



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112697** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07C 255/53 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61P 25/00
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 255/57 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 321/24 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

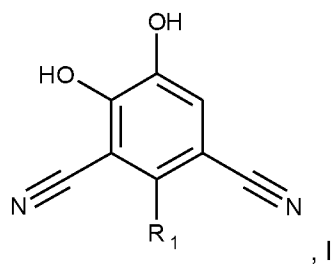
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 13852 (22) Дата подання заявки: 23.05.2013 (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2016 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/651,217, 61/777,162 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.05.2012, 12.03.2013 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US (41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2015, Бюл.№ 6 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2016, Бюл.№ 19 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/FI2013/000026, 23.05.2013	(72) Винахідник(и): Алмарк Марко (FI), Дін Белл Девід (FI), Кауппала Міка (FI), Луйро Анне (FI), Паюнен Тайна (FI), Пюстюнен Ярмо (FI), Тіайнен Ейя (FI), Вайсмаа Матті (FI), Мессінгер Йозеф (FI) (73) Власник(и): ОРІОН КОРПОРЕЙШН, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland (FI) (74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 96/37456 A1, 28.11.1996 MANNISTO P. T. ET AL., "Properties of novel effective and highly selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase", LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 43, no. 18, (1988.01.01), PAGE 1465-1471
---	--

(54) СПОЛУКИ, ЯКІ ІНГІБУЮТЬ АКТИВНІСТЬ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ**(57) Реферат:**

Сполуки формули I

UA 112697 C2



де R₁ визначений у пунктах формули винаходу, виявляють інгібуючу активність відносно ферменту катехол-О-метилтрансферази і завдяки цьому застосовуються як інгібітори катехол-О-метилтрансферази.

Даний винахід стосується фармакологічно активних 2-заміщених 4,5-дигідроксіізоталонітрилів або їх фармацевтично прийнятних солей і ефірів, а також фармацевтичних композицій, які їх містять, і їх застосування як інгібіторів ферменту катехол-О-метилтрансферази (COMT).

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

У мозку пацієнтів, що страждають на хворобу Паркінсона, спостерігається дефіцит допаміну. При лікуванні хвороби Паркінсона застосовують перорально леводопу. Леводопа являє собою попередник допаміну, що перетворюється в допамін у мозку. Однак тільки невелика частина перорально введеної леводопи досягає мозку, тому що леводопа піддається метаболізму в периферичній системі під впливом катехол-О-метилтрансферази (COMT), а також допа-
 10 декарбоксилази (DDC). Катехол-О-метилтрансфераза метаболізує леводопу шляхом її перетворення в 3-О-метилдопу, що є терапевтично неефективною й здійснює шкідливий вплив у результаті конкуренції з леводопою. Було показано, що інгібітори катехол-О-метилтрансферази є ефективними при клінічному використанні для лікування хвороби
 15 Паркінсона як допоміжний засіб при терапії леводопою.

Звичайно вважають, що концентрація леводопи в плазмі відображає рівні леводопи в мозку. Тому бажано досягнення високої концентрації леводопи в плазмі. Однак оптимальна концентрація леводопи в плазмі не досягається, наприклад, при використанні в даний час інгібітора катехол-О-метилтрансферази ентакапону.

20 Було також зазначено, що інгібітори катехол-О-метилтрансферази можуть застосовуватися при лікуванні, наприклад, гіпертензії, серцевої недостатності і депресивного стану (патентний документ US 5446194), а також як інгібітори для запобігання діабетичним судинним порушенням (патентний документ WO 98/27973). Була також описана можливість застосування інгібіторів катехол-О-метилтрансферази для лікування або зняття болю (патентний документ WO
 25 01/68083), а також для лікування синдрому втомлених ніг (RLS), що також відомий як синдром Екбома (патентний документ WO 2006/051154). Синдром втомлених ніг характеризується нездоланим прагненням рухати ногами, супроводжуваним іншими неприємними відчуттями глибоко усередині ніг.

У техніці відомий ряд сполук з інгібуючою активністю відносно катехол-О-метилтрансферази. Похідні ізофлавонолу як інгібітори катехол-О-метилтрансферази розкриті в патентних документах US 3974184 і CN 101643465 А. Похідні катехолу як інгібітори катехол-О-метилтрансферази розкриті в патентних документах US 5236952, US 5446194, WO 96/37456, WO 00/37423, WO 01/98250, WO 01/98251, WO 02/02548, WO 02/22551, WO 2004/112729, WO 2005/058228, WO 2007/010085, WO 2007/013830, WO 2007/063789, WO 2007/117165, JP 2008308493, JP 2008308494, JP 2008308495, EP 2246338 А1, WO 2009/081892, EP 2305633 А1, JP 2011021010, JP 2012051884, і JP 2012051885. Похідні 3-гідроксипіридин-4(1H)-ону, похідні 3-гідроксипіридин-2(1H)-ону і похідні 5-гідроксипіримідин-4(3H)-ону як інгібітори катехол-О-метилтрансферази розкриті в патентних документах WO 2011/109254, WO 2011/109261 і WO 2011/109267, відповідно. Похідні флавонолу як інгібітори катехол-О-метилтрансферази розкриті в патентному документі CN 102755312 А.

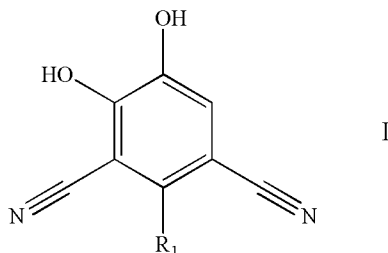
40 СУТЬ ВІНАХОДУ

Метою даного винаходу є створення додаткових інгібіторів ферменту катехол-О-метилтрансферази, які можуть бути використані для лікування захворювань або станів, при яких застосовують інгібування катехол-О-метилтрансферази. Відповідно, задачею даного винаходу є розробка додаткових сполук, які можуть бути використані як засоби, що інгібують катехол-О-метилтрансферазу, при лікуванні ссавців, у тому числі людей і тварин. Крім того, винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять дані сполуки.

Інгібітори катехол-О-метилтрансферази винаходу при терапії леводопою забезпечують підвищену концентрацію леводопи в плазмі.

50 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які мають загальну формулу I,



де

R_1 являє собою (C_1-C_6)алкіл, (C_2-C_6)алкеніл, (C_2-C_6)алкініл, (C_3-C_7)циклоалкіл, (C_4-C_{10})циклоалкеніл, арил, $(R_2)_2C=N-$, галоген, гідрокси, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкіл-S-, (C_4-C_{10})циклоалкенілокси, (C_4-C_{10})циклоалкеніл-S-, арилокси, арил-S-, гетероарилокси, гетероарил-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, гетероцикліл, гетероарил, арил(C_1-C_6)алкіл, (1-аміно-1-карбоксиметил)-(C_1-C_6)алкіл, галоген(C_1-C_6)алкіл, гідроксі(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6)алкіл-S- (C_1-C_6)алкіл, $(R_3)_2N-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероцикліл(C_1-C_6)алкіл, карбокси(C_2-C_6)алкеніл, (C_3-C_7)циклоалкіл(C_2-C_6)алкеніл, арил(C_2-C_6)алкеніл, (C_1-C_6)алкокси(C_2-C_6)алкеніл, гетероцикліл(C_2-C_6)алкеніл, гетероарил(C_2-C_6)алкеніл, карбокси(C_2-C_6)алкініл, (C_3-C_7)циклоалкіл(C_2-C_6)алкініл, арил(C_2-C_6)алкініл, (C_1-C_6)алкокси(C_2-C_6)алкініл, гетероцикліл(C_2-C_6)алкініл, галоген(C_1-C_6)алкокси, гідроксі(C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкіл-($C=O$)-O-, $R_5-(S=O)-$, $R_5-(O=S=O)-$, гідроксі(C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6)алкокси-($C=O$)-(C2-C6)алкеніл або (C_1-C_6)алкіл-($C=O$)-O-(C_1-C_6)алкіл, де зазначений (C_4-C_{10})циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C_3-C_7)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

R_2 у кожному випадку присутності незалежно являє собою карбокси або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C_1-C_6)алкіл, (C_3-C_7)циклоалкіл, арил, (C_3-C_7)циклоалкіл(C_1-C_6)алкіл, гідроксі(C_1-C_6)алкіл або (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкіл, де зазначений (C_3-C_7)циклоалкіл або арил сам по собі або як частина іншої групи у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6)алкіл, галоген, гідрокси, (C_1-C_6)алкокси або гідроксі(C_1-C_6)алкіл;

R_4 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6)алкіл, галоген або (C_1-C_6)алкокси;

R_5 являє собою (C_1-C_6)алкіл, арил, гідрокси або (C_1-C_6)алкокси, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6)алкіл, (C_2-C_6)алкеніл, карбокси, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкіл-S-, (C_4-C_{10})циклоалкенілокси, (C_4-C_{10})циклоалкеніл-S-, арилокси, арил-S-, гетероарилокси, гетероарил-S-, $(R_7)_2N-$, гетероарил, карбокси(C_1-C_6)алкіл, арил(C_1-C_6)алкіл, галоген(C_1-C_6)алкіл, гідроксі(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкіл, гетероцикліл(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6)алкіл-($C=O$)-, (C_1-C_6)алкокси-($C=O$)-, гетероцикліл-($C=O$)-, $(R_7)_2N-(C=O)-$, галоген(C_1-C_6)алкокси, $R_8-(S=O)-$, $R_8-(O=S=O)-$, (C_1-C_6)алкокси-($C=O$)-(C1-C6)алкіл, $(R_7)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкокси-($C=O$)-, де зазначений арил, гетероарил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи в кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6)алкіл;

або R_6 і R_6 , обоє приєднані до того самого кільцевого вуглецевого атома, утворюють разом з кільцевим вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, $-(C=O)-$ групу;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C_1-C_6)алкіл, (C_3-C_7)циклоалкіл або карбокси(C_1-C_6)алкіл, де зазначений (C_3-C_7)циклоалкіл у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6)алкіл;

R_8 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6)алкіл, гідрокси, (C_1-C_6)алкокси або $(R_9)_2N-$;

R_9 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6)алкіл;

або їх фармацевтично прийнятних солей або ефірів.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_1-C_6)алкіл, (C_2-C_6)алкеніл, (C_2-C_6)алкініл, (C_4-C_{10})циклоалкеніл, арил, галоген, гідрокси, (C_4-C_{10})циклоалкенілокси, арилокси, арил-S-, гетероарил-S-, $(R_3)_2N-$,

(R₄)₂C=N-, гетероцикліл, гетероарил, арил(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (R₃)₂N-(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, карбоксі(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл, арил(C₂-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкеніл, гетероарил(C₂-C₆)алкеніл, арил(C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкініл, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- або (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₂-C₆)алкеніл, де зазначений (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C₃-C₇)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

R₃ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, арил, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл або арил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

R₄ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси;

R₅ являє собою арил, де зазначений арил заміщений за допомогою 1 замісника R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, карбокси, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, арилокси, гетероарил, карбоксі(C₁-C₆)алкіл, арил(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, гетероцикліл-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, галоген(C₁-C₆)алкокси, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, де зазначений арил, гетероарил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи в кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

або R₆ і R₆, обоє приєднані до того самого кільцевого вуглецевого атома, утворюють разом з кільцевим вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, -(C=O)- групу;

R₇ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл або карбоксі(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл є незаміщеним;

R₈ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (R₉)₂N-;

R₉ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, галоген, (C₄-C₁₀)циклоалкенілокси, арилокси, арил-S-, гетероарил-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, гетероцикліл, гетероарил, арил(C₁-C₆)алкіл, (R₃)₂N-(C₁-C₆)алкіл, карбоксі(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл або арил(C₂-C₆)алкеніл, де зазначений (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C₃-C₇)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

R₃ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл;

R₄ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, карбоксі(C₁-C₆)алкіл, арил(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, R₈-(O=S=O)- або (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним;

R₇ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл є незаміщеним;

R₈ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (R₉)₂N-;

R₉ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, гетероцикліл, гетероарил, арил(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл або арил(C₂-C₆)алкеніл, де зазначений арил, гетероцикліл, гетероарил або (C₃-C₇)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

R₃ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл;

R_4 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси;

5 R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкіл-S-, карбокси (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, гетероцикліл-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)- або R_8 -(O=S=O)-, гетероцикліл-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)- або R_8 -(O=S=O)-, де зазначений арил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

10 R_8 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил-S-, $(R_3)_2N$ -, гетероцикліл, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений арил, гетероцикліл або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або

15 заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, карбокси (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл або $(R_7)_2N$ -(C=O)-;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл.

20 В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил-S-, $(R_3)_2N$ -, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

25 R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген, (C_1-C_6) алкокси, карбокси (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арил-S-, гетероарил або арил (C_1-C_6) алкіл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або

30 заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, галоген, арил-S- або арил (C_1-C_6) алкіл, де зазначений арил

35 як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, арил, арил-S-, гетероарил або арил (C_1-C_6) алкіл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи заміщений за

40 допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, арил-S- або арил (C_1-C_6) алкіл, де зазначений арил як частина

45 іншої групи заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

50 R_1 являє собою арил, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

55 R_1 являє собою арил-S-, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R₁ являє собою гетероарил, де зазначений гетероарил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де

R₁ являє собою арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси.

В одному варіанті здійснення винаходу винахід стосується сполук формули I, де сполука являє собою 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(фенілетиніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(проп-1-ніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(фуран-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3",4",5'-трифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-1-іл)ізофталонітрил, 4'-трет-бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(ізопропілтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(метилтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-(етилтіо)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропокси-3",5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2",4",5'-триметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2",5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-циклогексеніл-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,4",6-трикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(ізопропілсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2",6'-диціано-3",4'-дигідрокси-N,N-диметилбіфеніл-4-сульфонамід, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(пент-1-ніл)ізофталонітрил, 2",6'-диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-3-карбонову кислоту, 3,4-дигідрокси-4'-(1-метоксіетил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-2-(3,3-диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-2'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-2-(2-циклогексилвініл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Z)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, 3-(2",6'-диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)пропанову кислоту, 3,4-дигідрокси-3'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-(метоксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2",6'-диціано-3",4'-дигідрокси-N,N-дипропілбіфеніл-4-карбоксамід, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3",4'-дихлор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(фуран-3-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилфуран-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилтіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-бензил-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(бензофуран-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(бензо[b]тіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-стирилізофталонітрил, 4'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3",5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(4-фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-гідроксибензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксибензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметокси)бензил)ізофталонітрил, 2-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2-фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(2,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3-фтор-5-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойну кислоту, 2-(4-фтор-3-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(5-фтор-2-метоксибензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-ізопропілбензил)ізофталонітрил, 2-(4-етилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-1-ілметил)ізофталонітрил, 5-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)-2-гідроксибензойну кислоту, 2-(2,4-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-циклопентеніл-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Е)-3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)акрилову кислоту, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипроп-1-еніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-(морфолінометил)тіофен-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(5'-гексил-2,2'-бітіофен-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(1-бензил-1Н-піразол-4-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(5-гексилтіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Z)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-еніл)ізофталонітрил, (Е)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил.

