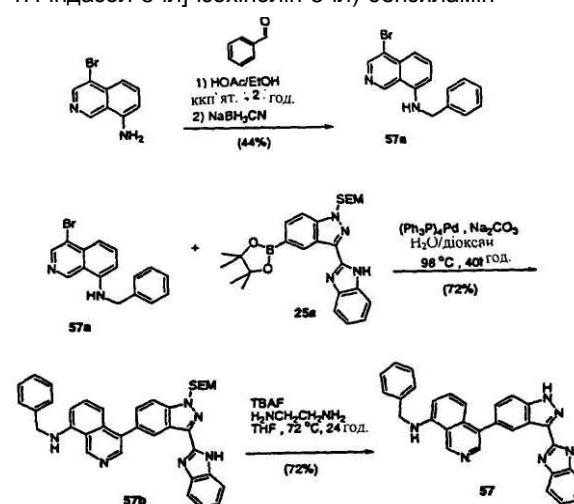
(b) Проміжна сполука 56b: N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-ацетамід:

Вказану сполуку отримали із 80% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 56a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Приклад 56: N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-ацетамід:

Вказану сполуку отримали із 68% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 56b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,84 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,59-7,66 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,13-7,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 419, знайдено 419.

Приклад 57: N-{4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл}-бензиламін



(а) Проміжна сполука 57a - Бензил-(4-Бромо-ізохінолін-8-іл)-амін:

8-Аміно-4-бромо-ізохінолін (220мг, 0,99ммоль) та бензальдегід (110мкл, 1,1ммоль) перемішували у етанолі (15мл)/HOAc (0,2мл) із зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та по порціях додавали ціаноборогідрид натрію (622мг, 9,9ммоль). Після перемішування протягом години реакційну суміш розбавляли водою та екстрагу-

вали у етилацетаті. Органічні шари промивали розсолом. Розчин промивали водою, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (33% етилацетат/гексани) отримали 136мг (44%) проміжної сполуки 57a у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,79 (t, 1H, $J=5,7$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,53 (d, 2H, $J=5,7$ Hz). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$) C, H, N.

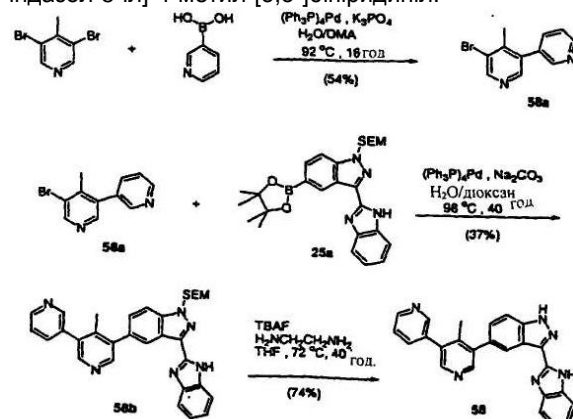
(b) Проміжна сполука 57b: N-[4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл]-бензиламін:

Вказану сполуку отримали із 72% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 57a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J=8,4, 1,5$ Hz), 7,24-7,52 (m, 9H), 7,17 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 5,86 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H).

(c) Приклад 57: N-[4-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін-8-іл]-бензиламін:

Вказану сполуку отримали із 72% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 57b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,30-7,63 (m, 8H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 4,57 (d, 2H, $J=5,4$ Hz). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 58: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-[3,3']біпіридиніл:



(a) Проміжна сполука 58a: 5-(бромо-4-метил-[3,3']біпіридиніл):

Вказану сполуку отримали із 54% виходом із 3,5-дибромо-4-метил-піридину та 3-піридилборної кислоти аналогічно способу отримання проміжної сполуки 53a. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H, $J=2,4, 0,6$ Hz), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 2,35 (m, 3H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 58b 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-

етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-[3,3']біпіридиніл:

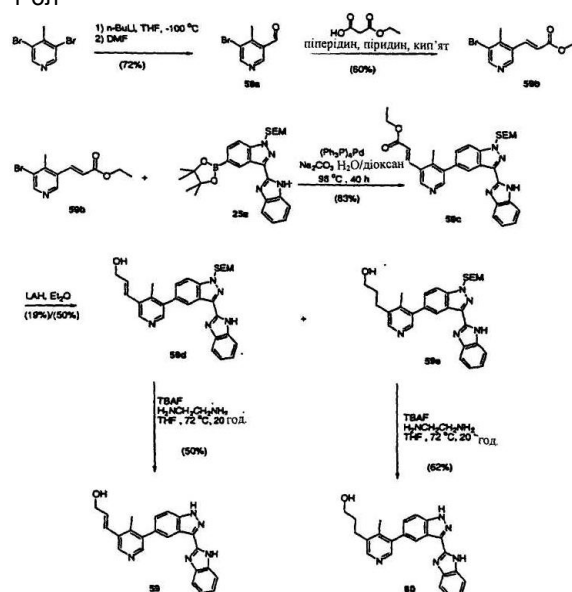
Вказану сполуку отримали із 37% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 58a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,68-8,71 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,05 (s, 9H).

(c) Приклад 58: 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-[3,3']біпіридиніл:

Вказану сполуку отримали із 74% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 58b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,65 (dd, 1H, $J=4,8, 1,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS(ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 403, знайдено 403.

Приклад 59: (E)-3-(5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл)-проп-2-ан-1-ол та

Приклад 60: (E)-3-(5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл)-пропан-1-ол



(a) Проміжна сполука 59a - 5-Бромо-4-метил-піридин-3-карбальдегід:

3,5-Дибромо-4-метил-піридин (3,8г, 15,1ммоль) перемішали у сухому ТГФ (150мл) при -100°C (N_2 /ефір) під аргонном. Потім по краплях додавали н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 6,2мл, 15,4ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Потім додали ДМФ (1,8мл, 23,2ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при -100°C та потім протягом години при -78°C . Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl , та екстрагували ефіром. Органічні шари промивали розсолом, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (20% етилаце-

тат/гексани) отримали 2,18г (72%) проміжної сполуки 59a у вигляді прозорого масла, яке поступово тверділо. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 2,76 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 59b - етильний естер (Е)-3-(5-Бromo-4-метил-піридин-3-іл)-акрилової кислоти

Проміжну сполуку 59a (690мг, 3,45ммоль), малонат етильного водню (600мг, 4,5ммоль) та піперидин (170 мкл, 1,73ммоль) нагрівали з оберненим холодильником у піридині (5мл) протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали силікагельною хроматографією (20% етилацетат/гексани) та отримали 560мг (60%) проміжної сполуки 59b у вигляді воскоподібної білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 6,39 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 4,29 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7,2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

(c) Проміжна сполука (c) Етильний естер (Е)-3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл]-акрилової кислоти:

Вказану сполуку отримали із 83% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 59b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 41a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 5,84 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Проміжна сполука 59d (Е)-3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл]-проп-2-ан-1-ол:

Розчин проміжної сполуки 59c (402мг, 0,73ммоль) у ефірі (10мл) додали по краплях до перемішаної суспензії ЛАН (180мг, 4,74ммоль) у ефірі (10мл) при 0°C . Реакційну суміш залишали для змішування протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водою, та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали розсолем, осушували Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (50-100% етилацетат/гексани) отримали 72мг (19%) проміжної сполуки 59d у вигляді білої піни (та потім 186мг (50%) проміжної сполуки 59e): ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 6,33-6,41 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,28 (s, 3H), 1,73 (br s, 1H), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(e) Проміжна сполука 59e (Е)-3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл]-пропан-1-ол:

Дивись процедуру в прикладі 59d вище. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,63 (s,

1H), 8,40 (s, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), $J=6,3$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,82 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,74 (br s, 1H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,05 (s, 9H).

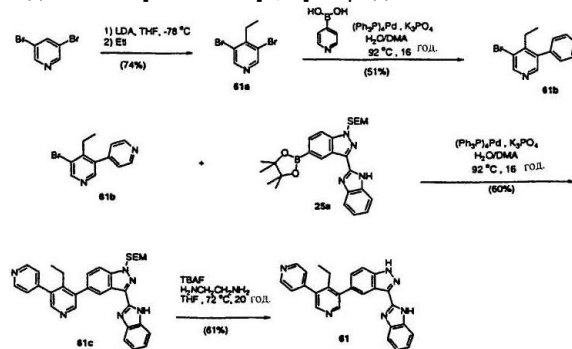
(f) Приклад 59 (Е)-3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл]-проп-2-ан-1-ол:

Вказану сполуку отримали із 50% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 59d за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,63 (br s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,20 (br s, 2H), 6,83 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 6,37-6,46 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 4,19 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+$ обчислено 382, знайдено 382.

(g) Приклад 60 (Е)-3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл]-пропан-1-ол:

Вказану сполуку отримали із 62% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 59e за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,19 (br s, 2H), 4,57 (t, 1H, $J=5,1$ Hz), 3,49 (q, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,74 (t, 2H, $J=7,8$ Hz), 2,21 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+$ обчислено 384, знайдено 384.

Приклад 61: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-[3,4'-біпіридиніл]:



(a) Проміжна сполука 61a: 3,5-Дибромо-4-етил-піридин:

Вказану сполуку отримали із 74% виходом шляхом заміни йодоетану йодометаном в процедурі отримання 3,5-дибромо-4-метил-піридину [дивись Gu, et al., Tet. Lett., 37, 15, 1996, 2565-2568]. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 2H), 2,92 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,12 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

(b) Проміжна сполука 61b: 5-Бромо-4-етил-[3,4'-біпіридиніл]: Вказану сполуку отримали із 51% виходом із проміжної 61a та 4-піридилборної кислоти аналогічно в процедурі отримання 53a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71-8,74 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,24 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 2,70 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J=7,5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+$ обчислено 263/265, знайдено 236/265.

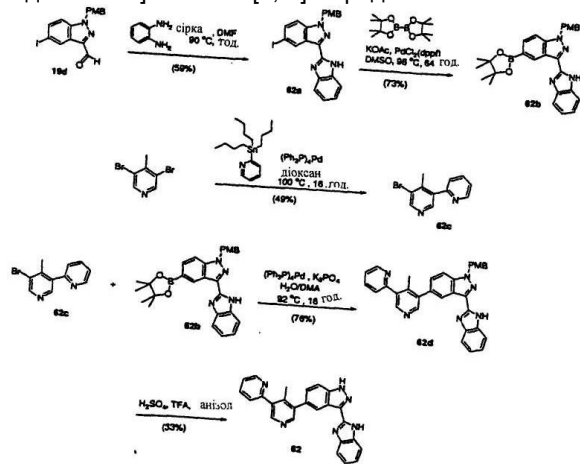
(с) Проміжна сполука 61с: 5-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-індазол-5-іл]-4-метил-[3,4']біпіридиніл:

Проміжну сполуку 61b (188мг, 0,71ммоль), проміжну сполуку 25a (385мг, 0,79ммоль) та фосфат калію (226мг, 1,06ммоль) перемішували у ДМА (6мл)/H₂O (0,8мл) у колбі, продутий аргонном. Потім додавали тетракіс(трифосфін) паладій (0) (0,82мг, 0,07ммоль) та реакційну суміш перемішували при 92°C під аргонном протягом 16 годин. Розчин розріджували у етилацетаті та промивали водою та розсолон, осушували Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (75-100% етилацетат/гексани) отримали 232мг (60%) проміжної сполуки 61с у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,71-8,75 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,36 (dd, 2H, J=4,5, 1,5 Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,64 (q, 2H, J=7,5 Hz), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,77 (t, 3H, J=7,5 Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Приклад 61: 5-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1Н-індазол-5-іл]-4-метил-[3,4']біпіридиніл:

Вказану сполуку отримали із 61% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 61с за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, J=4,5, 1,5 Hz), 8,1 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,14-7,25 (m, 2H), 2,59 (q, 2H, J=7,5 Hz), 0,69 (t, 3H, J=7,5 Hz). Анал. (C₂₆H₂₀N₆·0,3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 417, знайдено 417.

Приклад 62: 3-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1Н-індазол-5-іл]-4-метил-[2,3']біпіридиніл:



(a) Проміжна сполука 62a 3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1Н-індазол:

Вказану сполуку отримали із 59% виходом із проміжної сполуки 19d та фенілендіаміну аналогічно способу отримання проміжної сполуки 1с. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 13,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H, J=6,3, 2,1 Hz), 7,19-7,28 (m, 4H), 6,88 (dd, 2H, J=6,6, 2,1 Hz), 5,72 (s, 2H), 3,69 (s, 3H). Анал. (C₂₂H₁₇IN₄O) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 62b: 3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-5-

(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1Н-індазол: Вказану сполуку отримали із 73% виходом із проміжної сполуки 62a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 19e. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J=4,2 Hz), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J=8,1, 0,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,20-7,27 (m, 4H), 6,87 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). Анал. (C₂₂H₁₇IN₄O) C, H, N.

(с) Проміжна сполука 62с: 5'-Бromo-4'-метил-[2,3']біпіридиніл: 3,5-дибromo-4-метил-піридин (2,0г, 7,8ммоль) та 2-трибутилстананіліпіридин (2,4г, 6,5ммоль) перемішували у діоскані (20мл) (0,8мл) у колбі, продутий аргонном. Потім додавали тетракіс(трифосфін) паладій (0) (600мг, 0,5ммоль) та реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 80 годин. Розчин концентрували у вакуумі, очищали силікагельною хроматографією (30-50% етилацетат/гексани, два етапи очищення) та отримали 788мг (49%) проміжної сполуки 62с у вигляді твердої білої речовини. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72-8,75 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). Анал. (C₁₁H₉BrN₂) C, H, N.

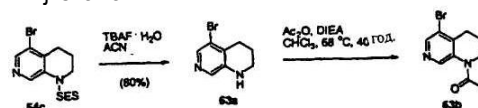
(d) Проміжна сполука 62 d: 3-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1Н-індазол-5-іл]-4-метил-[2,3']біпіридиніл:

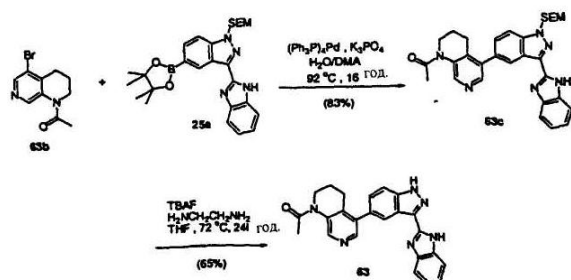
Вказану сполуку отримали із 76% виходом із проміжної сполуки 62b та проміжної сполуки 62с аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J=4,2 Hz), 8,52-8,57 (m, 3H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,17-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,79 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Анал. (C₃₃H₂₆N₆O) C, H, N.

(e) Приклад 62: 3-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1Н-індазол-5-іл]-4-метил-[2,3']біпіридиніл:

Проміжну сполуку 62d (400мг, 9,77ммоль) перемішували у розчині концентрованої H₂SO₄ (1мл) та анізолі (1мл) у ТФК (8мл) протягом 48 годин. Розчин концентрували до ~3мл у вакуумі та потім гасили насиченим NaHCO₃, та екстрагували 4:1 етилацетат/ТГФ. Органічні шари промивали розсолон, осушували Mg₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (0,2% NH₄OH/6% до 10% MeOH/етилацетат) отримали 102мг (33%) проміжної сполуки 62a у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=4,2 Hz), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,70 (d, 2H, J=7,8 Hz), (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,20 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H). Анал. (C₂₅H₁₈N₆·0,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 403, знайдено 403.

Приклад 63: 1-(5-[3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-1Н-індазол-5-іл]-3,4-дигідро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-іл]-етанол





(а) Проміжна сполука 63а - 5-бromo-1,2,3,4-тетрагідро-[1,7]нафтирідин:

Проміжну сполуку 54с (1,16г, 3,08ммоль) перемішували із гідратом фториду тетрабутиламонію (2,0г, 7,65ммоль) у ацетонітрилі (16мл) при 72°C протягом 18 годин. Розчин залишали для охолодження та розріджували етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим NaHCO_3 та розсоллом, осушували (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією отримали 524мг (80%) проміжної сполуки 63а у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 2,74 (q, 2H, $J=6,6$ Hz), 1,92-2,01 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 63b - 1-(5-бromo-3,4-дигідро-2H-[1,7]нафтирідин-1-іл)-етанон:

Проміжну сполуку 63а (212мг, 1,0ммоль), DIEA (1,4мл, 8,0ммоль) та оцтовий ангідрид (4,0ммоль) перемішували у сухому хлороформі (10мл) при 68°C протягом 40 годин. Розчин промивали насиченим NaHCO_3 та розсоллом, осушували (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (70% етилацетат/гексани) отримали 242мг (95%) проміжної сполуки 63b у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,79 (q, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J=6,9$ Hz), 2,93 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Проміжна сполука 63с - 1-[5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-3,4-дигідро-2H-[1,7]нафтирідин-1-іл]-етанон

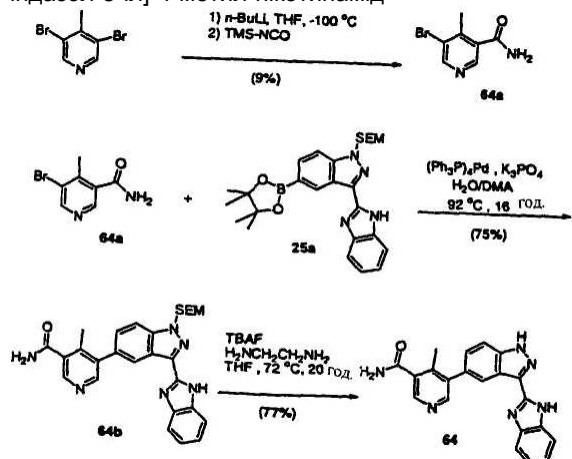
Вказану сполуку отримали із 83% виходом із проміжної сполуки 25а та проміжної сполуки 61с аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,27-7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,70 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Приклад 63: 1-[5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-3,4-дигідро-2H-[1,7]нафтирідин-1-іл]-етанон

Вказану сполуку отримали із 65% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 63с за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,49 (dd, 2H, $J=5,7$, 1,5 Hz), 7,20 (br s,

2H), 3,74 (t, 2H, $J=6,3$ Hz), 2,63 (t, 2H, $J=6,3$ Hz), 2,27 (s, 3H), 1,79-1,85 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 409, знайдено 409.

Приклад 64: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-нікотинамід



(а) Проміжна сполука 64а - Бром-4-метил-5-карбоксаміл-піридин:

Розчин 3,5-дибромопіридин (3г, 11,9ммоль) у 150мл у сухому ТГФ охолодили до -100°C (ванна із ефіру $-\text{N}_2$) та протягом 3 хвилин додавали по краплях бутиллітій (5,мл 2,5М розчин у гексанах, 12,5ммоль). Після 2-ої хвилини додавання до жовтого аніону додавали триметилсилілсоціанат (3,8мл 85% розчину, 3,24г, 24ммоль) та все це перемішували протягом 30 хвилин при -100°C , 30 хвилин при -60°C та потім залишали нагрітись до 25°C та перемішували протягом 12 годин. Реакційну суміш заливали у насичений водний розчин NH_4Cl , екстрагували етилацетатом, органічні шари промивали розсоллом, осушували Na_2SO_4 та концентрували. Очищенням залишку хроматографією кремнеземом (від 5:1 до 10:1 гексани-етилацетат, потім 100% етилацетат) отримали 236мг (9%) аміду 64а. $R_f=0,09$ (50% етилацетат/гексани): ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (bs, 1H), 8,54 (bs, 1H), 5,98 (bs, 1H), 5,93 (bs, 1H). (LCMS: $M+215$).

(b) Проміжна сполука 64b: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-нікотинамід:

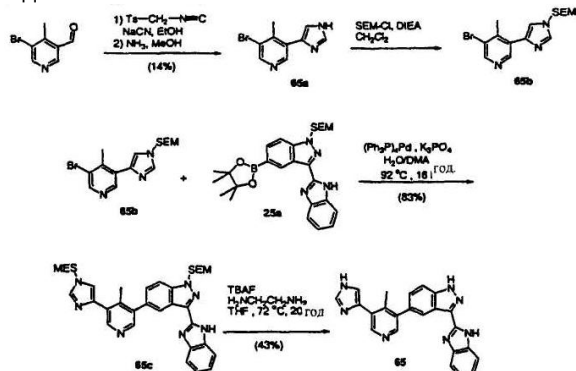
Вказану сполуку отримали із 75% виходом із проміжної сполуки 25а та проміжної сполуки 64а аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, $J=8,4$, 1,5 Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,13 (br s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,40 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Приклад 64: 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-нікотинамід:

Вказану сполуку отримали із 77% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 64b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,80 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50

(s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (br s, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). Анал. ($C_{12}H_{16}N_6O \cdot 0,55 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 369, знайдено 369.

Приклад 65: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-[5-(1H-імідазол-4-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-1H-індазол:



(a) Проміжна сполука 65a - 3-Бromo-4-метил-5-1H-імідазол-4-іл-піридин:

До перемішаної суспензії ізоціаніду тозилметилу (1,02г, 5,25ммоль) та 3-бromo-4-метил-5-формил-піридину (1,0г, 5ммоль) у 5мл сухого етанолу додавали дрібний порошкоподібний NaCN (25мг, 0,5ммоль) при 25°C. Через 30 хвилин реакційну суміш концентрували до утворення масла. Результуюче масло додавали у насичений розчин аміаку у сухому етанолі в герметично закритій трубці та нагрівали до 100°C протягом 24 години. Після охолодження та концентрації очищали хроматографією кремнеземом (10:1 етилацетат/гексани) та отримали 167мг (14%) проміжної сполуки 65a у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

(b) Проміжна сполука 65b - 3-Бromo-4-метил-5-[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-іл]-піридин:

Вказану сполуку отримали із 45% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 65a за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 49a. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J=1,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,58 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,00 (s, 9H). Анал. ($C_{15}H_{22}BrN_3OSi$) C, H, N.

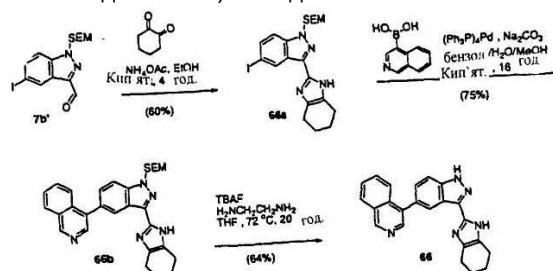
(c) Проміжна сполука 65c: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-[5-(1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-ш-імідазол-4-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-ш-індазол:

Вказану сполуку отримали із 83% виходом із проміжної сполуки 25a та проміжної сполуки 65b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61c. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,92-0,98 (m, 4H), -0,01 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(d) Приклад 65: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-[5-(1H-імідазол-4-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-1H-індазол

Вказану сполуку отримали із 43% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 65c за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,69 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). Анал. ($C_{23}H_{17}N_7 \cdot 2,5 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 392, знайдено 392.

Приклад 66: 4[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-ізохінолін



(a) Проміжна сполука 66a 5-йодо-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол:

Розчин проміжної сполуки 7b' (500мг, 1,24ммоль), 1,2-циклогександіону (146мг, 1,3ммоль) та ацетату амонію (575мг, 1,24ммоль) у етанолі (12мл) перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом, промивали розсоллом, осушували Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення залишку хроматографією кремнеземом (20% етилацетат/гексани) отримали 366мг (60%) вказаної сполуки у вигляді світло-жовтої піни. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,47 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,69 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,7 Hz), 5,67 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,70 (br s, 4H), 1,89 (br s, 4H), 0,88 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,06 (s, 9H). Анал. ($C_{20}H_{27}IN_4OSi$) C, H, N.

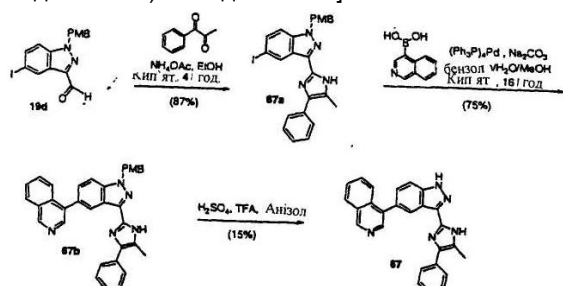
(b) Проміжна сполука 66b 4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін: Вказану сполуку отримали із 75% виходом із проміжної сполуки 66a та ізохінолін-4-борної кислоти (EP 976747) аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7d'. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 7,85-7,89 (s, 1H), 7,57-7,70 (m, 4H), 5,80 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,7 (br s, 4H), 1,86 (br s, 4H), 0,96 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,03 (s, 9H).