нітрил, 4,5-дигідрокси-2-метилізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилпроп-1-еніл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-вінілізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(проп-1-ен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(2-етокситіазол-5-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-аліл-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 3'-(трет-бутоксиметил)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, трет-бутил 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксилат, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,3'',6-трикарбонітрил, 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідрокси-N,N-дипропілбіфеніл-3-карбоксамід, 2'',6'-диціано-N-циклогексил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2'',6'-диціано-N-циклогексил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід, 2'',6'-диціано-N,N-діетил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2'',6'-диціано-N,N-діетил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід, 2'',6'-диціано-N-етил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід, 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідрокси-N,N-диметилбіфеніл-3-карбоксамід, 4'-фтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3'',4'-дифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-фтор-3,3'',4-тригідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(3-фенілпроп-1-еніл)ізофталонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 5-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)тіофене-2-карбонову кислоту, 3,4-дигідрокси-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбонову кислоту, 4'-хлор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-фенілтіофен-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-фенілвініл)ізофталонітрил, 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-2-карбонову кислоту, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойну кислоту, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метоксистирил)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-3'',4'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метилстирил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(6-гідроксинафталін-2-іл)ізофталонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-ен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)пропанову кислоту, (Е)-2-(3-циклопентилпроп-1-еніл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-ізобутил-1Н-піразол-4-іл)ізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл)оцтову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипроп-1-инил)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(2-(тіофен-3-іл)вініл)ізофталонітрил, (Е)-2-(2-циклопропілвініл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 3,4-дигідрокси-3'',4'-диметоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(6-метоксинафталін-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(гідроксиметил)бензил)ізофталонітрил, 2-(2,6-дифтор-3-метилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрил, 2-(2,4-диметилфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропаноат, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил, (Е)-2-(2,4-дифторстирил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(3-(трифторметил)стирил)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метилпент-1-ніл)ізофталонітрил, (Е)-2-(3,5-дифторстирил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)оцтову кислоту, 2-(4-хлорбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)пропанову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)бензил)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)стирил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрил, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 2-(4-етилфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-хлорфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(о-толілтіо)ізофталонітрил, метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензоат, 2-(2-хлорфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, метил 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензоат, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)оцтову кислоту, 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропанову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(4-метоксифенілтіо)ізофталонітрил, метил 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)ацетат, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксифенілтіо)ізофталонітрил, метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)бензоат, 4,5-дигідрокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил, 3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 2-(4-ціанофенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-2-ілтіо)ізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-N,N-діетилацетамід, 2-(4-етилфенокси)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-ацетилфенокси)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)ізофталонітрил, 2-(2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)оцтову кислоту, 2-(2,4-диметилфенокси)-4,5-

дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-хлорфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1Н-інден-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил, гідрохлорид 2-((діетиламіно)метил)-4,5-дигідроксіізофталонітрилу, гідрохлорид 4,5-дигідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)ізофталонітрилу (1:1), 4,5-дигідрокси-2-(3-гідроксипропіл)ізофталонітрил, 2-аміно-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил, 2-(2,6-диметилморфоліно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-морфоліноізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(ізопропіламіно)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил, 2,4,5-тригідроксіізофталонітрил, 2-етил-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, N-бутил-2",6'-диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2-(3,3-диметилбутил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил, 2-(гексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(циклогексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксіетиламіно)ізофталонітрил, 2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил, (Е)-2-(4-етилбензиліденаміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метоксибензиліденаміно)ізофталонітрил, (Е)-2-(4-фторбензиліденаміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-тозилізофталонітрил, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)бензойну кислоту, 2-(бензо[d]тіазол-2-ілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-фторфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-хлор-2-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2-етилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, енантіомер А 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу, енантіомер В 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу, 2-((циклогексилметил)аміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)тіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрил або 4,5-дигідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил.

Використовувані у винаході терміни мають зазначені нижче значення. Термін "щонайменше один", використовуваний у значеннях нижче, стосується одного або декількох, таких, як один. Наприклад, термін "щонайменше одна гідроксі(C₁-C₆)алкоксильна група" стосується однієї або декількох гідроксі(C₁-C₆)алкоксильних груп, таких, як одна гідроксі(C₁-C₆)алкоксильна група.

Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкіл" сам по собі або як частина іншої групи стосується лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 вуглецевих атомів. Типові приклади (C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пент-3-іл, гексил і 3,3-диметилбутіл.

Використовуваний у винаході термін "(C₂-C₆)алкеніл" сам по собі або як частина іншої групи стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має 2, 3, 4, 5 або 6 вуглецевих атомів і, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові приклади (C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, вініл, проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, аліл, бут-2-ен-1-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, пент-1-ен-1-іл, 3-метилбут-2-ен-1-іл, 3-метилбут-2-ен-2-іл, 4-метилпент-1-ен-1-іл і 3,3-диметилбут-1-ен-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "(C₂-C₆)алкініл" сам по собі або як частина іншої групи стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має 2, 3, 4, 5 або 6 вуглецевих атомів і, щонайменше, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові приклади (C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, етиніл, проп-1-ін-1-іл і 3,3-диметилбут-1-ін-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "(C₃-C₇)циклоалкіл" сам по собі або як частина іншої групи стосується насиченої циклічної вуглеводневої групи, що має 3, 4, 5, 6 або 7 вуглецевих атомів. Типові приклади (C₃-C₇)циклоалкілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропіл, циклопентил і циклогексил.

Використовуваний у винаході термін "(C₄-C₁₀)циклоалкеніл" сам по собі або як частина іншої групи стосується моноциклічної вуглеводневої групи, що має 3, 4, 5, 6 або 7 вуглецевих атомів і, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, або 8, 9 або 10 членної частково ненасиченої біциклічної вуглеводневої групи. Коли (C₄-C₁₀)циклоалкенільна група являє собою 8, 9 або 10 членну частково ненасичену біциклічну вуглеводневу групу, одне з кілець є необов'язково ароматичним. Типові приклади (C₄-C₁₀)циклоалкенілу включають, але цим не обмежуючись, циклопент-1-ен-1-іл, циклогекс-1-ен-1-іл і 2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл.

Використовуваний у винаході термін "арил" сам по собі або як частина іншої групи стосується ароматичної моноциклічної вуглеводневої групи, що має 6 вуглецевих атомів, або ароматичної біциклічної вуглеводневої групи, що має 10 вуглецевих атомів. Типові приклади арилу включають, але цим не обмежуючись, феніл і нафталін-2-іл.

5 Використовуваний у винаході термін "галоген" сам по собі або як частина іншої групи стосується фтору, хлору, бромово або йоду.

Використовуваний у винаході термін "гідрокси" сам по собі або як частина іншої групи стосується -ОН групи.

10 Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкокси" сам по собі або як частина іншої групи стосується обумовленої у винаході (C₁-C₆)алкільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через атом кисню. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси включають, але цим не обмежуючись, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, трет-бутокси і неопентилокси.

15 Використовуваний у винаході термін "(C₄-C₁₀)циклоалкенілокси" стосується обумовленої у винаході (C₄-C₁₀)циклоалкенільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через атом кисню. Типові приклади (C₄-C₁₀)циклоалкенілокси включають, але цим не обмежуючись, циклопент-1-ен-1-ілокси і 2,3-дигідро-1H-інден-5-ілокси.

Використовуваний у винаході термін "арилокси" стосується обумовленої у винаході арильної групи, з'єднаної з основним молекулярним фрагментом через атом кисню. Типові приклади арилокси включають, але цим не обмежуючись, фенокси і нафталін-1-ілокси.

20 Використовуваний у винаході термін "гетероарил" сам по собі або як частина іншої групи стосується 5, 6 або 7 членної ароматичної моноциклічної групи, що містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний з N, O і S, або 8, 9 або 10 членної ароматичної біциклічної групи, що містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний з N, O і S. Типові приклади гетероарилу включають, але цим не обмежуючись, 1H-пірол-2-іл, фуран-2-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-піразол-4-іл, тiazол-5-іл, бензофуран-2-іл, бензо[b]тіофен-2-іл і бензо[d][1,3]діоксол-5-іл.

25 Використовуваний у винаході термін "гетероарилокси" стосується обумовленої у винаході гетероарильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через атом кисню. Типові приклади гетероарилокси включають, але цим не обмежуючись, піридин-4-ілокси і бензо[d][1,3]діоксол-5-ілокси.

30 Використовуваний у винаході термін "гетероцикліл" сам по собі або як частина іншої групи, стосується 5, 6 або 7 членної насиченої або частково ненасиченої моноциклічної групи, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, кожний з яких незалежно вибирають з N, O і S, або 8, 9 або 10 членної насиченої або частково ненасиченої біциклічної групи, що містить 1 або 2 кільцеві гетероатоми, кожний з яких незалежно вибирають з N, O і S. Коли гетероциклільна група являє собою 8, 9 або 10 членну частково ненасичену біциклічну групу, одне з кілець є необов'язково ароматичним. Типові приклади гетероциклілу включають, але цим не обмежуючись, піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, морфоліно і 2,3-дигідробензофуран-5-іл.

40 Використовуваний у винаході термін "арил(C₁-C₆)алкіл" стосується обумовленої у винаході арильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Типові приклади арил(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, бензил, 2-фенетил і 3-фенілпропіл.

45 Використовуваний у винаході термін "галоген(C₁-C₆)алкіл" стосується, щонайменше, одного обумовленого у винаході галогену, приєднаного до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Коли є кілька галогенів, галогени можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома, і галогени можуть бути однаковими або такими, які відрізняються один від одного. Типові приклади галоген(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, трифторметил і 3-бромпропіл.

50 Використовуваний у винаході термін "гідроксі(C₁-C₆)алкіл" стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході гідроксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Коли є кілька гідроксильних груп, гідроксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома. Типові приклади гідроксі(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, і 3-гідроксипропіл.

55 Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкіл" сам по собі або як частина іншої групи стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході (C₁-C₆)алкоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Коли є декілька (C₁-C₆)алкоксильних груп, (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть 60 бути приєднані до того самого або іншого вуглецевого атома, і (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть

бути однаковими або такими, які відрізняються один від одного. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, метоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл і трет-бутоксиметил.

Використовуваний у винаході термін "гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл" стосується обумовленої у винаході гетероциклільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Типові приклади гетероцикліл(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, морфолінометил і 3-(піролідин-1-іл)пропіл.

Використовуваний у винаході термін "карбокси" сам по собі або як частина іншої групи стосується -COOH групи.

Використовуваний у винаході термін "карбокси(C₂-C₆)алкеніл" стосується обумовленої у винаході карбоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Типові приклади карбокси(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, 2-карбоксивініл і 2-карбоксіаліл.

Використовуваний у винаході термін "(C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл" стосується обумовленої у винаході (C₃-C₇)циклоалкільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Типові приклади (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, 2-циклопропілвініл, 2-циклогексилвініл і 3-циклопентилпроп-1-ен-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "арил(C₂-C₆)алкеніл" стосується обумовленої у винаході арильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Типові приклади арил(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, стирил, 1-фенілвініл і 3-фенілпроп-1-ен-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкеніл" стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході (C₁-C₆)алкоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Коли є декілька (C₁-C₆)алкоксильних груп, (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома, і (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути однаковими або такими, які відрізняються одна від одної. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, 3-метоксипроп-1-ен-1-іл і 3-етоксипроп-1-ен-2-іл.

Використовуваний у винаході термін "гетероцикліл(C₂-C₆)алкеніл" стосується обумовленої у винаході гетероциклільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Типові приклади гетероцикліл(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, 4-(піролідин-1-іл)бут-2-ен-1-іл і 3-метил-4-морфолінобут-2-ен-2-іл.

Використовуваний у винаході термін "гетероарил(C₂-C₆)алкеніл" стосується обумовленої у винаході гетероарильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкенільну групу. Типові приклади гетероарил(C₂-C₆)алкенілу включають, але цим не обмежуючись, 2-(тіофен-3-іл)вініл і 3-метил-4-(1H-піразол-4-іл)бут-2-ен-2-іл.

Використовуваний у винаході термін "карбокси(C₂-C₆)алкініл" стосується обумовленої у винаході карбоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Типові приклади карбокси(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, карбоксіетиніл і 3-карбоксипроп-1-ін-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "(C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкініл" стосується обумовленої у винаході (C₃-C₇)циклоалкільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Типові приклади (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропілетиніл і 3-циклопентилпроп-1-ін-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "арил(C₂-C₆)алкініл" стосується обумовленої у винаході арильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Типові приклади арил(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, фенілетиніл і 3-(нафталін-1-іл)проп-1-ін-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкініл" стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході (C₁-C₆)алкоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Коли є декілька (C₁-C₆)алкоксильних груп, (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома, і (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути однаковими або такими, які відрізняються одна від одної. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, трет-бутоксіетиніл і 3-метоксипроп-1-ін-1-іл.

Використовуваний у винаході термін "гетероцикліл(C₂-C₆)алкініл" стосується обумовленої у винаході гетероциклільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Типові приклади гетероцикліл(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, морфоліноетиніл і 3-(піперидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл.

5 Використовуваний у винаході термін "гетероарил(C₂-C₆)алкініл" стосується обумовленої у винаході гетероарильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₂-C₆)алкінільну групу. Типові приклади гетероарил(C₂-C₆)алкінілу включають, але цим не обмежуючись, тіофен-3-ілетиніл і 3-(1H-піразол-4-іл)проп-1-ін-1-іл.

10 Використовуваний у винаході термін "галоген(C₁-C₆)алкокси" стосується, щонайменше, одного обумовленого у винаході галогену, приєднаного до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкоксильну групу. Коли є кілька галогенів, галогени можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома, і галогени можуть бути однаковими або такими, які відрізняються один від одного. Типові приклади галоген(C₁-C₆)алкокси включають, але цим не обмежуючись, трифторметокси і 1,1,2,2-тетрафторетокси.