(c) Приклад 66: 4[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-ізохінолін

Вказану сполуку отримали із 64% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 66b за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,69-7,85 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 2,50 (br s, 4H), 1,73 (br s, 4H). Анал. ($C_{23}H_{19}N_5O \cdot 0,2$

H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 366, знайдено 366.

Приклад 67: 4-[3-(4-метил-5-феніл-1H-імідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін



(а) Проміжна сполука 67а 5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метил-5-феніл-1H-імідазол-2-іл)-1H-індазол:

Вказану сполуку отримали із проміжної сполуки 19d та 1-феніл-1,2-пропандіон аналогічно способу отримання проміжної сполуки 66a. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (br s, 0,5H), 9,71 (br s, 0,5H), 8,98 (br s, 0,5H), 8,92 (br s, 0,5H), 7,84 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,61 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,11 (app d, 3H, J=8,7 Hz), 6,81 (dd, 2H, J=6,6, 1,8 Hz), 5,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Анал. (C₂₅H₂₁IN₄O) C, H, N.

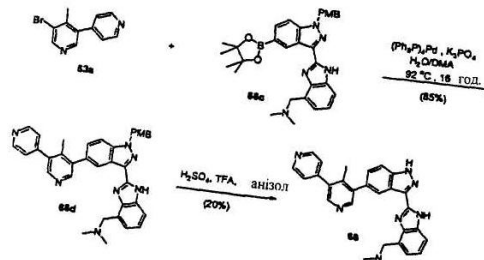
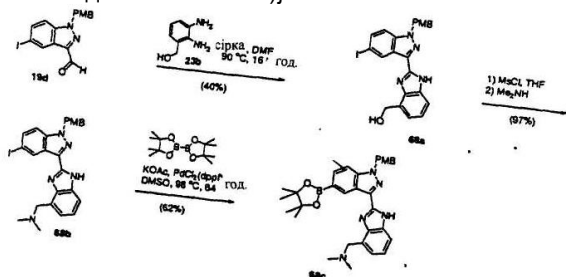
(б) Проміжна сполука 67b 4-[1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метил-5-феніл-1H-імідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Вказану сполуку отримали із 75 виходом із проміжної сполуки 67a та ізохінолін-4-борної кислоти [EP 976747] аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7d'. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (br s, 0,5H), 9,85 (br s, 0,5H), 9,28 (s, 1H), 8,76 (br s, 0,5H), 8,70 (br s, 0,5H), 8,59 (s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,37-7,68 (m, 8H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,86 (dd, 2H, J=6,6, 1,5 Hz), 5,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,54 (br s, 1,5H), 2,49 (br s, 1,5H).

(с) Приклад 67: 4[3-(4-метил-5-феніл-1H-імідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-ізохінолін:

Вказану сполуку отримали із 15% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 67b за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,66-7,91 (m, 6H), 7,57 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). Анал. (C₂₆H₁₉N₅·0,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 402, знайдено 402.

Приклад 68: Диметил-(2-[5-(4-метил-[3,4']біпіридиніл-5-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил))-амін



(а) Проміжна сполука 68а {2-[5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил))-метанол:

Вказану сполуку отримали у 40% виході з проміжних сполук 19d та 23b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7с'. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 0,5H), 12,87 (s, 0,5H), 8,91 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 2,5H), 7,37 (dd, 0,5H, J=7,5, 1,5 Hz), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,88 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,73 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14-5,24 (m, 1H), 5,03 (d, 1H, J=5,7 Hz), 4,86 (d, 1H, J=5,7 Hz), 3,69 (s, 3H).

(б) Проміжна сполука 68b {2-[5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил))-диметил-амін: Проміжну сполуку 68а (2,5г, 4,9ммоль), DIEA (1,38мл, 10ммоль) перемішували у ТГФ (90мл) при 0°C. Потім додали хлорид метансульфатилу (0,76мл, 9,8ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 годин. Крізь розчин барботують диметиламін протягом 1 хвилини та реакційну суміш залишали для перемішування протягом 2 годин під час нагрівання до кімнатної температури. Розчин гасили водою та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим NaHCO₃ та розсоллом, осушували (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (0,2% NH₄OH/3% MeOH/етилацетат) отримали 2,56г (97%) проміжної сполуки 68b у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,80 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,07-7,25 (m, 5H), 6,85 (dd, 2H, J=6,6, 1,8 Hz), 5,61 (s, 2H), 3,77 (app s, 5H), 2,33 (s, 6H).

(с) Проміжна сполука 68с {2-[(4-метокси-бензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил))-диметил-амін:

Вказану сполуку отримали у 62% виході з проміжної сполуки 68b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 19e. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J=8,4, 0,9 Hz), 7,35 (dd, 1H, J=8,4, 0,9 Hz), 7,16-7,21 (m, 4H), 6,85 (dd, 2H, J=6,9, 1,8 Hz), 5,64 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,37 (s, 12H).

(д) Проміжна сполука 68d Диметил-(2-[5-(4-метил-[3,4']біпіридиніл-5-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил))-амін:

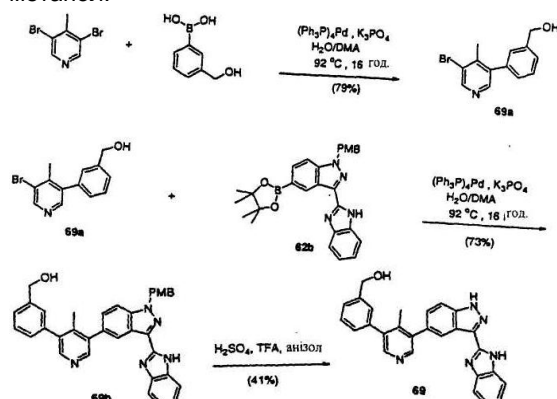
Вказану сполуку отримали у 85% виході з проміжних сполук 68с та 53а аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69-8,75 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,89 (d, 2H,

J=8,7 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,79 (app s, 5H), 2,34 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

(е) Приклад 68 - Диметил-{2-[5-(4-метил-[3,4']біпіридиніл-5-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-ілметил}}-амін

Вказану сполуку отримали із 20% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 68d за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, J=4,5, 1,5 Hz), 8,56 (br s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,39-7,58 (m, 4H), 7,17 (br s, 2H), 3,76-3,99 (m, 2H), 2,14-7,29 (m, 9H). Анал. (C₂₈H₂₅N₇·1,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 460, знайдено 460.

Приклад 69: (3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-феніл)-метанол:



(а) Проміжна сполука 69a - [3-(5-бромо-4-метил-піридин-3-іл)-феніл]-метанол:

Вказану сполуку отримали у 79% виході із 3,5-дібром-4-метил-піридину та 3-(гідроксиметил)-феніл-борної кислоти аналогічно способу отримання проміжної сполуки 53a. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,76 (d, 2H, J=5,7 Hz), 2,48 (t, 1H, J=5,7 Hz), 2,32 (s, 3H). Анал. (C₁₃H₁₂BrNO·0,2 H₂O) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 69b - (3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-феніл)-метанол:

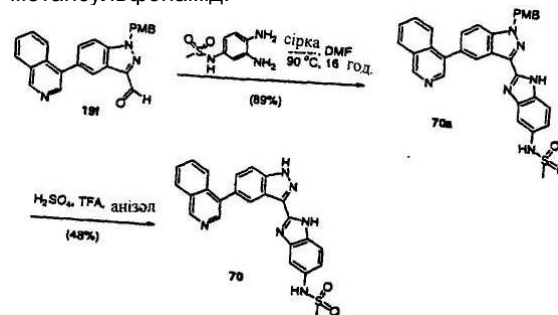
Вказану сполуку отримали у 83% виході з проміжних сполук 62b та 69a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61c. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,22-7,31 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (br s, 2H), 2,11 (s, 3H).

(с) Приклад 69: (3-{5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-феніл)-метанол:

Вказану сполуку отримали із 41% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 69b за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,49 (d, 2H, J=6,3 Hz), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,34-7,69 (m, 7H), 7,19-7,22 (m, 2H), 5,25 (br s, 1H), 4,58 (s,

2H), 2,15 (s, 3H). Анал. (C₂₇H₂₁N₅O₂·1,2 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 432, знайдено 432.

Приклад 70: N-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-3H-бензоімідазол-5-іл]-метансульфонамід:



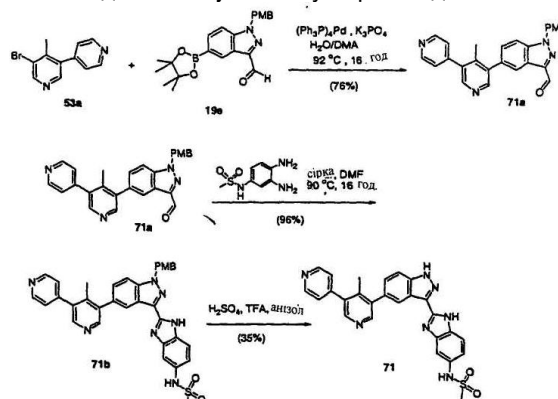
(а) Проміжна сполука 70a - N-{[2-(5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл)-3H-бензоімідазол-5-іл]-метансульфонамід}:

Вказану сполуку отримали у 89% виході з проміжних сполук 19f та N-(3,4-діамінофеніл)метансульфонамід [дивись Rajappa et al., Indian J.Chem. Sect. B, 19, 7, 1980, 533-535] аналогічно способу отримання проміжної сполуки 7c. ¹H ЯМР (300 MHz, MeOD-d₄) δ 9,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,35 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,16 (br s, 1H), 6,89 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,76 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

(b) Приклад 70 - N-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-3H-бензоімідазол-5-іл]-метансульфонамід:

Вказану сполуку отримали із 48% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 70f за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,83 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,72-7,88 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,54 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J=7,8 Hz), 2,91 (s, 3H). Анал. (C₂₄H₁₈N₆O₂S·1,05 H₂O) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 455, знайдено 455.

Приклад 71: N-[2-(5-(4-метил-[3,4']біпіридиніл-5-іл)-1H-індазол-3-іл)-3H-бензоімідазол-5-іл]-метансульфонамід:



(а) Проміжна сполука 71a - 1-(4-метокси-бензил)-5-(4-метил-[3,4']біпіридиніл-5-іл)-1H-індазол-3-карбальдегід:

Вказану сполуку отримали у 76% виході з проміжних сполук 19e та 53a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61c. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,73 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,26-7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,67 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(а) Проміжна сполука 72a - [5-(5-бромо-4-метил-піридин-3-іл)-метанол]:

Проміжну сполуку 59a (1,5г, 7,5ммоль) перемішували у MeOH при 0°C . Потім по порціях додавали борогідрид натрію (850мг, 22,5ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчин розріджували етилацетатом та органічні шари промивали водою та розсоллом, осушували (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (80-100% етилацетат/гексани) отримали 1,39г (92%) проміжної сполуки 72a у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,75 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 2,45 (s, 3H), 2,37 (t, 1H, $J=5,4$ Hz).

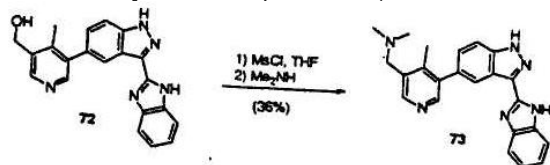
(б) Проміжна сполука 72b - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-метанол:

Вказану сполуку отримали у 92% виході з проміжних сполук 62b та 72a аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61c. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,45 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,21-7,32 (m, 5H), 6,83 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,60 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 4,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (br s, 1H).

(с) Приклад 72: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-метанол:

Вказану сполуку отримали із 59% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 72b за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, $J=8,4, 0,6$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J=8,4, 1,5$ Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 5,29 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 4,64 (d, 2H, $J=5,4$ Hz), 2,22 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z обчислено 356, знайдено 356.

Приклад 73: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-диметил-амін:

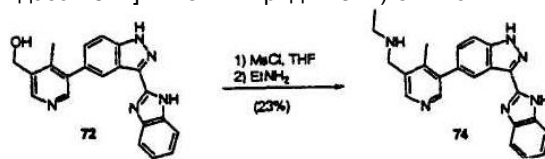


(а) Приклад 73: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-диметил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 36% із сполуки прикладу 72 та диметиламіну з способом синтезу аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,38-8,42 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21

(s, 6H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,8 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z обчислено 383, знайдено 383.