15 Використовуваний у винаході термін "гідроксі(C₁-C₆)алкокси" сам по собі або як частина іншої групи, стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході гідроксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкоксильну групу. Коли є кілька гідроксильних груп, гідроксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома. Типові приклади гідроксі(C₁-C₆)алкокси включають, але цим не обмежуючись, гідроксиметокси і 3-гідрокси-2,2-диметилпропокси.

20 Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси" сам по собі або як частина іншої групи, стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході (C₁-C₆)алкоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкоксильну групу. (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути однаковими або такими, які відрізняються одна від одної. Коли є декілька (C₁-C₆)алкоксильних груп, приєднаних до основного молекулярного фрагмента через (C₁-C₆)алкоксильну групу, (C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома. Типові приклади (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси включають, але цим не обмежуючись, 2-метоксіетокси і 3-метокси-2,2-диметилпропокси.

30 Використовуваний у винаході термін "гідроксі(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл" стосується, щонайменше, однієї обумовленої у винаході гідроксі(C₁-C₆)алкоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Коли є декілька гідроксі(C₁-C₆)алкоксильних груп, гідроксі(C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути приєднані до того самого або до іншого вуглецевого атома, і гідроксі(C₁-C₆)алкоксильні групи можуть бути однаковими або такими, які відрізняються одна від одної. Типові приклади гідроксі(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, (3-гідрокси-2,2-диметилпропокси)метил і 2-(гідроксиметокси)проп-2-іл.

40 Використовуваний у винаході термін "(C₃-C₇)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл" стосується обумовленої у винаході (C₃-C₇)циклоалкільної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Типові приклади (C₃-C₇)циклоалкіл(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, циклогексилметил і 2-циклопентилетил.

Використовуваний у винаході термін "ціано" стосується -CN групи.

45 Використовуваний у винаході термін "карбокси(C₁-C₆)алкіл" стосується обумовленої у винаході карбоксильної групи, приєднаної до основного молекулярного фрагмента через обумовлену у винаході (C₁-C₆)алкільну групу. Типові приклади карбокси(C₁-C₆)алкілу включають, але цим не обмежуючись, карбоксиметил, 1-карбоксіетил і 2-карбоксіетил.

50 Використовуваний у винаході термін "(C₁-C₅)алкіл" стосується лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що має 1, 2, 3, 4 або 5 вуглецевих атомів. Типові приклади (C₁-C₅)алкілу включають, але цим не обмежуючись, метил, етил, пропіл, ізопропіл, пентил і неопентил.

55 Фармацевтично прийнятні солі, наприклад, солі металів і солі приєднання кислот, як органічних кислот, так і неорганічних кислот, добре відомі у фармацевтиці. Типові приклади фармацевтично прийнятних солей металів включають, але цим не обмежуючись, солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію і цинку. Типові приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот включають, але цим не обмежуючись, хлориди, броміди, сульфати, нітрати, фосфати, сульфонати, метансульфонати, форміати, тартрати, малеати, цитрати, бензоати, саліцилати й аскорбати.

60 Фармацевтично прийнятні ефіри гідроксильних груп можуть бути отримані відомими методами, використовуючи фармацевтично прийнятні карбонові кислоти, що звичайно

застосовують у фармацевтиці. Типові приклади фармацевтично прийнятних ефірів гідроксильних груп включають, але цим не обмежуючись, ефіри, утворені з масляною кислотою і пентановою кислотою.

Фармацевтично прийнятні ефіри карбоксильних груп можуть бути отримані відомими методами, використовуючи фармацевтично прийнятні спирти, що звичайно застосовують у фармацевтиці. Типові приклади фармацевтично прийнятних ефірів карбоксильних груп включають, але цим не обмежуючись, ефіри, утворені з пропан-1-олом, бутан-1-олом і 2-метилпропан-1-олом.

Винахід включає у свій об'єм усі можливі геометричні ізомери, наприклад, Z і E ізомери (цис- і транс- ізомери), сполук, також як усі можливі оптичні ізомери, наприклад, діастереомери і енантіомери, сполук. Крім того, винахід включає у свій об'єм як індивідуальні ізомери, так і їхні будь-які суміші, наприклад, рацемічні суміші. Індивідуальні ізомери можуть бути отримані, використовуючи відповідні ізомерні форми вихідної речовини, або вони можуть бути розділені після одержання кінцевої сполуки за допомогою відповідних традиційних методів поділу. Для виділення оптичних ізомерів, наприклад, енантіомерів, з їхньої суміші можуть бути використані традиційні методи поділу, наприклад, фракційна кристалізація.

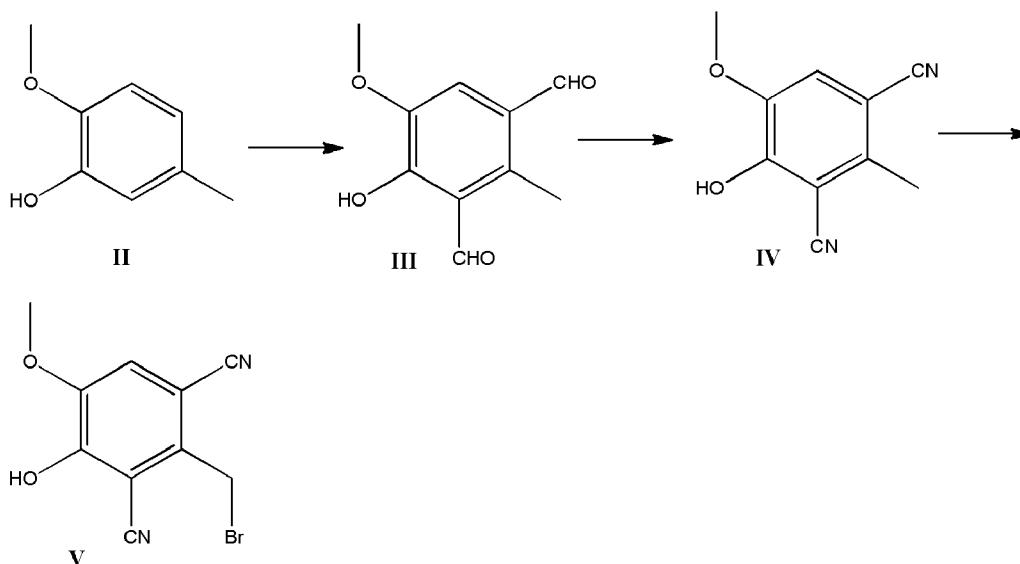
Винахід включає у свій об'єм усі можливі таутомери сполук або їхні рівноважні суміші. У таутомерах водень мігрує від одного атома сполуки до іншого атома сполуки. Типові приклади таутомерів включають, але цим не обмежуючись, кето/енол і нітрито/оксим.

Сполуки формули I можуть бути отримані за допомогою різних синтетичних підходів, що аналогічні методам або відповідають відомим у літературі методам, використовуючи придатні вихідні речовини.

Незважаючи на те, що відомо багато загальних методів утворення ціаногрупи, більшість з них не можна прямо використовувати в галузі хімічних перетворень катехолу. Наприклад, реакція Зандмейєра приводить до утворення як проміжної сполуки винятково реакційно-здатного катехоламіну, що створює серйозні препаративні проблеми.

Деякі методи, застосовувані для одержання сполук формули I, описані нижче. Диціанове угруповання може бути ефективно утворене, використовуючи прості вихідні реагенти, в основному, двома способами, або синтезом двох формільних груп одночасно, або формуванням другої формільної групи на похідному бензальдегіду. В обох випадках, формільні групи потім перетворюють з високим виходом у ціаногрупи. Наступні перетворення дозволяють одержати корисну проміжну сполуку, з якої може бути отримана множина кінцевих продуктів.

Схема 1. Виходячи з 2-метокси-5-метилфенолу



35

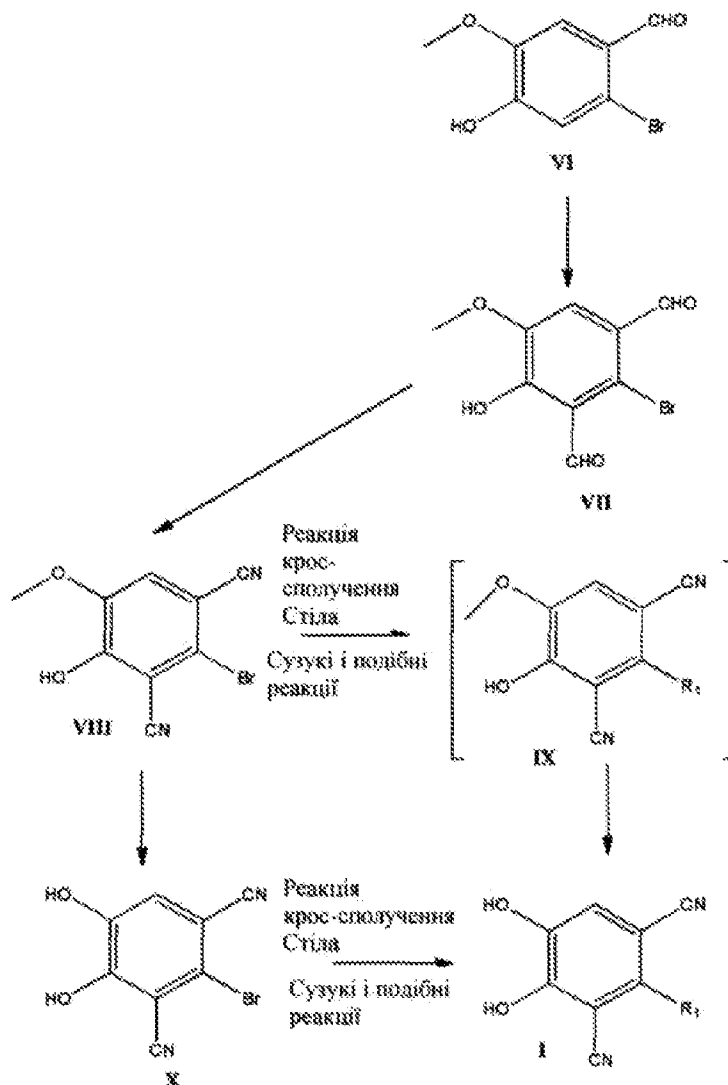
На схемі 1, 2-метокси-5-метилфенол піддають формілуванню за допомогою гексаметилентетраміну в придатному розчиннику, наприклад, оцтовій кислоті. 4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталевий альдегід перетворюють у 4-гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрil за допомогою гідрохлориду гідроксиламіну у відповідному розчиннику, наприклад, мурашиній кислоті. 4-гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрil бромують за допомогою N-бромсукциніміду у відповідному розчиннику, наприклад, дихлорметані, з

40

одержанням 2-(бромметил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу. Атом бром у потім перетворюють у необхідну функціональну групу, і одержують необхідний продукт шляхом проведення деметилування за допомогою кислоти Льюїса у відповідному розчиннику, наприклад, за допомогою хлориду алюмінію в ацетонітрилі або за допомогою триброміду бору в дихлорметані.

5

Схема 2. Виходячи з 2-бром-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду



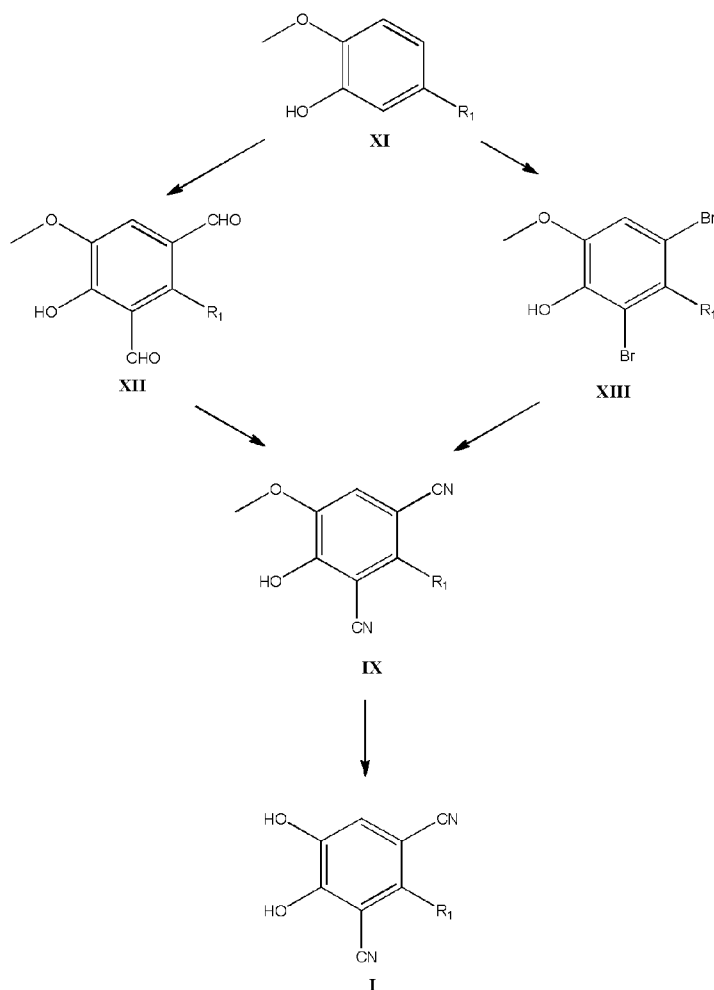
10

На схемі 2 R_1 визначений вище. 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід піддають формілуванню за допомогою гексаметилентетраміну у відповідному розчиннику, наприклад оцтовій кислоті. 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід перетворюють у 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил за допомогою гідрохлориду гідроксиламіну у відповідному розчиннику, наприклад, мурашиній кислоті. Атом бром заміщають на замісник R_1 , наприклад, реакцій крос-сполучення Сузукі. 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил піддають взаємодії з придатним похідним боронової кислоти у відповідному розчиннику, наприклад, суміші 1,4-діоксан/вода. Отриману проміжну сполуку IX потім деметилують. Як варіант, деметилування проводять перед заміщенням атома бром на замісник R_1 . Деметилування проводять за допомогою кислоти Льюїса у відповідному розчиннику, наприклад, за допомогою хлориду алюмінію в ацетонітрилі або за допомогою триброміду бору в дихлорметані. Проміжну сполуку IX немає необхідності виділяти з реакційної суміші. Інший варіант для конверсії 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід у продукт I зображений на схемі 5.