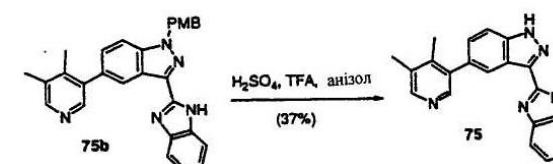
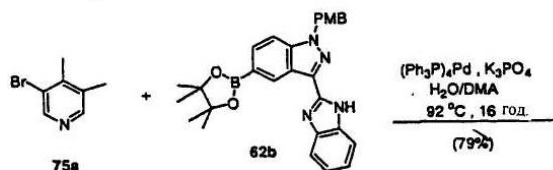
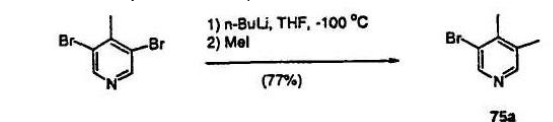
Приклад 74: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-етил-амін:



(а) Приклад 74 - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-іл}-етил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 23% із проміжної сполуки прикладу 72 та етиламіну з способом синтезу аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,65 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,26 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J=7,2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z обчислено 383, знайдено 383.

Приклад 75: {3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4,5-диметил-піридин-3-іл)-1H-індазол}



(а) Проміжна сполука 75a - 5-Бромо-3,4-диметил-піридин:

Вказану сполуку отримали із 3,5-дибромо-4-метил-піридину та йодометану аналогічно отриманню проміжної сполуки 59a. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

(б) Проміжна сполука 75b - {3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4,5-диметил-піридин-3-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол}

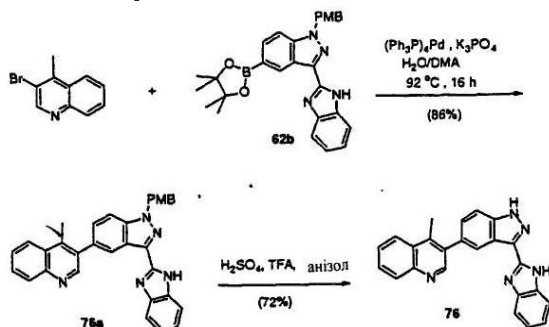
Вказану сполуку отримали із виходом 79% із проміжних сполук прикладів 62b та 75a аналогічно отриманню проміжної сполуки 61c. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 5,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

(с) Приклад 75 - {3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4,5-диметил-піридин-3-іл)-1H-індазол}

Вказану сполуку отримали із 37% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 75b за допомогою PMB за способом аналогічним

отриманню сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,76 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, $J=8,4$, 0,6 Hz), 7,51-7,69 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,8 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 340, знайдено 340.

Приклад 76 - 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-хінолін



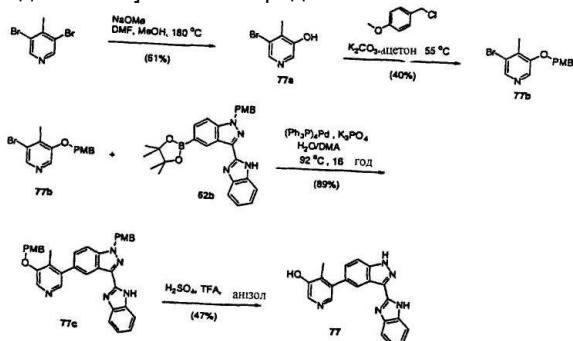
(а) Проміжна сполука 76а - 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-хінолін

Вказану сполуку отримали у 86% виході з проміжних сполук 62b та 3-бромо-4-метилхіноліну [дивись Kwon et. al., Synthesis, 1976, 249] аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, $J=7,8$, 0,3 Hz), 7,75-7,88 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, $J=6,9$ Hz), 5,68 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Приклад 76 - 3-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-хінолін:

Вказану сполуку отримали із 72% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 76а за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,81 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 376, знайдено 376.

Приклад 77 - 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ол



(а) Проміжна сполука 77а - 5-Бромо-4-метил-піридин-3-ол:

3,5-дибромо-4-метил-піридину (2,42г, 9,64ммоль) та метоксид натрію (3,12г, 57,8ммоль) перемішували у ДМФ (8мл) та MeOH

(2мл) у герметично закритій пробірці при 180°C протягом 24 години. Реакційній суміші дають охолонути та потім концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (100% етилацетат) отримали 1,10г (61%) проміжної сполуки 77а у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 77b 3-бромо-5-(4-метокси-бензилокси)-4-метил-піридин

Проміжну сполуку 77а (1,0г, 5,3ммоль), йодид тетраметиламонію (107мг, 0,53ммоль) та карбонат калію (1,47г, 10,6ммоль) перемішували у ацетоні (30мл). Потім додавали хлорид п-метоксибензилу (1,8мл, 7,98ммоль) та реакційну суміш перемішували при 55°C протягом 8 годин. Потім розчин розріджували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та розсоллом, осушували (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (25% етилацетат/гексани) отримали 648мг (40%) проміжної сполуки 77b у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

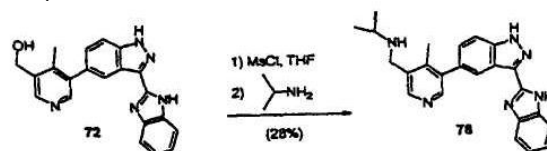
(c) Проміжна сполука 77с - 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ол

Вказану сполуку отримали у 89% виході з проміжних сполук 62b та 77b аналогічно способу отримання проміжної сполуки 61с. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,21-7,29 (m, 4H), 6,95 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,61 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

(d) Приклад 77 - 5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ол

Вказану сполуку отримали із 47% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 77с за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,74 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J=8,4$, 0,6 Hz), 7,69 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,45 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 340, знайдено 340.

Приклад 78: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ілметил}-ізопропіл-амін:

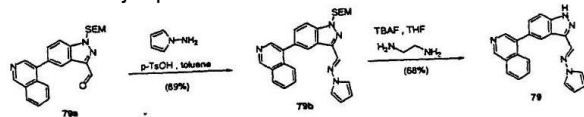


(а) Приклад 78 - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ілметил}-ізопропіл-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 28% із проміжної сполуки прикладу 72 та ізопропіламіну аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s,

1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,43 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,15-7,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (d, 6H, J=6,6 Hz). Анал. (C₂₄H₂₄N₆·0,7 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 397, знайдено 397.

Приклад 79 - (5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-ілметил)-пірол-1-іл-амін:



(а) Проміжна сполука 79а - 5-ізохінолін-4-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-3-карбальдегід:

Вказану сполуку отримали аналогічно отриманню сполуки 19f, замінюючи спосіб звільнення за допомогою SEM на спосіб звільнення від захисту за допомогою PMB проміжної сполуки 19c. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J=6,6, 2,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J=6,6, 0,6 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=8,7, 0,9 Hz), 7,64-7,70 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, J=8,4 Hz), 0,97 (t, 2H, J=8,4 Hz), -0,02 (s, 9H).

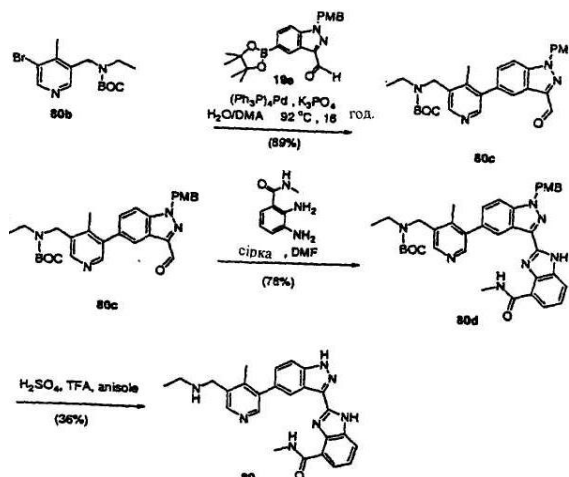
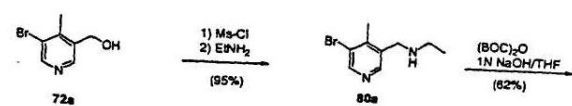
(б) Проміжна сполука 79(б) - [5-ізохінолін-4-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-індазол-3-ілметил]-пірол-1-іл-амін:

Проміжну сполуку 79а (400мг, 0,99ммоль) та 1-амінопірол (98мг, 1,2ммоль) перемішували із п-толуолсульфоною кислотою (10мл) у толуолі (6мл) при 80°C протягом 2 годин. Розчин концентрували у вакуумі та очищали силікагельною хроматографією (50% етилацетат/гексани) отримали 410мг (89%) проміжної сполуки 79б у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H, J=7,2, 0,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,7, 0,9 Hz), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,19 (t, 2H, J=2,4 Hz), 6,26 (t, 2H, J=2,4 Hz), 5,85 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, J=8,4 Hz), 0,97 (t, 2H, J=8,4 Hz), -0,02 (s, 9H).

(с) Приклад 79 - (5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-ілметил)-пірол-1-іл-амін:

Вказану сполуку отримали із 68% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 79б за допомогою SEM за способом аналогічним отриманню сполуки 41. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,82 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H, J=7,2, 1,5 Hz), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, J=8,4, 1,5 Hz), 7,46 (t, 2H, J=2,4 Hz), 6,15 (t, 2H, J=2,4 Hz). Анал. (C₂₁H₁₅N₅) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z обчислено 338, знайдено 338.

Приклад 80: Метиламід 2-[5-(5-етиламінометил-4-метил-піридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-карбонової кислоти:



(а) Проміжна сполука 80а - (5-бromo-5-4-метил-піридин-3-ілметил)-етил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 95% із проміжної сполуки 72а та етиламіну аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,48 (s, 3H), 1,16 (t, 2H, J=7,2 Hz).

(б) Проміжна сполука 80b - Диметил-етильний естер 5-бromo-4-метил-піридин-3-ілметил)етил-карбаїнової кислоти:

Проміжну сполуку 80а (850мг, 3,7ммоль) перемішували у розчині ТГФ (80мл) та 1N NaOH (10мл) Потім додавали ди-трет-бутильний дикарбонат (1,09г, 5ммоль) та розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім розчин розріджували етилацетатом. Органічні шари промивали водою та розсоллом, осушували (Mg₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (33% етилацетат/гексани) отримали 760мг (62%) проміжної сполуки 80b у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,18 (bs, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (t, 3H, J=7,2 Hz).

(с) Проміжна сполука 80с Диметил-етильний естер етил-[5-бromo-(3-формил-1H-індазол-5-іл)-4-метил-піридин-3-ілметил]-карбаїнової кислоти:

Вказану сполуку отримали із виходом 85% із проміжних сполук 19е та 80b аналогічно отриманню проміжної сполуки 61с. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J=8,7, 0,6 Hz), 7,26-7,51 (m, 3H), 6,89 (dd, 2H, J=6,6, 2,1 Hz), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (t, 3H, J=7,2 Hz).

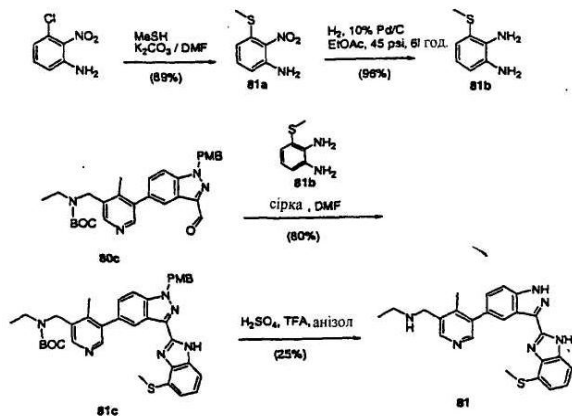
(d) Проміжна сполука 80d Диметил-етильний естер етил-[5-[1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метилкарбаїнол-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ілметил]-карбаїнової кислоти: Вказану сполуку отримали із виходом 78% із проміжної сполуки 80с та 19е та 2-аміно-N-метил-3-нітро-бензамід [знайдено у: Kania, Braganza, et al., заявка на видачу патенту "Сполуки та фармацевтичні композиції для інгібування протеїн-кіназ та способи їх використання" (від стор.52, рядок 10 до стор.53, рядок 26; та від

стор.59, рядок 16 до стор.60, рядок 4), пріоритет-на заявка США №60/142,130, дата подачі 2 липня 1999], на яку в цьому винаході зроблено посилання в цілому: аналогічно отримання проміжної сполуки 7с'. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 11,50 (s, 0,3H), 10,21 (s, 0,7H), 9,86 (bs, 1H), 8,36-8,57 (m, 3H), 8,18 (dd, 0,7H, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,97 (dd, 0,3H, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,63 (dd, 0,7H, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,24 (m, 5,3H), 6,88 (d, 2H, $J=6,3$ Hz), 5,65 (s, 1,4H), 5,63 (s, 0,6H), 4,57 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (bs, 2H), 3,12 (d, 0,9H, $J=4,8$ Hz), 3,06 (d, 2,1H, $J=4,8$ Hz), 2,9 (s, 2,1H), 2,21 (s, 0,9H), 1,48 (s, 9H), 1,11 (t, 3H, $J=6,9$ Hz).

(е) Приклад 80: Метиламід 2-[5-[5-етиламінометил-4-метил-піридин-3-іл]-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-карбонової кислоти:

Вказану сполуку отримали із 36% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 80d за допомогою PMB за способом аналогічним отримання сполуки 62 із кінцевим очищенням підготовчою рідинною хроматографією високого тиску (0,1% TFA-ACN/0,1%TFA- H_2O). ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,02 (s, 1H), 13,62 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 8,88 (bs, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J=8,4$, 1,5 Hz), 7,36 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 4,33 (bs, 2H), 3,15 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,90 (d, 3H, $J=4,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J=7,2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$ TFA) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 440, знайдено 440.

Приклад 81 - Етил-4-{метил-5-[3-(4-метилсульфаніл-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-піридин-3-илметил}-амін



(а) Проміжна сполука 81a - 3-Метилсульфаніл-2-нітро-феніламін:

3-Хлоро-2-нітро-анілін (1,0г, 5,8ммоль) та карбонат калію (880мг, 6,4ммоль) перемішували у сухому ДМФ (15мл) у герметично закритій пробірці при 0°C. Крізь розчин барботували метантіол протягом 4 хвилин. Пробірку герметично закривали та реакційну суміш перемішували при 122°C протягом 16 годин. Охолоджену реакційну суміш розріджували водою та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали розсоллом, осушували (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Очищенням силікагельною хроматографією (33% етилацетат/гексани) отримали 950мг (89%) проміжної сполуки 81a у вигляді яскравої червоно-оранжевої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J=8,1$

Hz), 5,93 (bs, 2H), 2,42 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

(б) Проміжна сполука 81b 3-Метилсульфаніл-бензол-1,2-діамін:

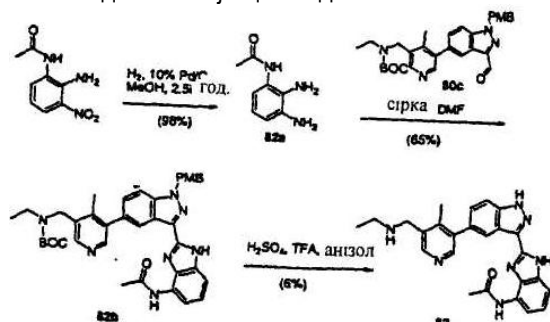
Вказану сполуку отримали із виходом 96% із проміжної сполуки 81a аналогічно методиці гідрогенізації, проведеної для 9a'. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 6,93-6,97 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 3,71 (bs, 4H), 2,36 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$) C, H, N, S.

(с) Проміжна сполука 81с Диметил-етильний естер етил-{5-[1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метилсульфаніл-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил}-карбамінової кислоти: Вказану сполуку отримали із виходом 80% із проміжних сполук 81b та 80с аналогічно отримання проміжної сполуки 7с'. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (s, 0,6H), 10,12 (s, 0,4H), 8,64 (s, 0,4H), 8,59 (s, 0,6H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, 0,6H, $J=7,5$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,10 (d, 0,4H, $J=7,5$ Hz), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,65 (s, 1,2H), 5,61 (s, 0,8H), 4,55 (bs, 2H), 3,78 (s, 1,8H), 3,77 (s, 1,2H), 3,26 (bs, 2H), 2,67 (s, 1,2H), 2,57 (s, 1,8H), 2,24 (s, 1,2H), 2,22 (s, 1,8H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (t, 3H, $J=6,9$ Hz).

(d) Приклад 81 - Етил-4-(метил-5-[3-(4-метилсульфаніл-1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-піридин-3-илметил)-амін

Вказану сполуку отримали із 25% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 81с за допомогою PMB за способом аналогічним отримання сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J=8,7$, 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 3,82 (s, 2H), 2,66 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J=7,2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}$ 1,5 H_2O) C, H, N, S. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 429, знайдено 429.

Приклад 82: N-{2-[5-(5-етиламінометил-4-метил-піридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл}-ацетамід



(а) Проміжна сполука 82a - N-(2,3-діаміно-феніл)-ацетамід:

Вказану сполуку отримали із виходом 98% із N-(2-аміно-3-нітро-феніл)ацетаміду [дивись Harvey et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 1939-1944] аналогічно методиці гідрогенізації проміжної сполуки 9a'. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 6,35-6,49 (m, 3H), 4,38 (bs, 4H), 2,00 (s, 3H).

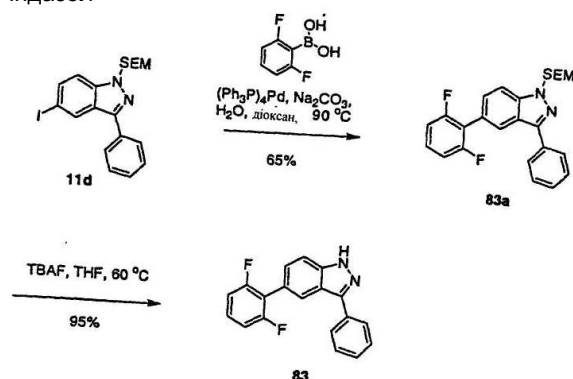
(б) Проміжна сполука 82b Диметил-етильний естер {5-[3-(4-ацетиламіно-1H-бензоімідазол-2-

іл)-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ілметил}-етил-карбамінової кислоти: Вказану сполуку отримали із виходом 65% із проміжних сполук 82a та 80с аналогічно отриманню проміжної сполуки 7с. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 12,35 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 7,90-8,85 (m, 4H), 6,76-7,76 (m, 8H), 5,60 (bs, 2H), 4,51 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (bs, 2H), 3,19 (bs, 3H), 1,74 (bs, 12H), 1,18 (bs, 3H). MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 660, знайдено 660.

(с) Приклад 82 – N-{2-[5-(5-етиламінометил-4-метил-піридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл}-ацетамід

Вказану сполуку отримали із 6% виходом шляхом звільнення від захисту проміжної сполуки 82b за допомогою PMB за способом аналогічним отриманню сполуки 62. ^1H ЯМР (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,4 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,27 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J=7,5$ Hz). MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 440, знайдено 440.

Приклад 83: 5-(2,6-дифторфеніл)-3-феніл-1H-індазол



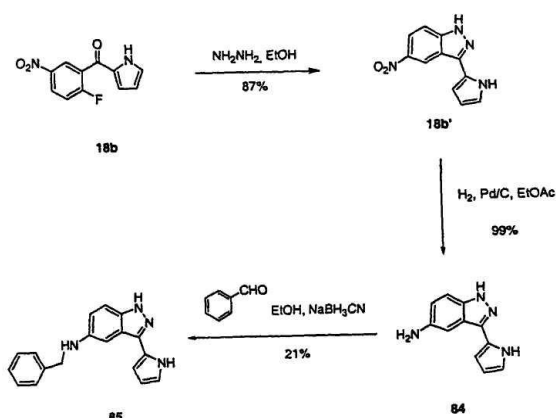
(а) Проміжна сполука 83a - 5-(2,6-дифторфеніл)-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

За способом синтезу аналогічно отриманню проміжної сполуки 11e, шляхом каталізованого паладієм з'єднання проміжної сполуки 11d із 2,6-дифторфенілборною кислотою, отримали 83a (65%) у вигляді світло-жовтої піни. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24 (dd, 2H, $J=8,1$, 8,3 Hz), 7,44 (tt, 1H, $J=1,3$, 7,2 Hz), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,92 (dd, 1H, $J=0,5$, 8,8 Hz), 7,98 (dd, 2H, $J=1,3$, 8,2 Hz), 8,14 (d, 1H, $J=0,5$ Hz).

(b) Приклад 83: 5-(2,6-дифторфеніл)-3-феніл-1H-індазол

Аналогічно прикладу 7` шляхом обробки 83a фторидом тетрабутиламонію отримали 5-(2,6-дифторфеніл)-3-феніл-1H-індазол 83 (95%) у вигляді жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,23 (dd, 2H, $J=8,1$, 8,3 Hz), 7,40 (tt, 1H, $J=1,3$, 7,2 Hz), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, $J=0,6$, 8,7 Hz), 7,98 (dd, 2H, $J=1,3$, 8,4 Hz), 8,11 (d, 1H, $J=0,6$ Hz), 13,38 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_2$) C, H, N.

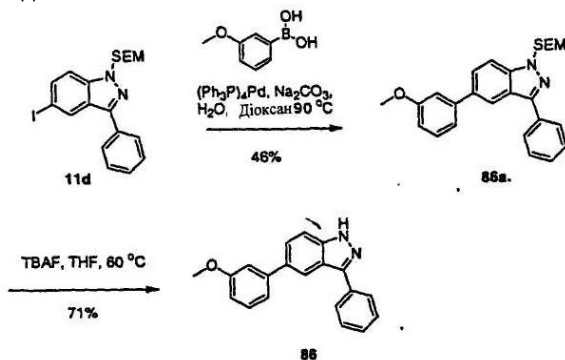
Приклад 84: 5-Аміно-3-(2-піроліл)-1H-індазол



Шляхом синтезу за способом, аналогічним отриманню проміжної сполуки 18с, гідрогенізуючи 5-нітро-3-(2-піроліл)-1H-індазол 18b' крізь 10% паладій на вуглєці отримали 5-Аміно-3-(2-піроліл)-1H-індазол 84 (99%) у вигляді бежевої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,13 (dd, 1H, $J=2,4$, 2,6 Hz), 6,49 (dd, 1H, $J=1,5$, 2,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, $J=1,5$, 2,6 Hz), 6,79 (dd, 1H, $J=2,1$, 8,9 Hz), 7,03 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 11,16 (s, 1H), 12,45 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\cdot 0,2$ етил ацетат) C, H, N.

Приклад 85: 5-(Бензиламіно)-3-(2-піроліл)-1H-індазол До розчину 5-аміно-3-(2-піроліл)-1H-індазолу 84 (100мг, 0,5ммоль) у EtOH (100мл) додавали бензальдегід (100мг, 1ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 2 годин при оточуючій температурі до додавання NaBH_3CN (50мг, 0,8ммоль) одразу всю порцію у вигляді твердої речовини. Після додаткового двохгодинного перемішування сиру реакційну суміш заливали у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом ($2 \times 100\text{мл}$). Комбіновані органічні екстракти осушували крізь сульфат натрію та концентрували. Очищенням силікагельною хроматографією (60% етилацетат/гексани) отримали 85 (21%) у вигляді бежевої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,33 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H, $J=2,5$, 2,6 Hz), 6,38 (dd, 1H, $J=1,5$, 2,5 Hz), 6,74 (dd, 1H, $J=1,5$, 2,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J=1,9$, 8,9 Hz), 7,17-7,36 (m, 5H), 7,43 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 11,13 (s, 1H), 12,48 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 86: 5-(3-метоксифеніл)-3-феніл-1H-індазол



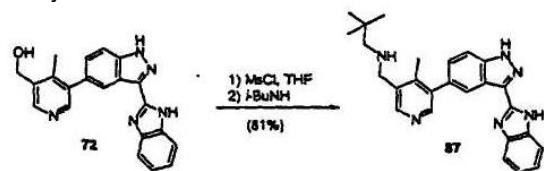
(а) Проміжна сполука 86a - 5-(3-метоксифеніл)-3-феніл-1-[2-(триметилсиланіл)етоксиметил]-1H-індазол:

За способом синтезу аналогічно отриманню проміжної сполуки 11e, шляхом каталізованого паладієм з'єднання проміжної сполуки 11d із 3-метоксифенілборною кислотою, отримали 86a (46%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24-7,34 (m, 4H), 7,38-7,56 (m, 4H), 7,84 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,91-8,03 (m, 3H).