15

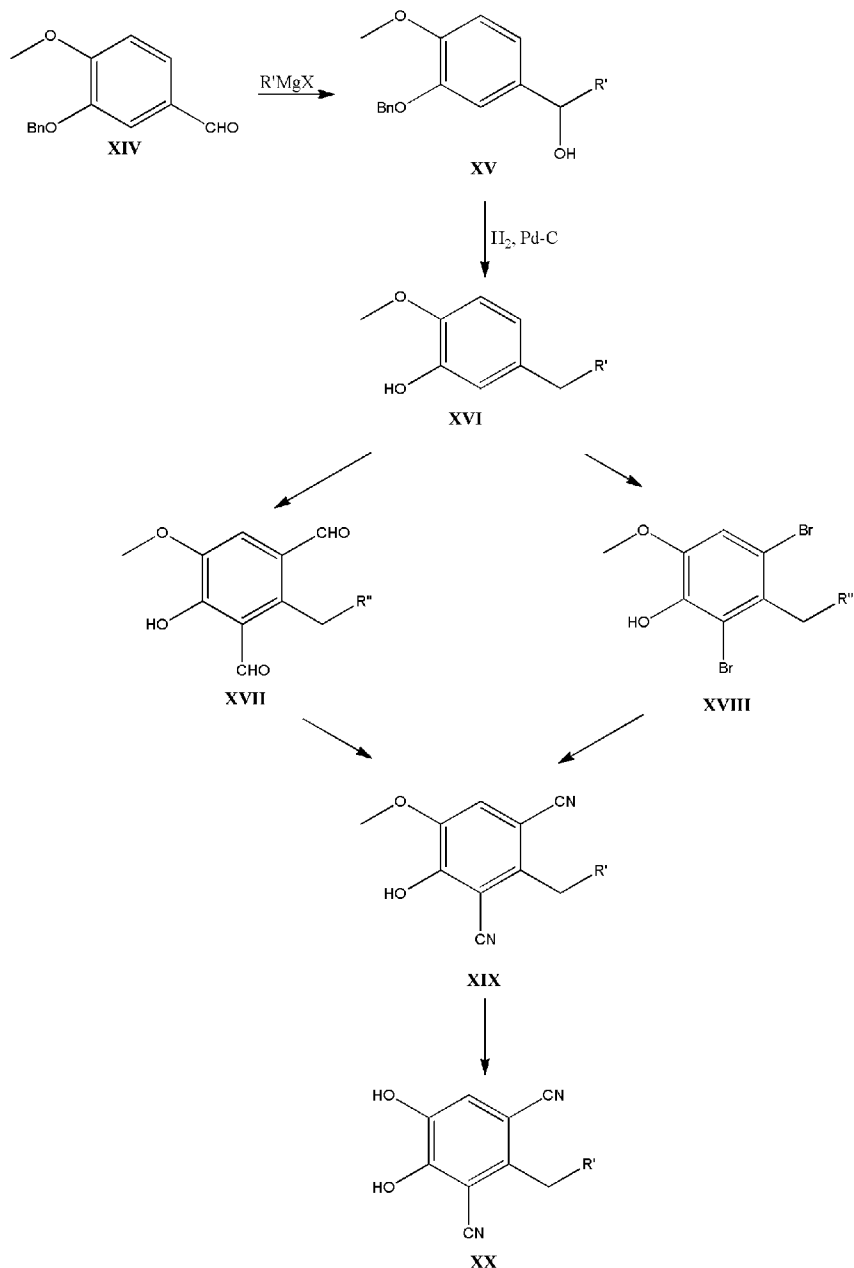
20

Схема 3. Виходячи із 5-заміщеного 2-метоксифенолу



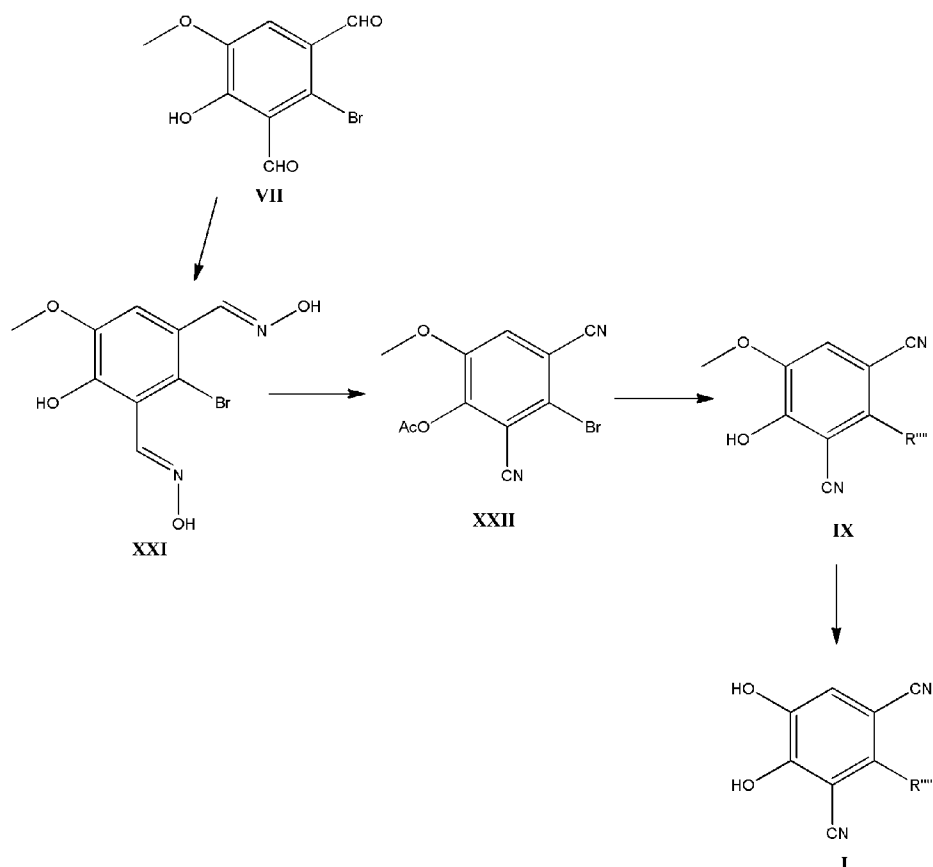
На схемі 3 R_1 визначений вище. Сполуку XI диформілюють, наприклад, за допомогою
 5 гексаметилентетраміну у відповідному розчиннику, такому, як оцтова кислота або
 трифтороцтова кислота, або дибромують, наприклад, за допомогою бром у відповідному
 розчиннику, такому, як суміш дихлорметану й оцтової кислоти. Диціанове похідне IX одержують
 шляхом реакції диформільного похідного XII з гідроксиламіну гідрохлоридом у відповідному
 розчиннику, такому, як мурашина кислота, або шляхом реакції дибромного похідного XIII з
 10 ціанідом міді(I) у відповідному розчиннику, такому, як N,N-диметилформамід. Диціанове похідне
 IX деметилують за допомогою кислоти Льюїса у відповідному розчиннику, наприклад, за
 допомогою хлориду алюмінію в ацетонітрилі, або за допомогою триброміду бору в
 дихлорметані.

Схема 4. Виходячи з 3-бензилокси-4-метоксибензальдегіду



На схемі 4 Вп являє собою бензил, R'' являє собою, наприклад, (C_1-C_5) алкіл або арил, R''' являє собою, наприклад, (C_1-C_5) алкіл, R'''' являє собою, наприклад, арил, і X являє собою галоген. 3-Бензилокси-4-метоксибензальдегід перетворюють у спирт XV, використовуючи придатний реактив Грин'яра. Сполуку XVI одержують шляхом гідратування спирту XV. Коли R'' являє собою, наприклад, (C_1-C_5) алкіл, сполука XVI може бути диформільована, наприклад, за допомогою гексаметилентетраміну у відповідному розчиннику, такому, як оцтова кислота або трифтороцтова кислота. Коли R' являє собою, наприклад, арил, сполука XVI може бути дибромована, наприклад, за допомогою бромів, у відповідному розчиннику, такому, як суміш дихлорметану й оцтової кислоти. Диціанове похідне XIX одержують шляхом реакції диформільного похідного XVII з гідрохлоридом гідроксиламіну у відповідному розчиннику, такому, як мурашина кислота, або шляхом реакції дибромованого похідного XVIII з ціанідом міді(I) у відповідному розчиннику, такому, як N,N-диметилформамід. Диціанове похідне XIX деметилують за допомогою кислоти Льюїса у відповідному розчиннику, наприклад, за допомогою хлориду алюмінію в ацетонітрилі або за допомогою триброміду бору в дихлорметані.

Схема 5. Перетворення 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевого альдегіду



На схемі 5 Ас являє собою ацетил, і R''' являє собою, наприклад, арил-S- або гетероарил-S-. 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізопталевий альдегід, що може бути отриманий, як показано на схемі 2, перетворюють у (1E,1'E)-2-бром-6-гідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксibenзальдегіду оксим за допомогою гідрохлориду гідроксиламіну у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Обробка (1E,1'E)-2-бром-6-гідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксibenзальдегіду оксиму за допомогою оцтового ангідриду дає 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетат. Диціанове похідне IX одержують шляхом реакції 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетату з придатним тіолом у відповідному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді. Диціанове похідне IX деметилують за допомогою кислоти Льюїса у відповідному розчиннику, наприклад, за допомогою хлориду алюмінію в ацетонітрилі або за допомогою триброміду бору в дихлорметані.

Для фахівця в цій галузі техніки є очевидним, що будь-яка вихідна речовина або проміжна сполука в описаних вище реакціях, за необхідності, можуть бути захищені добре відомим в хімії методом. Наприклад, етилванілін може бути використаний замість ваніліну. З будь-якої захищеної функціональності потім захист може бути знятий відомим у хімії методом.

Можуть бути використані поетапні синтези. Наприклад, цільова диціанова сполука може бути отримана з придатної вихідної сполуки в наступній послідовності: 1) монобромування, 2) моноформілування, 3) перетворення CHO у CN, і 4) перетворення Br у CN. Порядок усіх цих окремих стадій бромінування, формілування, перетворення CHO у CN і перетворення Br у CN може бути необов'язково змінений. Наприклад, можна почати з формілування. Аналогічним чином, якщо потрібно, перетворення Br у CN може бути проведене перед перетворенням CHO у CN.

Передбачається, що описані вище методи синтезу ілюструють одержання сполук формули I, і це одержання ні в якій мірі не обмежується цими методами синтезу, тобто, існують також інші можливі методи синтезу, що відомі звичайному фахівцю в галузі органічного синтезу. Наприклад, формілування може здійснюватися також через літування ароматичного метоксигалогеніду, наприклад, ароматичного метоксидиброміду, або ароматичного метоксидигалогеніду, наприклад, ароматичного метоксидиброміду, окислювання метильної групи або відновлення карбоксильної групи. Ароматична формільна група може бути перетворена в гідроксильну групу за допомогою реакції Декіна.

Сполуки формули I можуть бути перетворені, якщо потрібно, у їх фармацевтично прийнятну сіль або ефірну форму, використовуючи добре відомі в хімії методи.

Далі даний винахід буде більш докладно роз'яснений за допомогою наступних прикладів. Приклади наводяться тільки для ілюстрації, і вони не обмежують об'єм винаходу, що визначається пунктами формули винаходу.

Якщо не зазначено, то усі вихідні речовини купувалися у фірм-виробників і використовувалися без додаткового очищення. Скорочені найменування мають значення, зазначені нижче.

AcOH	оцтова кислота
AIBN	2,2'-азобісизобутиронітрил
DBU	1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMAp	4-диметиламінопіридин
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
DPEPhos	(оксибіс(2,1-фенілен))біс(дифенілфосфін)
EtOAc	етилацетат
mCPBA	m-хлорпероксибензойна кислота
NBS	N-бромсукцинімід
Pd(dppf)Cl ₂	(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію дихлорид
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран

Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука A1: 4-Гідрокси-5-метокси-2-метил-ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталевий альдегід

2-Метокси-5-метилфенол (11,0 г) і гексаметиленetetрамін (23,8 г) у AcOH (280 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Додавали концентровану HCl (20 мл), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Об'єм розчинника зменшували до 40-50 мл. Суміш охолоджували протягом 1 години на крижаній бані. Осад відфільтровували і промивали етанолом. Додавали до фільтрату воду, і суміш екстрагували три рази за допомогою DCM. Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і випаровували досуха. Залишок розтирали з етанолом і охолоджували на крижаній бані. Тверду речовину відфільтровували і промивали етанолом. До твердої речовини додавали концентровану HCl (45 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, фільтрували і промивали етанолом (5 мл). Вихід - 2,9 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 12,02 (с, 1H) 10,48 (с, 1H) 10,28 (с, 1H) 7,56 (с, 1H) 2,79 (с, 3H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталевий альдегід (5,2 г), гідрохлорид гідроксиламіну (5,58 г) і безводний ацетат натрію (8,79 г) у мурашиній кислоті (30 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, і осад відфільтровували і промивали водою. Вихід - 4,6 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,47 (шир. с, 1H) 7,55 (с, 1H) 3,88 (с, 3H).

Проміжна сполука A2: 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксі-ізофталонітрил

2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід

2-Бром-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід (0,75 г) і гексаметиленetetрамін (0,91 г) у AcOH (30 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. AcOH випаровували і додавали 4M HCl (30 мл). Суміш спочатку кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Твердий продукт фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід - 0,38 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,37 (с, 1H) 10,24 (с, 1H) 7,50 (с, 1H) 3,90 (с, 3H).

2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід (11,6 г) і гідрохлорид гідроксиламіну (9,3 г) розчиняли в гарячій мурашиній кислоті (155 мл). Розчин нагрівали до температури кипіння і потім додавали безводний ацетат натрію (22,0 г). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. До гарячої реакційної суміші додавали по краплях оцтовий ангідрид (18,2 г) і

кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі і потім перемішували на крижаній бані. Тверду речовину фільтрували, промивали крижаною водою (20 мл) і сушили. Вихід - 10,6 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 12,10 (шир. с, 1H) 7,75 (с, 1H) 3,91 (с, 3H).

5 Проміжна сполука A3: 2-Бром-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Одержання 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу описане вище. Висушений на молекулярному ситі ацетонітрил (75 мл) охолоджували на крижаній бані. У розчинник повільно додавали хлорид алюмінію (3,16 г) так, щоб температура підтримувалася нижче 30 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали йодид натрію (2,4 г), і розчин перемішували протягом 15 хвилин. Додавали 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (2,0 г), і реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 5 годин, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Для охолодження реакційної суміші послідовно додавали 4 М HCl (20 мл) і розчин сульфату натрію (1,3 г) у воді (40 мл). Суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc (50 мл), і об'єднані органічні фази промивали 2 М HCl (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Промиту органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Вихід - 1,89 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,15 (шир. с, 2H) 7,32 (с, 2H).