(b) Приклад 86 - 5-(3-метоксифеніл)-3-феніл-1H-індазол

Аналогічно прикладу 11 шляхом обробки 86a фторидом тетрабутиламону 5-(3-метоксифеніл)-3-феніл-1H-індазол 86 (71%) у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,83 (s, 3H), 6,93 (dd, 1H, $J=1,9, 8,0$ Hz), 7,22-7,75 (m, 8H), 8,04 (dd, 2H, $J=1,3, 7,2$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J=0,3$ Hz), 13,27 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$).

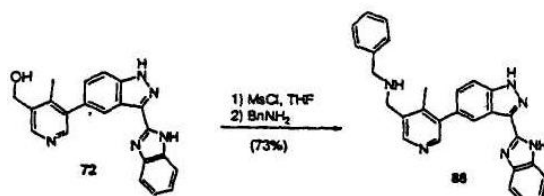
Приклад 87 - {5-[3-(4-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил]-ізобутил-амін



(a) Приклад 87 - {5-[3-(4-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил]-ізобутил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 81% із прикладу 72 та ізобутиламину аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,49 (bs, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 0,90 (d, 6H, $J=6,6$ Hz). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 411, знайдено 411.

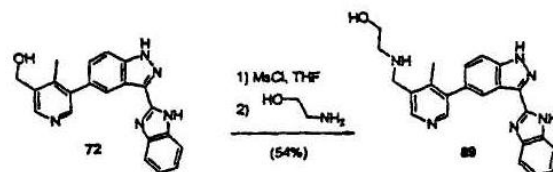
Приклад 88 - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил}-бензил-амін



(a) Приклад 88 - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил}-бензил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 73% із прикладу 72 та ізобутиламину аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,16-7,44 (m, 8H), 3,90 (bs, 4H), 2,23 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 445, знайдено 445.

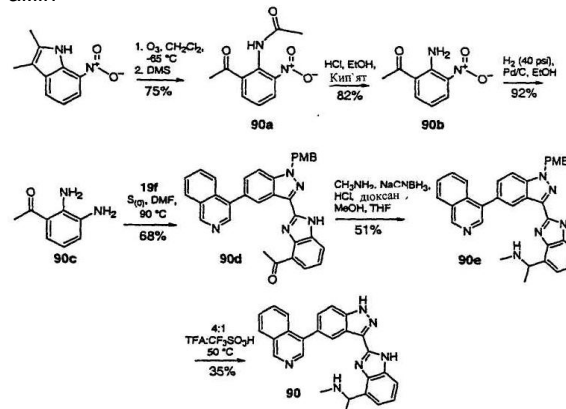
Приклад 89 - 2-{[5-[3-(4-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил]-аміно]-етанол



(a) Приклад 89 - 2-{[5-[3-(4-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-илметил]-аміно]-етанол:

Вказану сполуку отримали із виходом 54% із проміжної сполуки 72 та етаноламіну аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 4,82 (bs, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (d, 2H, $J=2,7$ Hz), 2,87 (t, 2H, $J=2,7$ Hz), 2,29 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 399, знайдено 399.

Приклад 90 - {1-[2-(5-ізохінолін-4-іл)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл]-етил}-метил-амін



(a) Проміжнна сполука 90a - N-(2-ацетил-6-нітро-феніл)-ацетамід:

Розчин 2,3-диметил-7-нітроіндол (Acros Organics, 13,55г, 71,24ммоль) у дихролметані (1,0л) охолоджували до внутрішньої температури -60°C та обробляли газом озonom протягом 1,5 години. При цьому спостерігали зміну кольору із оранжевого у жовто-зелений. Крізь розчин барботували аргон протягом однієї години, викликаючи цим зміну кольору на жовтий. Потім додавали диметилсульфід (10,5мл, 142,5ммоль) та перемішування продовжували при -60°C протягом 1,5 години. Після нагрівання до кімнатної температури розчин концентрували у вакуумі до $\sim 200\text{мл}$, промивали водою ($2\times 50\text{мл}$), осушували (Mg_2SO_4) фільтрували, концентрували та очищали силікагельною хроматографією (50-100% етилацетат/гексани) отримали 90a (11,85г 75%) у вигляді оранжевої твердої речовини. $R_f=0,36$ (75% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 7,52 (t, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,00 (dd, 1H, $J=7,9, 1,5$ Hz), 8,05 (dd, 1H, $J=8,1, 1,5$ Hz), 10,32 (s, 1H). Анал. ($\text{O}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Проміжна сполука 90b - 1-(2-Аміно-3-нітро-феніл)-етанон: Концентровану хлористоводневу кислоту (40мл) додавали до розчину 90a (4,00г, 18,0ммоль) у чистому етанолі (80мл) та воді (40мл). Суміш нагрівали із оберненим холодильником (внутрішня температура 87°C) протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та доводили pH до 8. Розчин екстрагували етилацетатом (2×200мл). Комбіновані органічні екстракти осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Очищенням хроматографією крізь силікагель (20-70% етилацетат/гексани) отримали 90b (2,67г 82%) у вигляді жовтої твердої речовини. $R_f=0,45$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,62 (s, 3H), 6,74 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,31 (m, 2H), 8,85 (br s, 2H). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Проміжна сполука 90c - 1-(2,3-Діаміно-феніл)-етанон:

За способом синтезу, аналогічним отриманню проміжної сполуки 9a, гідрогенізуючи 90b у етанолі, отримали 90c (1,54г, 92 %) у вигляді яскраво жовтих кристалів. $R_f=0,34$ (50% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,47 (s, 3H), 4,75 (br s, 2H), 6,40 (dd, 1H, $J=7,5$, 8,1 Hz), 6,69 (dd, 1H, $J=7,5$, 1,3 Hz), 6,79 (br s, 2H), 7,10 (dd, 1H, $J=8,1$, 1,3 Hz). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Проміжна сполука 90d - 1-{2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл}-етанон:

За способом синтезу, аналогічним отриманню проміжної сполуки 19h альдегід 19f (2,02г, 5,13ммоль) та діамін 90c (771мг, 5,13ммоль) конденсували у присутності сірки для отримання 90d (1,83г, 68%) у вигляді яскраво жовтої твердої речовини. $R_f=0,19$ (75% етилацетат/гексани); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) [деякі піки подвоюються за рахунок таутомерної ізомеризації] δ 2,72 та 2,87 (2 br s, 3H разом), 3,71 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,34 (m, 3H), 7,75 (m, 5H), 8,07 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,56 та 8,80 (2 br s, 2H, разом), 9,38 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 13,53 (s, 1H).

(e) Проміжна сполука 90e - 1-{2-[5-ізохінолін-4-іл-1-(4-метокси-бензил)-1H-індазол-3-іл]-1H-бензоімідазол-4-іл}-етил)-метил-амін

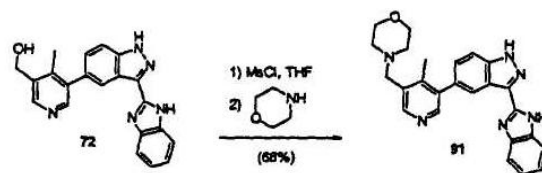
Розчин метиламіну у метанолі (2,0М, 3,02мл, 6,04ммоль) додавали у кетон 90d (527,8мг, 1,01ммоль) при кімнатній температурі та наступно хлористоводневу кислоту (4,0мл у діоксані, 0,504мл, 2,02ммоль), метанол (6,0мл) та ціаноборгідрид натрію (38,0мг, 0,605ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин, але при аналізі ТШХ ніякої реакції не спостерігалось. Додали безводний ТГФ (10мл) для збільшення розчинності та перемішування продовжували протягом 70 годин. Суміш розділяли між етилацетатом та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу осушували (Mg_2SO_4) фільтрували, концентрували та очищали силікагельною хроматографією (1:20:200 водний NH_4OH : етанол:дихлорметан) отримали 90e (275,0мг 51%) у вигляді жовтої піни. $R_f=0,09$ (1:20:400 водний NH_4OH : етанол:дихлорметан). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,53 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 2,24 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,28 (q, 1H,

$J=6,8$ Hz), 5,45 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 6,89 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,34 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,76 (m, 3H), 7,99 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,20 (dd, 1H, $J=7,2$, 1,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}\cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Приклад 90 - {1-[2-(5-ізохінолін-4-іл-1H-індазол-3-іл)-1H-бензоімідазол-4-іл]-етил}-метил-амін

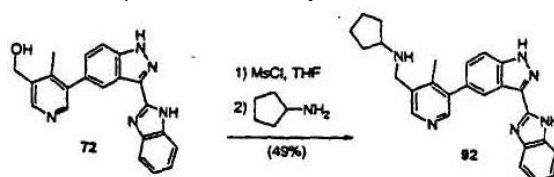
Розчин 90e (179,7мг, 0,334ммоль), трифторметансульфонової кислоти (0,84мл) та трифтороцтової кислоти (3,34мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Потім розчин по краплях додавали до швидко змішаної суміші концентрованої NH_4OH (10мл) та етилацетату (30мл). Шляхом екстракції та очищення аналогічно до прикладу 33, отримали 90 у вигляді білуватої твердої речовини (140,9мг). Хоча цей матеріал здавався чистим за рідинною хроматографією високого тиску та аналізом ^1H ЯМР, елементарний аналіз показав наявність домішок у значній кількості. Домішки розчиняли у етилацетаті (50мл) та промивали водою (10мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл). Органічні шари осушували сульфатом магнію, фільтрували та концентрували для отримання 90 (49,4мг, 35%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,71 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 2,45 (s, 3H), 4,66 (q, 1H, $J=7,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J=7,9$, 1,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, $J=8,5$, 1,5 Hz), 7,82 (m, 3H), 8,03 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,4 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Приклад 91: 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метил-5-морфолін-4-ілметил-піридин-3-іл)-1H-індазол



(a) Приклад 91 - 3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-5-(4-метил-5-морфолін-4-ілметил-піридин-3-іл)-1H-індазол:

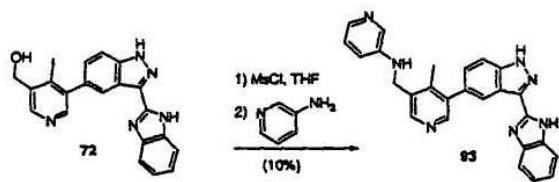
Вказану сполуку отримали із виходом 68% із проміжної сполуки 72 та морфоліну аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,59 (br s, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 6H), 2,48 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+/z$ обчислено 425, знайдено 425. Приклад 92: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5-іл]-4-метил-піридин-3-ілметил}-циклопентил-амін



(а) Приклад 92 - {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5іл]-4-метил-піридин-3-ілметил}-циклопентил-амін:

Вказану сполуку отримали із виходом 49% із проміжної сполуки 72 та циклопентиламіну аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,64 (br s, 2H), 7,45 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,24-7,28 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,46-1,67 (m, 4H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 423, знайдено 423.

Приклад 93: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5іл]-метил-піридин-3-ілметил}-піридин-3-іл-амін



(а) Приклад 93: {5-[3-(1H-бензоімідазол-2-іл)-1H-індазол-5іл]-метил-піридин-3-ілметил}-піридин-3-іл-амін

Вказану сполуку отримали із виходом 10% із проміжної сполуки 72 та 3-аміно-піридину аналогічно отриманню проміжної сполуки 68b. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,59 (br s, 2H), 7,45 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,09-7,22 (m, 4H), 6,55 (br s, 1H), 4,40 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 2,28 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_7 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ обчислено 432, знайдено 432.

БІОХІМІЧНИЙ ТА БІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

Активність циклінозалежних кіназ вимірюється обчисленням кількості радіоактивного фосфату, введеного із $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ або $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ у субстрат протеїну, в залежності від часу та при ферментному каталізі. Якщо іншого не обумовлено, досліді виконували у 96-коміркових планшетах загальним об'ємом 50мкл в присутності 10мМ Гепесу (N-[2-гідроксиетил]піперазин-N'-[2-етансульфонова кислота]) (pH7,4), 10мМ MgCl_2 , 25мкМ трифосфату аденозину (АТФ), 1мг/мл яєчного альбуміну, 5мкг/мл лейпептину, 1мМ дитіотреїтолу, 10мМ бета-гліцерофосфату, 0,1мМ ванадату натрію, 1мМ фториду натрію, 2,5мМ етиленгліколь-біс(β -аміноетил ефір)-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти (ЕГТК), 2% за об'ємом диметилсульфоксиду та 0,03-0,4мкСі $[^{32/33}\text{P}]\text{ATP}$ для кожної реакції. Реакції ініціювали відповідним ферментом, інкубували при 30°C та гасили через 20 хвилин додаванням етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТК) до 250мМ. Потім фосфорильований субстрат збирали на нітроцелюлозній або фосфоцелюлозній мембрані, використовуючи 96-коміркову фільтраційну установку та непроникну радіактивність вилучали повторним промиванням 0,85% фосфорної кислоти. Радіоактивність обчислювали, виставляючи сухі нітроцелюлозні мембрани під фосфоримограф. Виявлені значення K_i вимірювались аналізуванням активності ферментів у присутності різних концентрацій та сполук за

вилученням основної радіоактивності, виміряної при відсутності ферментів. Дані інгібування були внесені в рівняння для порівняльного інгібування, використовуючи Калейдограф (Synergy Software) або вводили в рівняння для порівняння із тісно пов'язаним інгібуванням, використовуючи Kine Tic (BioKin, Ltd).

Інгібування активності кінази ретинобластоми комплексу CDK4/циклін D

Комплекс CDK4 людини та цикліну D3 або комплекс цикліну CDK4 людини та генетично зрізаного (1-264) цикліну D3 очищали за звичайними методиками біохімічної хроматографії від клітин комах, які були супутньо інфековані відповідними бакуловірусними векторами експресії, [дивись, наприклад, Meijer, Kim "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases" (Хімічні інгібітори циклінозалежних кіназ), Methods in Enzymol, vol.283 (1997) pp.113-128]. Ферментний комплекс (5-50нм) досліджували за допомогою 0,3-0,5мкг очищеного фрагменту протешу рекомбінантних ретинобластом (Rb) як субстрат. Оброблений Rb фрагмент (залишки 386-928 природнього протеїну ретинобластоми; 62,3кДа) містить більшість фосфорильованих сайтів, знайдених у природньому протеїні 106кДа, а також мітки шести гістидинових залишків для спрощення очищення. Фосфорильований Rb субстрат збирали на нітроцелюлозній мембрані, використовуючи 96-коміркову фільтраційну установку та обчислювали за допомогою фосфоримографа, як описано вище. Для вимірювання тісно пов'язаних інгібіторів концентрацію ферментного комплексу знижували до 5нМ, та тривалість аналізу збільшували до 60 хвилин та протягом цього часу часова залежність утворення продукту була лінійною.

Інгібування активності кінази ретинобластоми комплексу CDK2/циклін A

CDK2 очищали, з використанням опублікованої методології [Rosenblatt et al., "Purification and Crystallization of Human Cyclin-dependent Kinase 2" (Очищення та кристалізація цикліно-залежних кіназ 2 у людини), J. Mol. Biol, 230 1317-1319 (1993)] із клітин комах, яких інфекували бакуловірусним вектором експресії. Циклін A очищали від клітин E. Coli, зображуючи циклін A рекомбінант повної довжини, а зрізані структури цикліну A виробляли шляхом обмеженого протеолізу та очищали, як описано вище [Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of cyclin A-CDK-2 complex" (Механізм активації CDK, виявлений структурою циклінового комплексу A-CDK-2) Nature, 376, (Липень 27, 1995) 313-320]. Комплекс CDK2 та протеолізованого цикліну A отримували та очищали гелевою фільтрацією. Субстратом для цього аналізу був той же самий фрагмент Rb субстрату, який використовували в аналізах CDK4 та методологія аналізів CDK2/цикліну A та CDK4/цикліну D3 була практично однаковою, за вилученням того, що CDK2 мала значення 150нМ або 5нМ. Значення K_i вимірювали, як описано вище.

Стимуляція клітинної проліферації факторами росту такими, як VEGF та ін., залежить від їх індукції аутофосфорильовання кожної із тирозинкіназ їх відповідних рецепторів. Отже, здатність

інгібітору протеїн-кіназ до блокування клітинної проліферації, викликаній цими факторами росту, також корелюється його здатністю блокувати аутофосфорилування рецептору. Для вимірювання активності сполук щодо інгібування протеїн-кінази були розроблені наступні структури.

Структура VEGF - R2 для аналізу

Ця структура визначає здатність дослідної сполуки інгібувати активність тирозин-кінази. Структура (VEGF-R2A50) цитозольного домену судинного ендотеліального рецептору 2 фактору росту у людини (VEGF - R2), в якому недостає 50 центральних залишків із 68 залишків домену кіназової вставки, відображена в системі клітин бакуловірусу / комах. Серед 1356 залишків VEGF - R2 повної довжини VEGF - R2A50 складає 806-939 та 990-1171, та одну крапкову мутацію (E 990 V) в домені вставки кіназ відносно VEGF - R2 неконтрольованого типу. Аутофосфориліацію очищеної структури виконували інкубацією ферментів при концентрації 4мкМ у присутності 3мМ АТФ та 40мМ MgCl₂ у 100мМ Хепесі, pH7,5, що містить 5% гліцеролу та 5мМ дитіотреїтолу (ДТТ), при 4°C протягом 2 годин. Після аутофосфорилування було виявлено, що ця структура має каталітичну активність практично еквівалентну структурі домену аутофосфорильованих кіназ неконтрольованого типу. [Дивись Parast et al., Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998)].

Структура CHK - 1 для аналізу.

CHK1 людини повної довжини із С закінченням, помічений міткою Гіс (FL - CHK1), було зображено, використовуючи систему клітин бакуловірусу/комах. Вона складалася із 6 залишків гістидину (6xГІС-мітка) у С-закінченні 476 амінокислотній CHK1 людини. Протеїн очищали за звичайними методиками хроматографії.

Аналіз VEGF-R2

Об'єднаний спектрофотометричний аналіз (FLVK - P)

Одержання АДФ із АТФ, яке супроводжується фосфорильним переносом, було об'єднано із окислюванням NADH, використовуючи фосфоенолпируват (ФЕП) та систему, що має кіназу пирувату (ПК) та молочну дегідрогеназу (МДГ). Окислювання NADH контролювали, знижуючи оптичну щільність при 340нм ($\epsilon_{340}=6,22\text{см}^{-1}\text{мМ}^{-1}$), використовуючи спектрометр Beckman DU 650. Умови досліді для фосфорильованого VEGF - R2A50 (вказаного як FLVK - P в таблиці нижче) були наступними: 1мМ ФЕП; 250мкМ NADH; 50 одиниць МДГ/мл; 20одиниць ПК/мл; 5мМ ДТТ; 5,1мМ полі (Е₄Y₁); 1мМ АТФ та 25мМ MgCl₂ у 200мл Гепеса, pH7,5. Умови досліді для нефосфорильованого VEGF - R2A50 (вказаного як FLVK в таблицях нижче) були наступними: 1мМ ФЕП; 250мкМ NADH; 50одиниць МДГ/мл; 20 одиниць ПК/мл; 5мМ ДТТ; 20мМ полі (Е₄Y₁); 3мМ АТФ та 60мМ MgCl₂ та 2мМ MnCl₂ у 200мл Гепеса, pH7,5. Досліді починали від 5 до 40нм ферментів. Значення K_i визначали за вимірами активності ферментів у присутності дослідних сполук різних концентрацій. Дані проаналізували, використовуючи програми Enzyme Kinetic та Kaleidagraph.

Аналіз ELISA.

Утворення фосфогастрину перевіряли, використовуючи пептид біотинилатного гастрину (1-17) як субстрат. Біотинилатний фотогастрин іммобілізували, використовуючи стрептавідин, вкритий 96-комірковими титраційними мікропланшетами, а потім слідували, використовуючи антитіло анти-фосфотирозину, зв'язаного із пероксидазою хрину звичайного. Активність пероксидази хрину звичайного перевіряли, використовуючи сіль діамонію 2,2'-азіно-ди-[3-етилбензатіазолін сульфату (6)] (ABTS). Типові розчини аналізу складали: 2мкМ пептиду біотинилатного гастрину; 5мМ ДТТ; 20мкМ АТФ; 26мМ MgCl₂ та 2мМ MnCl₂ у 200мМ Гепеса, pH7,5. Аналіз починали із 0,8нМ фосфорильованого VEGF - R2A50. Активність пероксидази хрину звичайного аналізували, використовуючи ABTS, 10мМ. Реакцію пероксидази хрину звичайного гасили додаванням кислоти (H₂SO₄), а потім абсорбували, зчитуючи при 405нм. Значення K_i визначали за вимірами активності ферментів у присутності дослідних сполук різних концентрацій. Дані проаналізували, використовуючи програми Enzyme Kinetic та Kaleidagraph.

Аналіз CHK - 1

Одержання АДФ із АТФ, яке супроводжується фосфорильним переносом у синтетичний субстрат пептиду Syntide - 2 (PLARTLSVAGLPQKK), було об'єднано із окислюванням NADH, використовуючи фосфоенолпируват (ФЕП), шляхом дій кінази пирувату (ПК) та молочної дегідрогенази (МДГ). Окислювання NADH контролювали, знижуючи оптичну щільність при 340нм ($\epsilon_{340}=6,22\text{см}^{-1}\text{мМ}^{-1}$), використовуючи спектрометр HP 8452. Типові реакційні розчини містили: 4мМ ФЕП; 0,15мМ NADH; 28 одиниць МДГ/мл; 16 одиниць ПК/мл; 3мМ ДТТ; 0,125мМ Syntide - 2; 0,15мМ АТФ; 25мл MgCl₂ у 50мМ TRIS, pH7,5 та 400мМ NaCl. Досліді починали від 10нм FL - CHK1. Значення K_i визначали за вимірами активності ферментів у присутності дослідних сполук різних концентрацій. Дані проаналізували, використовуючи програми Enzyme Kinetic та Kaleidagraph.

Інгування активності фосфорильованого рецептору FGF та тирозин-кіназ LCK.

Клонування, експресію та очищення цитозольного домену тирозин-кіназ FGFR1 (амінокислоти 456-766), який містить три замісники амінокислоти (L457V, C488A та C584S), проводили, як описано у відомих публікаціях [Mohammadi, M., Schlessinger, J., & Hubbard, S.R. (1996) Cell 86, 577-587]. Цей домен зображували у клітинах комах Sf9, використовуючи вектор бакуловірусної експресії та протеїн очищали за звичайно прийнятими методиками. Тирозин-кіназу LCK відображували в клітинах комах як N-термінальну делецію, починаючи із амінокислоти 223 до кінця протеїну при амінокислоті 509. N-закінчення протеїну також має два замісники амінокислоти, P223M та C224D. Кінази очищали за звичайними способами хроматографії.

Активність тирозин-кіназ вимірювали подвійним безперервним аналізом спектрофотометрії, в якому продукт фосфорильованого поліпії, Туг; 4:1) субстрату та АДФ з'єднується для каталізованого пируват-кіназою переносу фосфату із фо-

сфоенолпурилату у АДФ при отриманні пурилату та відновленні АТФ. Продукт пурилату в свою чергу включається у процес відновлення лактату, каталізований дегідрогеназою лактату, для утворення лактату у супроводі перетворення NADH на NAD⁺. Втрату NADH контролюють вимірюванням абсорбції при 340нм [дивись Technikova-Dobrova et. al., "Spectrophotometric determination of functional characteristic of protein kinases with coupled enzymatic assay", FEBS Letters, vol.292 (1991), pp.69-72]. Активність ферментів вимірювали у присутності 200мМ Гепеса (pH7,5) 2мМ ФЕП, 0,3мМ NADH; 20мМ MgCl₂, 100мкМ АТФ, 5мМ DTT, 5,1 або 25мМ полі (Glu, Tyr) 4:1 для аналізів P-FGF або P-LCK, відповідно, та 15 одиниць кожної пурилат-кінази та дегідрогенази лактату.

Фосфорильована кіназаFGF рецептору була виявлена нарівні 100нМ, а фосфорильована кіназа LCK - на рівні 50нМ. Аналізи виконували при вихідних значеннях коефіцієнтів при 37°C, при цьому їх коригували для всіх основних значень, виміряних без ферментів. Процентне інгібування

обчислювали відносно контрольного ферменту, дослідженого у присутності 2% за об'ємом DMSO. Результати були зведені в таблицю нижче.

Об'єднаний спектрофотометричний аналіз (FAK)

Аналізи тирозин-кіназ перевіряли, використовуючи спектрофотометр Beckman DU 650. Продукт АДФ концентрували до окислення NADH, використовуючи фосфоенолпурилат (ФЕП), шляхом дій пурилат-кінази (ПК) та молочної дегідрогенази (МДГ). Окислення NADH перевіряли після зниження абсорбції при 300нм ($\epsilon_{340}=6,22\text{см}^{-1}\text{мМ}^{-1}$). Типові реакційні розчини містили: 1мМ ФЕП; 250мкМ NADH; 50 одиниць МДГ/мл; 20 одиниць ПК/мл; у 200мМ Гепесу, рН, 55 при різних концентраціях полі (E₄Y₁), АТФ та MgCl₂. Досліди починали при 40нМ cdFGFR1.