Проміжна сполука A4: 4-Бром-3,5-диціано-1,2-фенілену діацетат

Одержання 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу описане вище. 2-Бром-4,5-дигідроксіізофталонітрил (1,80 г), оцтовий ангідрид (10 мл) і сірчану кислоту (20 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали повільно в крижану воду (50 мл), перемішуючи одночасно водну суміш. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом (30 °С). Вихід - 2,19 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,79 (с, 1H) 2,43 (с, 3H) 2,34 (с, 3H).

25 Проміжна сполука A5: 2-Бром-4,5-діізопропокси-ізофталонітрил

Одержання 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу описане вище. До підігрітої суміші 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (10,0 г) і карбонату калію (23,1 г) у DMF (160 мл) додавали по краплях 2-йодпропан (16,7 мл) протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали при 85 °С протягом 6 годин, після чого її виливали в холодну воду і доводили величину pH до 12. Осад фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 9,3 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,00 (с, 1H) 4,85 (м, 1H) 4,82 (м, 1H) 1,32 (с, 6H) 1,30 (с, 6H).

Проміжна сполука A6: 3-Бром-2,4-диціано-6-метокси-фенілацетат

(1E,1'E)-2-Бром-6-гідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксибензальдегіду оксим

Одержання 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталового альдегіду описано вище. 2-Бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід (15,9 г) і гідрохлорид гідроксиламіну (17,0 г) розчиняли в THF (500 мл). Додавали піридин (19,9 мл). Розчин нагрівали при 90 °С протягом 3 годин. Після концентрування до половини вихідного об'єму додавали лід і 4М розчин HCl (40 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Тверду речовину фільтрували, промивали 1М HCl і крижаною водою і сушили. Вихід - 17,4 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 12,10 (шир. с, 1H) 7,75 (с, 1H) 3,91 (с, 3H).

3-Бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетат

(1E,1'E)-2-Бром-6-гідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксибензальдегіду оксим (15,0 г) розчиняли в оцтовому ангідриді (96 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Додавали толуол і воду, і розчинники випаровували. Після перемішування з крижаною водою протягом 30 хвилин тверду речовину фільтрували, промивали крижаною водою і сушили. Вихід - 11,0 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,19 (с, 1H) 3,92 (с, 3H) 2,44 (с, 3H).

Проміжна сполука A7: 3-Бром-2,4-диціано-6-метокси-фенілтрет-бутилкарбонат

Одержання 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу описане вище. До перемішуваного розчину 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (5,57 г) в ацетонітрилі (200 мл) додавали однією порцією DMAP (1,3 г) і ди-трет-бутилдикарбонат (33,6 г). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин суміш охолоджували на крижаній бані, фільтрували і випаровували досуха. Додавали EtOAc, і суміш фільтрували через силікагель. Фільтрат випаровували досуха. Вихід - 4,79 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,98 (с, 1H) 3,88 (с, 3H) 1,42 (с, 9H).

Проміжна сполука A8: 5-(Бензилокси)-2-бром-4-гідроксіізофталонітрил

Одержання 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу описане вище. 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрил (450 мг) розчиняли в DMF (7 мл). Додавали карбонат цезію (1,84 г) і бензилхлорид (0,46 мл) і перемішували при 70 °С протягом 1,5 години. Реакцію зупиняли

крижаною водою, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Осаджену тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 520 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,31-7,40 (м, 5H) 6,78 (с, 1H) 4,94 (с, 2H).

Одержання сполук винаходу

5 Приклад 1: 2-Бром-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Одержання названої сполуки описано вище.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,15 (шир. с, 2H) 7,32 (с, 2H).

Приклад 2: 4,5-Дигідрокси-2-(фенілетиніл)ізофталонітрил

10 2,6-Ди-трет-бутил-4-метилфенол (13,6 мг) і тетракис(трифенілфосфін)паладій (28,6 мг) додавали до розчину 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) у сухому толуолі (18 мл). До реакційної суміші додавали розчин фенілетинілтри-н-бутилолова (315 мг) у сухому толуолі (2 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували досуха. До отриманого продукту додавали THF (30 мл) і 1M NaOH (40 мл), і розчин перемішували протягом 1 години. Розчин промивали три рази толуолом (10 мл). Водну фазу підкисляли 4M HCl при охолодженні. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили при 40 °C під вакуумом. Вихід - 45 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,54-7,60 (м, 2H) 7,47-7,53 (м, 3H) 7,35 (с, 1H).

Приклад 3: 4,5-Дигідрокси-2-(проп-1-ніл)ізофталонітрил

20 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи трибутилпропілстанан (254 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 78 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,40 (шир. с, 2H) 7,25 (с, 1H) 2,18 (с, 3H).

Приклад 4: 4,5-Дигідрокси-2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)ізофталонітрил

25 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 1-метил-2-(трибутилстаніл)-1H-пірол (716 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 280 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,39 (шир. с, 2H) 7,33 (с, 1H) 6,94-6,97 (м, 1H) 6,20 (м, J=3,50, 1,80 Гц, 1H) 6,12 (м, J=3,50, 2,80 Гц, 1H) 3,47 (с, 3H).

30 Приклад 5: 4,5-Дигідрокси-2-(тіофен-2-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 2-(трибутилстаніл)тіофен (462 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 60 мг.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,41 (шир. с, 2H) 7,80 (дд, J=5,0, 1,3 Гц, 1H) 7,31-7,36 (м, 2H) 7,22 (дд, J=3,8 Гц, 1H).

Приклад 6: 2-(Фуран-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 2-(трибутилстаніл)фуран (442 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 100 мг.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,43 (шир. с, 2H) 7,94 (шир. с, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,88-7,08 (м, 1H) 6,72 (шир. с, 1H).

Приклад 7: 3",4",5'-Трифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

45 До розчину 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) в ацетонітрилі (3 мл), воді (4 мл) і етанолі (3 мл) у флаконі додавали 3,4,5-трифторфенілборонову кислоту (354 мг), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (61 мг) і карбонат натрію (492 мг). Реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню протягом 60 хвилин при 130 °C. Суміш фільтрували через фільтр фірми Pall, підлугували 2M NaOH (50 мл), промивали толуолом (50 мл). Водну фазу потім підкисляли 4M HCl при охолодженні. Продукт фільтрували, промивали водою і перекристалізовували із суміші вода/етанол 10/2. Вихід - 140 мг.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,38 (шир. с, 2H) 7,58-7,69 (м, 2H) 7,36 (с, 1H).

Приклад 8: 4,5-Дигідрокси-2-(нафталін-1-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і нафталін-1-боронової кислоти (149 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Вихід - 126 мг.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,47 (шир. с, 2H) 8,08 (дд, J=1,00 Гц, 2H) 7,56-7,67 (м, 2H) 7,49-7,56 (м, 2H) 7,43 (с, 1H) 7,37 (д, J=1,00 Гц, 1H).

Приклад 9: 4'-трет-бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

60 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 4-трет-бутилфенілборонової кислоти (248 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °C. Вихід - 115 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,67 (шир. с, 1H) 11,06 (шир. с, 1H) 7,52-7,59 (м, 2H) 7,39-7,43 (м, 2H) 7,34 (с, 1H) 1,34 (с, 9H).

Приклад 10: 3,4-Дигідрокси-4'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (1 г) і 4-(гідроксиметил)бензолборонової кислоти (564 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 639 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,34 (шир. с, 1H) 7,44 (м, J=8,10, 8,10, 8,10 Гц, 4H) 7,34 (с, 1H) 5,33 (шир. с, 1H) 4,59 (с, 2H).

Приклад 11: 4,5-Дигідрокси-2-(нафталін-2-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і нафталін-2-боронової кислоти (138 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Вихід - 160 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,77 (шир. с, 1H) 11,06 (шир. с, 1H) 7,98-8,11 (м, 4H) 7,56-7,67 (м, 3H) 7,40 (с, 1H).

15 Приклад 12: 3,4-Дигідрокси-4'-(ізопропілтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-ізопропілтіофенілборонової кислоти (158 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 135 мг.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,72 (шир. с, 1H) 11,08 (шир. с, 1H) 7,45-7,49 (м, 2H) 7,40-7,44 (м, 2H) 7,35 (с, 1H) 3,64 (м, J=13,30, 6,70, 6,70 Гц, 1H) 1,30 (д, J=6,78 Гц, 6H).

Приклад 13: 3,4-Дигідрокси-4'-(метилтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-(метилтіо)фенілборонової кислоти (135 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Вихід - 151 мг.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,32-12,19 (м, 1H) 10,74-11,28 (м, 1H) 7,36-7,44 (м, 4H) 7,34 (с, 1H) 2,54 (с, 3H).

Приклад 14: 3,4-Дигідрокси-4'-ізопропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

30 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (600 мг) і 4-ізопропоксифенілборонової кислоти (334 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 365 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,25 (шир. с, 1H) 7,25-7,44 (м, 3H) 7,03 (д, J=8,03 Гц, 2H) 4,65-4,76 (м, 1H) 1,31 (д, J=5,77 Гц, 6H).

Приклад 15: 4'-(Етилтіо)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

35 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-(етилтіо)бензолборонової кислоти (146 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Вихід - 143 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,76 (шир. с, 1H) 11,05 (шир. с, 1H) 7,41 (с, 4H) 7,34 (с, 1H) 3,07 (м, J=7,30, 7,30, 7,30 Гц, 2H) 1,29 (т, J=7,28 Гц, 3H).

Приклад 16: 3,4-Дигідрокси-4'-ізопропокси-3",5'-диметил-біфеніл-2,6-дикарбонітрил

40 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 3,5-диметил-4-ізопропоксифенілборонової кислоти (167 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Вихід - 109 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,63 (шир. с, 1H) 10,98 (шир. с, 1H) 7,31 (с, 1H) 7,11 (с, 2H) 4,22-4,30 (м, 1H) 2,26 (с, 6H) 1,26 (д, J=6,27 Гц, 6H).

45 Приклад 17: 4'-Бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-н-бутилбензолборонової кислоти (143 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 88 мг.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,28 (шир. с, 2H) 7,29-7,41 (м, 5H) 2,66 (т, J=7,65 Гц, 2H) 1,61 (м, J=7,70, 7,70 Гц, 2H) 1,29-1,40 (м, 2H) 0,92 (т, J=7,40 Гц, 3H).

Приклад 18: 3,4-Дигідрокси-2",4",5'-триметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 2,4,5-триметилфенілборонової кислоти (132 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 122 мг.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,37 (шир. с, 2H) 7,33 (с, 1H) 7,13 (с, 1H) 6,96 (с, 1H) 2,25 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,00 (с, 3H).

Приклад 19: 3,4-Дигідрокси-2",5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

60 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 2,5-диметилбензолборонової кислоти (121 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 102 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,37-12,37 (м, 2H) 7,35 (с, 1H) 7,23-7,27 (м, 1H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,00-7,04 (м, 1H) 2,31 (с, 3H) 2,03 (с, 3H).

Приклад 20: 2-Циклогексеніл-4,5-дигідроксізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і циклогексен-1-ілборонової кислоти (94 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 112 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,57-11,63 (м, 2H) 7,21 (с, 1H) 5,78 (шир. с, 1H) 2,22 (шир. с, 2H) 2,15 (шир. с, 2H) 1,72 (м, J=4,30 Гц, 2H) 1,63 (м, J=4,50 Гц, 2H).

Приклад 21: 3'-Етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (250 мг) і 3-етилфенілборонової кислоти (116 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 204 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,86-11,94 (м, 2H) 7,42 (с, 1H) 7,29-7,37 (м, 3H) 7,28 (с, 1H) 2,68 (д, J=7,53 Гц, 2H) 1,22 (т, J=7,65 Гц, 3H).

Приклад 22: 3,4-Дигідроксибіфеніл-2,4'',6-трикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-ціанофенілборонової кислоти (109 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 127 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,49 (шир. с, 2H) 8,00-8,04 (м, 2H) 7,69-7,74 (м, 2H) 7,39 (с, 1H).

Приклад 23: 3,4-Дигідрокси-4'-(ізопропілсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-(ізопропілсульфонілфеніл)боронової кислоти (169 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 148 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,83-12,08 (м, 2H) 7,95-8,07 (м, 2H) 7,75-7,83 (м, 2H) 7,39 (с, 1H) 3,48-3,60 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,78 Гц, 6H).

Приклад 24: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідрокси-N,N-диметил-біфеніл-4-сульфонамід

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і N,N-диметил-4-боронобензол-сульфонамиду (170 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 159 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,51 (шир. с, 2H) 7,88-7,93 (м, 2H) 7,75-7,80 (м, 2H) 7,40 (с, 1H) 2,67 (с, 6H).

Приклад 25: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(пент-1-ніл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 1-пентенілборонової кислоти (85 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 150 °С. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,18 (шир. с, 2H) 7,25 (с, 1H) 6,44-6,50 (м, 2H) 2,21-2,28 (м, 2H) 1,49 (м, 2H) 0,95 (т, J=7,40 Гц, 3H).

Приклад 26: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбонова кислота

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 3-карбоксифенілборонової кислоти (308 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 388 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 13,20 (шир. с, 1H) 11,47 (шир. с, 2H) 8,08 (д, J=7,78 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,75 (д, J=7,80 Гц, 1H) 7,67 (т, J=7,65 Гц, 1H) 7,37 (с, 1H).

Приклад 27: 3,4-Дигідрокси-4'-(1-метоксіетил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (250 мг) і 4-(1-метоксіетил)фенілборонової кислоти (139 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 130 °С. Вихід - 63 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,21 (шир. с, 2H) 7,45 (с, 4H) 7,34 (с, 1H) 3,18 (с, 3H) 1,39 (д, J=6,27 Гц, 3H).

Приклад 28: (Е)-2-(3,3-Диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3,3-диметил-1-бутенілборонової кислоти (297 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 280 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,13 (шир. с, 2H) 7,23 (с, 1H) 6,47 (д, J=16,31 Гц, 1H) 6,36 (д, J=16,31 Гц, 1H) 1,11 (с, 9H).

Приклад 29: 3,4-Дигідрокси-2'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (250 мг) і о-толілборонової кислоти (105 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 17 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,00-7,87 (м, 4H) 7,27 (с, 1H) 2,51 (с, 3H).