Результати аналізів, виконаних із сполуками, які включають специфічні приклади, описані вище, надані в таблиці I нижче. Якщо не вказано іншого у визначеній графі, використані одиниці та результати аналізу є такими, як вказано у відповідних стовпчиках таблиці.

Таблиця I

K_i для кіназ

Прикл. №	K _i CDK4/D (мкМ)	K _i CDK2/A (мкМ)	K _i CHK1 (мкМ) або % інгіб.	K _i VEGF (мкМ) або % інгіб. при 1 (мкМ) \\\	K _i LCK (мкМ) або % інгіб. при 1 (мкМ)	K _i FGF (мкМ) або % інгіб. при 1 (мкМ)	FAK % інгіб. при 1 (мкМ)
1	1.7+/-0.6	11+/-2	6.7+/-0.09	NT	NT	NT	32
2	7.9+/-3.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	0.37+/-0.05	0.24+/-0.01	75% інгіб-ня при 20мкМ	NT	NT	NT	NT
4	0.11+/-0.02	0.14+/-0.01	1.09+/-0.12	0.0264+/-0.002	NT	NT	NT
5	0.48+/-0.04	0.69+/-0.03	56% інгіб-ня при 20мкМ	NT	NT	NT	NT
6	0.2+/-0.03	0.16+/-0.02	80% інгіб-ня при 20мкМ	64%	1%	53%	NT
7'	1.2+/-0.3	0.79+/-0.12	NT	NT	NT	NT	NT
8'	0.59+/-0.10	0.37+/-0.04	NT	NT	NT	NT	NT
9'	2.2+/-0.3	0.67+/-0.07	NT	NT	NT	NT	NT
10'	0.074+/-0.009	0.033+/-0.003	5% інгіб-ня при 10мкМ	NT	21%	61%	NT
11	39% інгіб-ня при 10мкМ	2.6+/-0.3	NT	NT	NT	NT	NT
11a	48% інгіб-ня при 100 мкМ	13	NT	NT	NT	NT	NT
12	19% інгіб-ня при 5мкМ	6.3+/-1.1	NT	NT	NT	NT	NT
13	3.4+/-0.7	2.7+/-0.7	NT	NT	NT	NT	NT
14	2.4+/-0.5	2.5+/-0.4	NT	NT	NT	NT	NT
14b	20% інгіб-ня при 1мкМ	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15'	0.018	0.062+/-0.007	16% інгіб-ня при 1мкМ	NT	7%	87%	NT
16	0.035	0.015	81	36%	NT	1	47%
17	NT	1.4	NT	NT	NT	42.6%	NT
18	0.96	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18b'	6.6	3.3	NT	NT	NT	NT	NT
19	0.054	0.001	NT	NT	NT	31.3% інгіб-ня	NT
20	0.0021	0.00093	NT	NT	NT	96.9%	NT
21	0.237	0.049	8.55	NT	23%	54%	NT
22	0.015	0.094	NT	NT	NT	93.5%	NT
23	0.065	0.041	NT	NT	NT	0.8	NT
24	0.69	1.1	NT	NT	NT	45.4%	NT
25	0.01	0.001	NT	NT	NT	0.44	NT
26	0.083	0.072	NT	NT	NT	NT	NT
27	1.5	1.6	NT	NT	NT	NT	44%
28	0.68	0.72	NT	NT	NT	NT	61%
29	0.0077	0.00047	NT	6%	NT	2.2	NT
30	0.011	0.001	NT	NT	NT	52.4%	NT
31	0.00037	0.00021	NT	2.9; 17%	NT	55.5%	NT
32	0.00041	0.00025	NT	NT	NT	29.7%	NT

33	0.0011	0.001	NT	NT	NT	51.6%	NT
34	0.019	0.001	NT	NT	NT	26.9%	NT
35	0.0032	0.001	NT	NT	NT	40.5%	NT
36	0.0023	0.001	NT	15%	NT	55.8%	NT
37	0.00076	0.00022	NT	17%	NT	34.4%	NT
38	0.000798	0.001	NT	9%	NT	42.4%	NT
39	0.009	0.0011	NT	NT	NT	NT	NT
40	0.0022	0.00038	NT	NT	NT	NT	NT
41	0.078	0.25	NT	NT	NT	NT	NT
42	0.0082	0.0172	NT	NT	NT	70.3%	78%
43	0.015	0.029	NT	NT	NT	59.6%	NT
44	0.019	0.029	NT	NT	NT	56.2%	NT
45	0.012	0.017	NT	NT	NT	58.7%	63%
46	0.03	0.028	NT	51%	NT	50.5%	NT
47	0.094	0.1	NT	NT	NT	81.1%	NT
48	0.021	0.055	7.82	NT	NT	68.5%	NT
49	0.095	0.049	NT	NT	NT	86.7%	NT
50	0.253	0.073	NT	NT	NT	89.6%	NT
51	1.1	0.4	NT	NT	NT	NT	NT ^
52	0.0035	0.0026	NT	38%	NT	55%	NT
53	0.0026	0.00029	NT	32%	NT	32%	NT
54	0.026	0.00027	NT	46%	NT	81.5%	NT
55	0.041	0.0011	NT	32%	NT	83.6%	NT
56	0.036	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
57	0.65	0.037	NT	NT	NT	NT	NT
58	0.0067	0.001	NT	17%	NT	3; 20.3%	NT
59	0.0016	0.00058	NT	31%	NT	47.6%	NT
60	0.0016	0.0006	NT	26%	NT	40.8%	NT
61	0.017	0.0012	NT	18%	NT	0.48; 60.7%	NT
62	0.05	0.0037	NT	NT	NT	NT	NT
63	0.52	0.0012	NT	NT	NT	NT	NT
64	0.19	0.014	NT	NT	NT	NT	NT
65	0.0028	0.001	NT	NT	NT	44.1%	NT
66	0.055	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
67	0.22	0.016	NT	NT	NT	NT	NT
68	0.0047	0.0011	NT	NT	NT	12.6%	NT
69	0.015	0.0041	NT	38%	NT	25.6%	NT
70	0.0018	0.00023	NT	45%	NT	63%	NT
71	0.00085	0.001	NT	42%	NT	28.8%	NT
72	0.012	0.0076	NT	24%	NT	48.6%	NT
73	0.0069	0.0027	NT	15%	NT	42.9	NT
74	0.00052	0.0016	NT	14%	NT	82.6	NT
75	0.0098	0.0014	NT	NT	NT	NT	NT
76	0.15	0.027	NT	NT	NT	NT	NT
77	0.0058	0.00038	NT	NT	NT	NT	NT
78	0.0055	0.0007	NT	NT	NT	NT	NT
79	0.0022	0.00042	NT	NT	NT	NT	NT
80	0.014	0.00025	NT	NT	NT	NT	NT
81	0.0008	0.0049	NT	NT	NT	NT	NT
82	0.11	0.0024	NT	NT	NT	NT	NT
83	30% при 10 (мкМ)	30% при. 10 (мкМ)	NT	NT	NT	NT	NT
84	34	28	22.5	NT	NT	NT	NT
85	16	6.6	NT	NT	NT	NT	NT
86	18% при 10 мкМ)	45% при 10 (мкМ)	NT	NT	NT	NT	NT
87	0.0042	0.0019	NT	NT	NT	NT	NT
88	0.0035	0.0014	NT	NT	NT	NT	NT
89	0.001	0.00094	NT	NT	NT	NT	NT
90	0.00009	0.0003	NT	NT	NT	NT	NT
91	0.0075	0.0028	NT	NT	NT	NT	NT
92	0.0078	0.0027	NT	NT	NT	NT	NT
93	0.0019	0.00061	NT	NT	NT	NT	NT

примітка: NT=не досліджено

Інгібування клітинного росту

Інгібування клітинного росту вимірювали за аналізом солі тетразолію, що базується на здатності живих клітин відновлювати бромид 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-[2]-дифенілтетразолію (MTT) до формазану (Mossmann, Journal of Immunological Methods, vol.65 (1983), pp.55-58). Потім водорозчинний продукт пурпурного формазану досліджували спектрофотометрично. Ряд клітин НСТ 116 вирощували у 96-коміркових планшетах. Клітини розміщували по планшетах у

відповідному середовищі при об'ємі 135мкл/ на комірку у Середовищі McCoу 5A. Планшети інкубували протягом 4 годин перед додаванням інгібіторних сполук. Інгібіторні сполуки додавали у різних концентраціях у 0,5% (за об'ємом) диметилсульфоксиду (15мкл/комірка) та клітини інкубували при 37°C (5% CO₂) протягом від 4 до 6 днів в залежності від типу клітин. В кінці інкубаційного періоду додали МТТ у кінцеву концентрацію 0,2мг/мл та знов клітини інкубували при 37°C протягом 4 годин. Після центрифугування план-

шет та вилучення середовища вимірювали абсорбцію формазану (розчиненого у диметилсульфоксиді) при 540нм. Концентрацію інгібіторної сполуки, яка викликає інгібування росту на 50%, визначали із лінійної частини графіку залежності концентрації інгібітору від процентного інгібування. Всі результати порівнювали із контрольними клітинами, обробленими тільки 0,5% (за об'ємом) диметилсульфоксиду.

Таблиця II

Прикл., №	НСТ116 IC50 (uM)	НСТ 116 IC90(uM)
4	2.7	6.2
6	6	21
10	1.5	3.8
15	1.2	2.5
16	3	5
17	3.2	5
19	0.78	1.6
20	0.07	0.4
22	5	5
23	4	5
25	0.33	1.1
26	2.8	5
29	0.18	0.8
30	0.18	0.62
31	0.22	0.058
32	0.086	0.23
33	0.055	0.16
34	0.2	0.58
35	0.13	0.37
36	0.024	0.06
37	0.041	0.12
38	0.029	0.06
39	0.018	0.06
43	1.9	5
44	5	5
45	2.1	5
47	2.1	5
48	3.9	5
49	2.3	4.8
50	1.8	5
52	0.5	2.2
53	0.2	0.75
54	0.079	0.23
55	1.5	5
56	0.48	1.3
57	2	5
58	0.46	1.3
59	0.2	0.48
60	0.2	0.5
61	0.22	0.5
62	1	2.4
63	0.43	1.3
64	1.3	5
65	0.39	1.3
66	0.49	1.6
67	2	4.7
68	0.16	0.6

69	0.69	2.1
70	0.18	0.44
71	0.7	2
72	0.15	0.53
73	0.2	0.6
75	0.4	1.3
76	0.5	0.5
77	0.31	0.5
78	0.085	0.22
79	0.5	0.5
80	0.09	0.22
81	0.086	0.21
82	>0.5	>0.5
87	0.16	0.42
88	>0.5	>0.5
89	0.15	0.25
90	0.03	0.12
91	0.34	>0.5
92	0.18	0.5
93	0.32	>0.5

Приклади, надані вище, проілюстрували сполуки формул I або II та аналізи, які можна легко виконати для визначення рівня активності цих сполук проти різних комплексів кіназ. Стане очевидним, що такі або подібні аналізи, відомі з рівня техніки, можна використати для вибору інгібітору, який має бажаний рівень активності проти вибраного об'єкту. Із досліджених сполук, описаних вище, можна скласти фармацевтичні композиції згідно із наступними загальними методами.

Приклад 1: Парентеральна композиція

Для отримання парентеральної фармацевтичної композиції, призначеної для інжекційного введення 100мг водорозчинної солі сполуки формули I розчиняли у DMSO та потім змішують із 10мл 0,9% стерильного сольового розчину. Суміш вводять в дозовану одиницю за призначенням для ін'єкцій.

Приклад 2: Оральна композиція

Для отримання фармацевтичної композиції для орального введення 100мг сполуки формули I змішують із 750мг лактози. Суміш вводять у оральну дозовану форму, наприклад, тверду желатинову капсулу, призначену для орального введення.

Зрозуміло, що попередній опис є тільки варіантом виконання і пояснює природу з метою демонстрування винаходу та його переважних варіантів виконання. Таким чином, винахід визначається не тільки попереднім описом, але формулою винаходу, наданою нижче, та її еквівалентом.