Приклад 30: (Е)-2-(2-Циклогексилвініл)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 2-циклогексилетенілборонової кислоти (95 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 15 хвилин при 130 °С. Вихід - 92 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,62 (шир. с, 1H) 10,92 (шир. с, 2H) 7,24 (с, 1H) 6,43 (д, J=2,26 Гц, 2H) 2,17-2,27 (м, 1H) 1,68-1,81 (м, 4H) 1,63 (д, J=11,54 Гц, 1H) 1,13-1,37 (м, 5H).

Приклад 31: (Z)-4,5-Дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (2 г) і (Z)-проп-1-енілборонової кислоти (744 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 120 °С. Вихід - 990 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,21 (шир. с, 2H) 11,19 (шир. с, 1H) 7,28 (с, 1H) 6,40-6,53 (м, 1H) 6,05-6,17 (м, 1H) 1,63 (д, J=7,03 Гц, 3H).

Приклад 32: 3-(2",6'-Диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)-пропанова кислота

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-(2-карбоксіетил)бензолборонової кислоти (144 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 33 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,89-12,43 (м, 1H) 10,78-11,86 (м, 2H) 7,38 (с, 4H) 7,33 (с, 1H) 2,91 (т, J=7,65 Гц, 2H) 2,61 (т, J=7,65 Гц, 2H).

Приклад 33: 3,4-Дигідрокси-3'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3-(гідроксиметил)бензолборонової кислоти (282 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 256 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,36 (шир. с, 2H) 7,42-7,52 (м, 2H) 7,38 (с, 1H) 7,29-7,36 (м, 2H) 5,30 (шир. с, 1H) 4,58 (с, 2H).

Приклад 34: 3,4-Дигідрокси-3'-(метоксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3-метоксіетилфенілборонової кислоти (308 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 150 °С. Вихід - 370 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,35 (шир. с, 2H) 7,48-7,54 (м, 1H) 7,42-7,48 (м, 1H) 7,35-7,42 (м, 3H) 4,49 (с, 2H) 3,31 (с, 3H).

Приклад 35: 2",6'-Диціано-3",4'-дигідрокси-N,N-дипропіл-біфеніл-4-карбоксамід

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 4-(дипропілкарбамоїл)фенілборонової кислоти (301 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 150 °С. Вихід - 150 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,38 (шир. с, 2H) 7,50-7,56 (м, 2H) 7,43-7,50 (м, 2H) 7,36 (с, 1H) 3,39 (шир. с, 2H) 3,11 (шир. с, 2H) 1,62 (шир. с, 2H) 1,49 (шир. с, 2H) 0,92 (шир. с, 3H) 0,65 (шир. с, 3H).

Приклад 36: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували із 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (1 г) і транс-пропенілборонової кислоти (372 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Продукт перекристалізовували з розчину етанол-вода. Вихід - 564 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,24 (с, 1H) 6,38-6,61 (м, 2H) 1,93 (д, J=4,02 Гц, 3H).

Приклад 37: 3,4-Дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

3-Гідрокси-4-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (0,25 г) і фенілборонової кислоти (0,15 г) у етанолі (1 мл) і воді (5 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,04 мг) і 2М карбонат натрію (1,63 мл). Перемішувану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження, отриманий осад підкисляли 2М HCl (5 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 3-гідрокси-4-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрилу. Вихід - 0,14 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,49 (с, 1H) 6,96-7,24 (м, 4H) 3,94 (с, 3H).

3,4-Дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

До сухої суміші 3-гідрокси-4-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрилу (141 мг) у DCM (5 мл) в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (2,82 мл) при 0 °С. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 3½ годин. Реакційну суміш виливали в суміш метанол (5 мл)/лід. Після випаровування розчинника додавали воду (10 мл), і суміш перемішували протягом 1 години, потім фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням названої сполуки. Вихід - 115 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,35 (шир. с, 2H) 7,84 (д, J=2,01 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8,28 Гц, 1H) 7,51 (дд, J=8,28 2,26 Гц, 1H) 7,35 (с, 1H).

Приклад 38: 3",4'-Дихлор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 3",4'-дихлор-3-гідрокси-4-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил (107 мг), отриманий з 3,4-дихлорфенілборонової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 96 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,38 (шир. с, 2H) 7,84 (д, J=2,01 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8,28 Гц, 1H) 7,55 (дд, J=8,28, 8,26 Гц, 1H) 7,35 (с, 1H).

Приклад 39: 3,4-Дигідрокси-3'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 3-гідрокси-4-метокси-3'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил (320 мг), отриманий з 3-(трифторметил)фенілборонової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 239 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,19 (шир. с, 2H) 7,87-7,92 (м, 2H) 7,75-7,85 (м, 2H) 7,36 (с, 1H).

Приклад 40: 2-(Фуран-3-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 2-(фуран-3-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (60 мг), отриманий з фуран-3-боронової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 56 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,68 (шир. с, 1H) 11,15 (шир. с, 1H) 8,00-8,12 (м, 1H) 7,82-7,91 (м, 1H) 7,33 (с, 1H) 6,75-6,84 (м, 1H).

Приклад 41: 3,4-Дигідрокси-4'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 3-гідрокси-4-метокси-4'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил (145 мг), отриманий з 4-три(фторметил)фенілборонової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 139 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,41 (шир. с, 2H) 7,92 (д, J=8,03 Гц, 2H) 7,74 (д, J=8,03 Гц, 2H) 7,38 (с, 1H).

Приклад 42: 4,5-Дигідрокси-2-(тіофен-3-іл)ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4-гідрокси-5-метокси-2-(тіофен-3-іл)ізофталонітрил (210 мг), отриманий з тіофен-3-боронової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 110 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,56 (шир. с, 1H) 11,12 (шир. с, 1H) 7,83 (дд, J=3,0, 1,2 Гц, 1H) 7,72 (дд, J=5,0 Гц, 1H) 7,33 (с, 1H) 7,30 (дд, 1H).

Приклад 43: 4,5-Дигідрокси-2-(5-метилфуран-2-іл)ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4-гідрокси-5-метокси-2-(5-метилфуран-2-іл)ізофталонітрил (150 мг), отриманий з 5-метилфуран-2-боронової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 90 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,39 (шир. с, 2H) 7,31 (с, 1H) 6,88 (д, J=3,3 Гц, 1H) 6,21-6,48 (м, 1H) 2,35 (с, 3H).

Приклад 44: 4,5-Дигідрокси-2-(5-метилтіофен-2-іл)ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4-гідрокси-5-метокси-2-(5-метилтіофен-2-іл)ізофталонітрил (250 мг), отриманий з 5-метилтіофен-2-боронової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 130 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,41 (шир. с, 2H) 7,31 (с, 1H) 7,13 (д, J=3,5 Гц, 1H) 6,88-6,95 (м, 1H) 2,52 (шир. с, 3H).

Приклад 45: 2-Бензил-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-Бензил-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (1,0 г) і бензилборонової кислоти пінаколового ефіру (0,53 мл) у 1,4-діоксані (5 мл) і воді (5 мл) додавали комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (0,260 г) і карбонат цезію (3,8 г). Перемішувану реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при 120 °С протягом 30 хвилин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження отриманий осад підкисляли 2М HCl (5 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 2-бензил-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу. Вихід - 0,77 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,49 (с, 1H) 6,96-7,24 (м, 4H) 3,94 (с, 3H).

2-Бензил-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-Бензил-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (1,5 г) деметилували, використовуючи трибромід бору, як описано в Прикладі 37, з одержанням названої сполуки. Вихід - 0,77 г.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) м. ч. 10,8-11,6 (шир., 2H) 7,29 (с, 1H) 7,15-7,35 (м, 5H) 4,16 (с, 2H).

Приклад 46: 2-(Бензофуран-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 2-(бензофуран-2-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (320 мг), одержаний із 2-бензофуранборонової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 200 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,60 (шир. с, 2H) 7,80 (д, J=7, 8 Гц, 1H) 7,68 (д, J=8, 3 Гц, 1H) 7,40-7,48 (м, 3H) 7,32-7,39 (м, 1H).

Приклад 47: 2-(5-Хлортіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 2-(5-хлортіофен-2-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (27 мг), одержаний із 5-хлортіофен-2-боронової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 20 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,35 (шир. с, 2H) 7,34 (с, 1H) 7,27 (д, J=3,9 Гц, 1H) 7,24 (д, 1H).

Приклад 48: 2-(Бензо[b]тіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 2-(бензо[b]тіофен-2-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (70 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і тіанафтен-2-боронової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 50 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,43-12,58 (м, 2H) 8,04-8,11 (м, 1H) 7,94-8,01 (м, 1H) 7,67 (с, 1H) 7,44-7,51 (м, 2H) 7,39 (с, 1H).

Приклад 49: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-стирилізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, (Е)-4-гідрокси-5-метокси-2-стирилізофталонітрил (100 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і транс-2-феніл-вінілборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 79 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,61 (д, J=7,28 Гц, 2H) 7,41-7,48 (м, 2H) 7,21-7,41 (м, 4H).

Приклад 50: 4'-Етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4'-етил-3-гідрокси-4-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил (150 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4-етилбензолборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,33-7,41 (м, 5H) 2,70 (м, J=7,50, 7,50, 7,50 Гц, 2H) 1,25 (т, J=7,53 Гц, 3H).

Приклад 51: 3,4-Дигідрокси-3'',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 3-гідрокси-4-метокси-3'',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил (115 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 3,5-диметилбензолборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 70 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,32 (с, 1H) 7,14 (с, 1H) 7,04 (с, 2H) 2,33 (с, 6H).

Приклад 52: 4,5-Дигідрокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (0,5 г) у THF (8 мл) додавали фенілдисульфід (0,26 г) і комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (0,13 г). Перемішувану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження отриманий осад підкисляли 2М HCl (5 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 4-гідрокси-5-метокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрилу. Вихід - 0,45 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,29 (с, 1H) 7,01-7,18 (м, 4H) 3,68 (с, 2H).

4,5-Дигідрокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил (400 мг) деметилювали, використовуючи трибромід бору, як описано в Прикладі 37, з одержанням названої сполуки. Вихід - 164 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,25-7,40 (м, 6H).

Приклад 53: 4,5-Дигідрокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрил (400 мг), що одержували, як описано в Прикладі 52, за винятком того, що п-толідисульфід використовували замість фенілдисульфиду, деметилювали, використовуючи трибромід бору, як описано в Прикладі 37, з одержанням названої сполуки. Вихід - 65 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,45 (шир. с, 2H) 7,36 (с, 1H) 7,17 (д, J=8,28 Гц, 2H) 7,12 (д, J=8,28 Гц, 2H) 2,27 (с, 3H).

Приклад 54: 4,5-Дигідрокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (1,00 г) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану (1,38 г) у етанолі (2,5 мл) і воді (22 мл) додавали комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (0,26 г) і гідрокарбонат натрію (1,32 г). Перемішувану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження отриманий осад підкисляли 2М HCl (10 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрилу. Вихід - 0,53 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,66 (с, 1H) 6,96-7,24 (м, 4H) 4,13 (с, 2H) 3,90 (с, 3H) 2,26 (с, 3H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил (1,00 г) в ацетонітрилі (15 мл) повільно додавали до розчину хлориду алюмінію (0,95 г) і йодиду натрію (1,07 г) в ацетонітрилі (15 мл) 0 °С. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 годин. Додавали метанол (50 мл), і розчин випаровували досуха. Додавали 2М NaOH (10 мл) і толуол (20 мл), і суміш перемішували протягом 1 години. Водну фазу промивали два рази толуолом (10 мл) і підкисляли концентрованою HCl при 0 °С. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням названої сполуки. Вихід - 0,90 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,29 (с, 1H) 6,92-7,21 (м, 4H) 4,10 (с, 2H) 2,25 (с, 3H).

Приклад 55: 2-(4-Фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Фторбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

2-(4-Фторбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил одержували із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (1,00 г) і 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,30 г) замість 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану, використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54. Вихід - 0,53 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,68 (с, 1H) 7,04-7,29 (м, 4H) 4,18 (с, 2H) 3,90 (с, 3H).

2-(4-Фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Фторбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (200 мг) перетворювали в названу сполуку, використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54. Вихід - 96 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,29 (с, 1H) 7,12-7,23 (м, 4H) 4,14 (с, 2H).

Приклад 56: 4,5-Дигідрокси-2-(4-гідроксибензил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-метоксибензил)ізофталонітрил (250 мг), одержаний із 4-метоксибензилборонової кислоти пінаколового ефіру і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (1,00 г), деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 96 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,37 (с, 1H) 6,96 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 6,69 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 4,01 (с, 2H).

Приклад 57: 4,5-Дигідрокси-2-(2-метоксибензил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(2-метоксибензил)ізофталонітрил (116 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(2-метоксибензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 17,6 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,28 (с, 1H) 7,23 (т, $J=7,28$ Гц, 1H) 6,99 (д, $J=8,28$ Гц, 1H) 6,84 (т, $J=7,40$ Гц, 1H) 6,70 (д, $J=7,28$ Гц, 1H) 4,07 (с, 2H) 3,81 (с, 3H).

Приклад 58: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметокси)бензил)-ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметокси)бензил)ізофталонітрил (260 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4-(трифторметокси)бензилборонової кислоти пінаколового ефіру, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 130 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,25-7,36 (м, 5H) 4,18 (с, 2H).

Приклад 59: 2-(3-Фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 175 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,36 (с, 1H) 7,11 (т, $J=8,78$ Гц, 1H) 7,01 (дд, $J=1,00$ Гц, 1H) 6,91 (шир. д, $J=1,00$ Гц, 1H) 4,09 (с, 2H) 3,80 (с, 3H).

Приклад 60: 2-(2-Фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(2-фторбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (200 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(2-

фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 86 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,27-7,34 (м, 2H) 7,16-7,24 (м, 1H) 7,13 (т, J=7,53 Гц, 1H) 6,95 (т, J=7,53 Гц, 1H) 4,17 (с, 2H).

5 Приклад 61: 4,5-Дигідрокси-2-(2-метилбензил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(2-метилбензил)ізофталонітрил (550 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 152 мг.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,33 (с, 1H) 7,22 (д, J=7,07 Гц, 1H) 7,12 (д, J=7,07 Гц, 1H) 7,07 (д, J=7,58 Гц, 1H) 6,47 (д, J=7,58 Гц, 1H) 4,10 (с, 2H) 2,38 (с, 3H).

Приклад 62: 2-(2,5-Диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

15 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, (2,5-диметилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (578 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(2,5-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 39 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,33 (с, 1H) 7,10 (д, J=7,28 Гц, 1H) 6,93 (д, J=7,03 Гц, 1H) 6,28 (шир. с, 1H) 4,06 (шир. с, 2H) 2,32 (с, 3H) 2,13 (с, 3H).

Приклад 63: 2-(3-Фтор-5-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

20 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(3-фтор-5-метилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(3-фтор-5-метилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 91 мг.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,30 (с, 1H) 6,91 (д, J=9,79 Гц, 1H) 6,80 (с, 1H) 6,75 (д, J=9,79 Гц, 1H) 4,13 (с, 2H) 2,27 (с, 3H).

Приклад 64: 3-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойна кислота

30 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 3-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)бензойну кислоту (300 мг), одержану із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і метил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)бензоату, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 43 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,75 (с, 1H) 7,26-7,56 (м, 4H) 4,22 (с, 2H).

Приклад 65: 2-(4-Фтор-3-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

35 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(4-фтор-3-метилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(4-фтор-3-метилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 24 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,29 (с, 1H) 7,03-7,12 (м, 2H) 6,99 (шир. с, 1H) 4,10 (шир. с, 2H) 2,19 (шир. с, 3H).

Приклад 66: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метилбензил)ізофталонітрил

40 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(3-метилбензил)ізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 43 мг.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,57 (шир. с, 1H) 10,93 (шир. с, 1H) 7,29 (шир. с, 1H) 7,19 (шир. с, 1H) 6,79-7,09 (м, 3H) 4,11 (с, 2H) 2,26 (с, 3H).

Приклад 67: 2-(5-Фтор-2-метоксибензил)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

50 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(5-фтор-2-метоксибензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (400 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(5-фтор-2-метоксибензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 7 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,09 (шир. с, 1H) 10,95 (шир. с, 1H) 7,29 (с, 1H) 6,92-7,11 (м, 2H) 6,55 (д, J=9,03 Гц, 1H) 4,06 (с, 2H) 3,79 (с, 3H).

Приклад 68: 2-(3,5-Диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

55 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(3,5-диметилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (578 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(3,5-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 120 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,30 (с, 1H) 6,86 (с, 1H) 6,76 (с, 2H) 4,07 (с, 2H) 2,21 (с, 6H).

Приклад 69: 4,5-Дигідроксі-2-(4-ізопропілбензил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-2-(4-ізопропілбензил)-5-метоксіізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(4-ізопропілбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 21 мг.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,28 (с, 1H) 7,18 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 7,10 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 4,10 (с, 2H) 2,79-2,88 (м, 1H) 1,17 (д, $J=6,78$ Гц, 6H).

Приклад 70: 2-(4-Етилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

2-(4-Етилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

10 До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (2,57 г) і 2-(4-етилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (3,75 г) у етанолі (5 мл) і воді (40 мл) додавали комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (0,67 г) і гідрокарбонат натрію (3,40 г). Перемішувану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження отриманий осад підкисляли 2М HCl (20 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 2-(4-етилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу. Вихід - 2,31 г.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,41 (с, 1H) 7,08-7,17 (м, 4H) 4,08 (с, 2H) 3,82 (с, 3H) 2,55 (кв., $J=7,61$ Гц, 2H) 1,14 (т, $J=7,53$ Гц, 3H).

2-(4-Етилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

20 Використовуючи методику, описану в Прикладі 54, 2-(4-етилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (2,31 г) перетворювали в названу сполуку. Вихід - 2,15 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,28 (с, 1H) 7,12-7,17 (м, 2H) 7,07-7,12 (м, 2H) 4,11 (с, 2H) 2,53-2,59 (м, 2H) 1,14 (т, $J=7,65$ Гц, 3H).

Приклад 71: 4,5-Дигідрокси-2-(нафталін-1-ілметил)ізофталонітрил

25 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(нафталін-1-ілметил)ізофталонітрил (100 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4,4,5,5-тетраметил-2-(нафталін-1-ілметил)-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 40 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 8,50-6,50 (м, 8H) 4,72 (м, 2H).

Приклад 72: 5-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)-2-гідроксибензойна кислота

30 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 5-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)-2-гідроксибензойну кислоту (300 мг), одержану із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-гідрокси-5-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)бензойної кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 38 мг.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,29-11,80 (м, 1H) 10,95 (шир. с, 1H) 7,33 (с, 1H) 7,10 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 6,93 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 6,27 (с, 1H) 4,06 (с, 2H).

Приклад 73: 2-(2,4-Диметилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

2-(2,4-Диметилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

40 До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (0,86 г) і 2-(2,4-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,13 г) у етанолі (2,5 мл) і воді (22 мл) додавали комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (0,21 г) і гідрокарбонат натрію (1,10 г). Перемішувану реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Гарячу реакційну суміш фільтрували через фільтр фірми Pall. Після охолодження отриманий осад підкисляли 2М HCl (10 мл), фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 2-(2,4-диметилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу. Вихід - 0,43 г.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,70 (с, 1H) 7,04 (с, 1H) 6,87 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 6,34 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 4,08 (с, 2H) 3,93 (с, 3H) 2,34 (с, 3H) 2,22 (с, 3H).

2-(2,4-Диметилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 54, 2-(2,4-диметилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (0,43 г) перетворювали в названу сполуку. Вихід - 0,40 г.

50 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,31 (с, 1H) 7,02 (с, 1H) 6,86 (д, $J=8,03$ Гц, 1H) 6,34 (д, $J=7,78$ Гц, 1H) 4,04 (с, 2H) 2,33 (с, 3H) 2,21 (с, 3H).

Приклад 74: 2-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

55 Розчин 3,6-Дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколовий ефір (156 мг), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (24 мг) і карбонат натрію (197 мг) у воді (2 мл) додавали до розчину 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг), етанолу (2 мл) і ацетонітрилу (2 мл). Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 15 хвилин при 130 °С. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали 2М NaOH (15 мл) і толуол (20 мл). Суміш перемішували протягом напівгодини. Водну фазу промивали толуолом (20 мл) і потім підкисляли шляхом додавання 4М HCl (10 мл) при охолодженні. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням названої сполуки. Вихід - 133 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,26 (с, 1H) 5,95 (шир. с, 1H) 4,21 (д, J=2,51 Гц, 2H) 3,81 (т, J=5,14 Гц, 2H) 2,30-2,37 (м, 2H).

Приклад 75: 2-Циклопентеніл-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 1-циклопентенілборонової кислоти пінаколовий ефір (144 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 0,4 години при 130 °С. Вихід - 114 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,25 (с, 1H) 6,02 (шир. с, 1H) 2,60-2,76 (м, 2H) 2,10-2,30 (м, 2H) 1,92-2,08 (м, 2H).

10 Приклад 76: (E)-3-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифеніл)акрилова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 2-(етоксикарбоніл)вінілборонової кислоти пінаколовий ефір (420 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 0,4 години при 150 °С. Вихід - 260 мг.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,65 (д, J=16,31 Гц, 1H) 7,32 (с, 1H) 6,74 (д, J=16,06 Гц, 1H).

Приклад 77: (E)-4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксипроп-1-еніл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-3-метокси-1-пропенілборонової кислоти пінаколовий ефір (147 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 70 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,26 (с, 1H) 6,40-6,77 (м, 2H) 4,02-4,20 (м, 2H) 3,33 (с, 3H).

Приклад 78: 4,5-Дигідрокси-2-(5-(морфолінометил)тіофен-2-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 5-(морфолінометил)-2-тіофенеборонової кислоти пінаколовий ефір (249 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 150 °С. Вихід - 80 мг.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,48 (д, J=3,51 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,36 (д, J=3,76 Гц, 1H) 4,64 (с, 2H) 3,87 (шир. с, 4H) 3,18 (шир. с, 4H).

Приклад 79: 3,4-Дигідрокси-4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент (4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)боронової кислоти пінаколовий ефір (383 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 120 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,99-8,12 (м, 2H) 7,58-7,68 (м, 2H) 7,37 (с, 1H) 3,16-3,74 (м, 4H).

Приклад 80: 2-(5'-Гексил-2,2'-бітіофен-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 5'-гексил-2,2'-бітіофен-5-боронової кислоти пінаколовий ефір (303 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 22 мг.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,33 (с, 1H) 7,30 (д, J=3,76 Гц, 1H) 7,27 (д, J=1,00 Гц, 1H) 7,20 (д, J=3,51 Гц, 1H) 6,84 (д, J=3,26 Гц, 1H) 2,80 (т, J=7,28 Гц, 2H) 1,58-1,68 (м, 2H) 1,23-1,39 (м, 6H) 0,81-0,91 (м, 3H).

Приклад 81: 2-(1-Бензил-1H-піразол-4-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (317 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 82 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,37 (с, 1H) 7,88 (с, 1H) 7,33-7,50 (м, 6H) 5,54 (с, 2H).

Приклад 82: 2-(5-Гексилтіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 5-гексил-2-тіофенеборонової кислоти пінаколовий ефір (355 мг) замість 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 40 мг.

60 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,31 (с, 1H) 7,14 (д, J=1,00 Гц, 1H) 6,93 (шир. с, 1H) 2,84 (т, J=7,15 Гц, 2H) 1,61-1,70 (м, 2H) 1,23-1,36 (м, 6H) 0,86 (шир. с, 3H).

Приклад 83: (Z)-2-(Бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил
цис-Кротилборонової кислоти пінаколовий ефір (99 мг), біс(трифенілфосфін)паладію(II)
хлорид (29 мг) і карбонат натрію (133 мг) додавали в розчин 2-бром-4,5-
дигідроксіізофталонітрилу (100 мг), що містить етанол (1 мл), ацетонітрил (1 мл) і воду (1 мл) як
5 розчинник. Реакційну суміш перемішували і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання
протягом 45 хвилин при 120 °С. Реакційну суміш фільтрували через целіт і виливали в крижану
воду. Додавали 2М NaOH (15 мл) і толуол (20 мл). Суміш перемішували протягом півгодини.
Водну фазу промивали два рази толуолом (20 мл) і підкисляли шляхом додавання 4М HCl,
підтримуючи температуру при 0-5 °С. Твердий продукт фільтрували, промивали водою і
10 толуолом і сушили. Вихід - 36,6 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,5 (с, 1H) 5,92 (дд, J=10,29, 5,77 Гц, 1H) 5,54 (дд, J=10,42,
5,65 Гц, 1H) 3,73-3,74 (д, J=5,00 Гц, 2H) 1,68 (д, J=5,02 Гц, 3H).

Приклад 84: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метилбут-2-еніл)ізофталонітрил
3-Метил-2-бутенілборонової кислоти пінаколовий ефір (392 мг),
15 біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (47 мг) і карбонат натрію (426 мг) додавали в розчин 2-
бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (320 мг), що містить етанол (5 мл), ацетонітрил (5 мл) і воду
(5 мл) як розчинник. Реакційну суміш перемішували і піддавали впливу мікрохвильового
випромінювання протягом 60 хвилин при 120 °С. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і
органічні розчинники випаровували. Додавали 0,1 М NaOH, і суміш промивали толуолом і
20 EtOAc. Водну фазу підкисляли шляхом додавання HCl. Твердий продукт фільтрували,
промивали водою і толуолом, і сушили. Вихід - 306 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) d м. ч. 7,23 (с, 1H) 5,09 (т, J=7,03 Гц, 1H) 3,49 (д, J=7,03 Гц, 2H)
1,75 (с, 3H) 1,68 (с, 3H).

Приклад 85: (E)-2-(Бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

25 Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (100 мг), як описано в
Прикладі 83, використовуючи транс-кротилборонової кислоти пінаколовий ефір (99 мг) замість
цис-кротилборонової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 60 хвилин при 120 °С. Вихід -
30 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,5 (с, 1H) 5,92 (дд, J=10,29, 5,77 Гц, 1H) 5,56 (дд, J=10,42,
30 5,65 Гц, 1H) 3,73-3,75 (д, J=5,00 Гц, 2H) 1,72 (д, J=5,02 Гц, 3H).

Приклад 86: 4,5-Дигідрокси-2-метилізофталонітрил

До суміші 4-гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрилу (565 мг), DCM (30 мл) і ацетонітрилу
(30 мл) в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (6,0 мл) при -20 °С.
35 Реакційну суміш підігрівали протягом ночі до кімнатної температури. Додавали воду (0,3 мл) до
реакційної суміші, потім додавали метанол доти, поки реакційна суміш не ставала прозорою.
Суміш випаровували досуха, і залишок піддавали хроматографії на силікагелі за допомогою
суміші розчинників EtOAc/AcOH. Вихід - 0,27 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,97 (шир. с, 2H) 7,17 (с, 1H) 2,44 (с, 3H).

Приклад 87: 4,5-Дигідрокси-2-(2-метилпроп-1-еніл)ізофталонітрил

40 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (395 мг) за
допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 2-метилпропен-1-трибутилстанан (528 мг)
замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 198 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,20 (шир. с, 2H) 7,27 (с, 1H) 6,20-6,26 (м, 1H) 1,92 (д,
J=1,25 Гц, 3H) 1,62 (д, J=1,00 Гц, 3H).

45 Приклад 88: 3,4-Дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (352 мг) за
допомогою методу Прикладу 2, використовуючи трибутил(м-толіл)станан (235 мг) замість
фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 273 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,31 (шир. с, 2H) 7,37-7,44 (м, 1H) 7,29-7,36 (м, 2H) 7,21-
50 7,29 (м, 2H) 2,38 (с, 3H).

Приклад 89: 4,5-Дигідрокси-2-вінілізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за
допомогою методу Прикладу 2, використовуючи трибутил(вініл)станан (255 мг) замість
фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 50 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,30 (шир. с, 2H) 7,28 (с, 1H) 6,83 (дд, J=17,57, 11,54 Гц,
55 1H) 6,03 (д, J=17,57 Гц, 1H) 5,78 (д, J=11,54 Гц, 1H).

Приклад 90: 4,5-Дигідрокси-2-(проп-1-ен-2-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) за
допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 2-(трибутилстаніл)пропен (641 мг) замість
60 фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 210 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,35 (шир. с, 1H) 7,26 (с, 1H) 5,49 (с, 1H) 5,09 (с, 1H) 2,07 (с, 3H).

Приклад 91: 2-(2-Етокситіазол-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи 2-етокси-5-(трибутилстаніл)тіазол (311 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 60 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,36 (шир. с, 1H) 7,40 (с, 1H) 7,34 (с, 1H) 4,50 (м, J=7,00, 7,00, 7,00 Гц, 2H) 1,40 (т, J=6,90 Гц, 3H).

Приклад 92: 2-Аліл-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетат (250 мг) за допомогою методу Прикладу 2, використовуючи алілтри-н-бутилолово (512 мг) замість фенілетинілтри-н-бутилолова. Вихід - 28 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,7-11,8 (шир. с, 2H) 7,25 (с, 1H) 5,90 (м, 1H) 5,11 (м, 1H) 4,95 (м, 1H) 3,52 (м, 2H).

15 Приклад 93: 3'-(трет-бутоксиметил)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3-(трет-бутоксиметил)фенілборонової кислоти (322 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 150 °С. Вихід - 250 мг.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,27 (шир. с, 2H) 7,41-7,53 (м, 2H) 7,29-7,41 (м, 3H) 4,49 (с, 2H) 1,24 (с, 9H).

Приклад 94: трет-бутил 2'',6'-диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксилат

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3-трет-бутоксикарбонілфенілборонової кислоти (344 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 150 °С. Вихід - 67 мг.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,43 (шир. с, 2H) 8,03 (д, J=8,03 Гц, 1H) 7,96 (с, 1H) 7,74 (д, J=7,28 Гц, 1H) 7,67 (т, J=7,53 Гц, 1H) 7,36 (с, 1H) 1,56 (с, 9H).

Приклад 95: 3,4-Дигідроксибіфеніл-2,3'',6-трикарбонітрил

30 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 3-ціанофенілборонової кислоти (227 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 150 °С. Вихід - 141 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,39 (шир. с, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,01 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,86 (д, J=8,03 Гц, 1H) 7,76 (т, J=7,91 Гц, 1H) 7,39 (с, 1H).

Приклад 96: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідрокси-N,N-дипропіл-біфеніл-3-карбоксамід

35 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 3-(дипропілкарбамоіл)фенілборонової кислоти (231 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 150 °С. Вихід - 40 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,36 (шир. с, 2H) 7,59 (т, J=7,65 Гц, 1H) 7,51 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,46 (д, J=7,53 Гц, 1H) 7,34-7,40 (м, 2H) 3,27-3,35 (м, 2H) 3,19 (шир. с, 2H) 1,60 (шир. с, 2H) 1,45 (шир. с, 2H) 0,91 (шир. с, 3H) 0,65 (шир. с, 3H).

40 Приклад 97: 2'',6'-Диціано-N-циклогексил-3'',4'-дигідрокси-біфеніл-4-карбоксамід

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 4-(циклогексиламінокарбоніл)-фенілборонової кислоти (275 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 5 хвилин при 150 °С. Вихід - 190 мг.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,38 (шир. с, 2H) 8,36 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,95 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,56 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,37 (с, 1H) 3,79 (шир. с, 1H) 1,84 (шир. с, 2H) 1,76 (шир. с, 2H) 1,62 (д, J=12,05 Гц, 1H) 1,30-1,40 (м, 4H) 1,14 (м, J=8,50 Гц, 1H).

Приклад 98: 2'',6'-Диціано-N-циклогексил-3'',4'-дигідрокси-біфеніл-3-карбоксамід

50 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 3-(циклогексиламінокарбоніл)-фенілборонової кислоти (275 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 5 хвилин при 150 °С. Вихід - 120 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,35 (шир. с, 2H) 8,29 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,99 (шир. с, 1H) 7,94 (с, 1H) 7,61 (д, J=4,52 Гц, 2H) 7,37 (с, 1H) 3,78 (шир. с, 1H) 1,83 (шир. с, 2H) 1,74 (шир. с, 2H) 1,61 (д, J=12,05 Гц, 1H) 1,31 (м, J=9,50, 9,50 Гц, 4H) 1,14 (шир. с, 1H).

55 Приклад 99: 2'',6'-Диціано-N,N-діетил-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 4-(N,N-діетиламінокарбоніл)-фенілборонової кислоти (246 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,42-7,62 (м, 4H) 7,36 (с, 1H) 3,44 (т, J=1,00 Гц, 4H) 1,15 (шир. кв., J=1,00, 1,00, 1,00 Гц, 6H).

Приклад 100: 2",6'-Диціано-N,N-діетил-3",4'-дигідрокси-біфеніл-3-карбоксамід

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 3-(N,N-діетиламінокарбоніл)-фенілборонової кислоти (246 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,34 (шир. с, 2H) 7,56-7,63 (м, 1H) 7,48 (д, J=7,28 Гц, 1H) 7,52 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,40 (с, 1H) 7,34 (с, 1H) 3,44 (шир. с, 4H) 1,14 (шир. с, 3H) 1,05 (шир. с, 3H).

Приклад 101: 2",6'-Диціано-N-етил-3",4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 3-(N-етиламінокарбоніл)-фенілборонової кислоти (215 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,40 (шир. с, 2H) 8,56 (м, J=5,00, 5,00 Гц, 1H) 7,96-8,02 (м, 1H) 7,94 (с, 1H) 7,62 (д, J=4,77 Гц, 2H) 7,38 (с, 1H) 3,25-3,35 (м, 2H) 1,14 (т, J=7,15 Гц, 3H).

Приклад 102: 2",6'-Диціано-3",4'-дигідрокси-N,N-диметил-біфеніл-3-карбоксамід

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і N,N-диметилбензамід-3-боронової кислоти (215 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 60 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,57-7,63 (м, 1H) 7,51-7,57 (м, 2H) 7,48 (с, 1H) 7,36 (с, 1H) 3,00 (шир. с, 3H) 2,95 (шир. с, 3H).

Приклад 103: 4'-Фтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) і 4-фторбензолборонової кислоти (43 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 130 °С. Вихід - 50 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,50-7,57 (м, 2H) 7,37 (т, J=8,78 Гц, 2H) 7,32 (с, 1H).

Приклад 104: 3",4'-Дифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) і 3,4-дифторфенілборонової кислоти (49 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 130 °С. Вихід - 34 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,66-7,73 (м, 1H) 7,57-7,66 (м, 1H) 7,37 (шир. с, 1H) 7,33 (с, 1H).

Приклад 105: 4'-Фтор-3,3",4'-тригідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) і 4-фтор-3-гідроксифенілборонової кислоти (48 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 130 °С. Вихід - 32 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,23-7,31 (м, 3H) 7,00 (д, J=8,28 Гц, 1H) 6,86 (шир. с, 1H).

Приклад 106: (E)-4,5-Дигідрокси-2-(3-фенілпроп-1-еніл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) і (E)-3-фенілпропен-1-ілборонової кислоти (65 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 57 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,26-7,35 (м, 4H) 7,20-7,26 (м, 2H) 6,54-6,69 (м, 2H) 3,63 (д, J=6,27 Гц, 2H).

Приклад 107: 4'-Фтор-3,4-дигідрокси-3'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (106 мг) і 3-фтор-4-метоксифенілборонової кислоти (72 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 63,5 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,41 (д, J=10,79 Гц, 1H) 7,24-7,35 (м, 3H) 3,92 (с, 3H).

Приклад 108: 5-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифеніл)тіофен-2-карбонова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і 5-боронотіофен-2-карбонової кислоти (208 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 127 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,79 (д, J=3,76 Гц, 1H) 7,39 (д, J=4,02 Гц, 1H) 7,35 (с, 1H).

Приклад 109: 3,4-Дигідрокси-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (108 мг) і 4-(метансульфоніл)фенілборонової кислоти (87 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 60 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,72-12,36 (м, 2H) 8,08 (шир. д, J=8,30 Гц, 2H) 7,78 (шир. д, J=8,50 Гц, 2H) 7,38 (с, 1H) 3,33 (с, 3H).

Приклад 110: 3,4-Дигідрокси-4'-пропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 3-пропоксифенілборонової кислоти (167 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 30 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,38 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,34 (с, 1H) 7,06 (д, J=1,00 Гц, 2H) 4,00 (т, J=6,53 Гц, 2H) 1,71-1,81 (м, 2H) 1,01 (т, J=7,40 Гц, 3H).

Приклад 111: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбонова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (400 мг) і 4-карбоксифенілборонової кислоти (247 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 30 хвилин при 140 °С. Вихід - 270 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,07 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,61 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,38 (с, 1H).

Приклад 112: 4'-Хлор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і (4-хлор-3-метилфеніл)боронової кислоти (127 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 54 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,57 (д, J=8,28 Гц, 1H) 7,47 (д, J=1,76 Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 7,33 (д, J=2,26 Гц, 1H) 2,39 (с, 3H).

Приклад 113: 4,5-Дигідрокси-2-(5-фенілтіофен-2-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 5-феніл-2-тієнілборонової кислоти (164 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 71 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,72 (д, J=7,28 Гц, 2H) 7,63 (д, J=3,51 Гц, 1H) 7,44-7,50 (м, 2H) 7,34-7,40 (м, 3H).

Приклад 114: 3,4-Дигідрокси-4'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-ізопропілфенілборонової кислоти (152 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 66 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,39 (с, 4H) 7,34 (с, 1H) 2,92-3,03 (м, 1H) 1,26 (д, J=7,03 Гц, 6H).

Приклад 115: 3,4-Дигідрокси-4'-пропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 4-пропілфенілборонової кислоти (152 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 80 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,31-7,40 (м, 5H) 2,64 (т, J=7,65 Гц, 2H) 1,60-1,71 (м, 2H) 0,93 (т, J=7,40 Гц, 3H).

Приклад 116: 4,5-Дигідрокси-2-(1-фенілвініл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (500 мг) і 1-фенілвінілборонової кислоти (321 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 130 °С. Вихід - 370 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,32-7,40 (м, 4H) 7,24-7,28 (м, 2H) 6,17 (с, 1H) 5,44 (с, 1H).

Приклад 117: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-2-карбонова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 2-карбоксифенілборонової кислоти (134 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 130 °С. Вихід - 106 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,08 (д, J=7,78 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,75 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,67 (м, J=7,70, 7,70 Гц, 1H) 7,38 (с, 1H).

Приклад 118: 4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойна кислота

2-((4-(Хлорметил)бензил)окси)тетрагідро-2H-піран

Суміш (4-(хлорметил)феніл)метанолу (25,3 г), DCM (280 мл), 3,4-дигідро-2H-пірану (39,6 мл) і піридин-1-ію 4-метилбензолсульфонату (4,1 г) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (250 мл) і DCM (550 мл), і шари розділяли. Органічну фазу екстрагували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (250 мл) і сольовим розчином (250 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. До залишку додавали толуол (350 мл), і розчин концентрували з одержанням названої сполуки. Вихід - 43,0 г.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,32-7,44 (м, 4H) 4,75 (с, 2H) 4,67-4,73 (м, 1H) 4,56 (дд, 2H) 3,73-3,84 (м, 1H) 3,42-3,52 (м, 1H) 1,47-1,79 (м, 6H).

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)бензил)-1,3,2-діоксаборолан

Біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (1,75 г), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (30,95 г) і 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (17,5 мл) додавали до розчину 2-((4-(хлорметил)бензил)окси)тетрагідро-2H-пірану (21,2 г) у 1,2-дихлоретані (320 мл) в атмосфері

азоту. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Додавали толуол (1000 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали сольовим розчином (1150 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в н-гептані (800 мл). Утворений осад відфільтровували і промивали н-гептаном. Об'єднані н-гептанові фільтрати концентрували, і залишок очищували колонковою хроматографією на оксиді кремнію (н-гептан/ EtOAc 9:1+0,5 % триетиламін). Вихід - 13,72.

^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,06-7,21 (м, 4H) 4,64-4,68 (м, 1H) 4,48 (дд, 2H) 3,74-3,85 (м, 1H) 3,41-3,52 (м, 1H) 2,19 (с, 2H) 1,41-1,80 (м, 6H) 1,17 (с, 12H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-окси)метил)бензил)ізофталонітрил

Через суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-окси)метил)бензил)-1,3,2-діоксаборолану (5,03 г), 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (3,06 г), комплексу $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (1,11 г), гідрокарбонату натрію (5,09 г), води (84 мл) і етанолу (7,5 мл) барботували газоподібний азот при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1,5 години. До суміші додавали DCM (130 мл) при кімнатній температурі, і суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали водою (100 мл) і DCM (100 мл) і доводили величину рН об'єднаних фільтратів до 7 за допомогою 0,5M розчину HCl . Шари розділяли, і для полегшення поділу додавали воду (200 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2×100 мл, 2×50 мл), і об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією на оксиді кремнію (DCM/метанол 100:0→90:10+0,5 % триетиламін). Вихід - 3,68 г.

^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,17-7,28 (м, 4H) 6,82 (с, 1H) 4,61-4,68 (м, 1H) 4,49 (дд, 2H) 3,96 (с, 2H) 3,73-3,84 (м, 1H) 3,65 (с, 3H) 3,61 (с, 1H) 3,39-3,50 (м, 1H) 1,45-1,77 (м, 6H).

4-(2,6-Диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)бензойна кислота

Суміш 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-окси)метил)бензил)ізофталонітрил (4,70 г) в ацетоні (96 мл) охолоджували на крижаній бані і додавали невеликими порціями реагент Джонса (24,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До суміші додавали ізопропанол (5 мл), і розчин фільтрували для видалення солей хрому. Солі хрому промивали ацетоном (150 мл), і ацетон об'єднували з фільтратом. До розчину додавали воду, (200 мл) і розчин концентрували доти, поки не починалося осадження продукту. Концентрат фільтрували, і осад промивали водою (100 мл). Осад розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 0,5M розчином HCl (2×40 мл) і сольовим розчином (20 мл). До органічної фази додавали воду (50 мл), і величину рН розчину доводили до >10 за допомогою 15 % розчину NaOH . Фази розділяли, і органічну фазу промивали водою (30 мл). Величину рН об'єднаних водних розчинів доводили до 1-2 за допомогою 4M розчину HCl . Осад фільтрували, промивали водою (30 мл) і DCM (20 мл) і сушили під вакуумом при 50 °C. Вихід - 1,47 г.

^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 12,89 (шир. с, 1H) 12,02 (шир. с, 1H) 7,89 (д, 2H) 7,71 (с, 1H) 7,27 (д, 2H) 4,27 (с, 2H) 3,91 (с, 3H).

4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойна кислота

1M розчин триброміду бору (5,6 мл) додавали повільно до 4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)бензойної кислоти (1,45 г) у DCM (36 мл) в атмосфері азоту при 0 °C. Перемішування продовжували при кімнатній температурі, і ще шість разів додавали 1M розчин триброміду бору [через 1,5 години (5,6 мл), через 2,5 години (5,6 мл), через 4 години (5,6 мл), через 5,5 годин (5,3 мл), через 22 години (5,3 мл) і через 25,5 години (5,3 мл)]. Після перемішування сумарно протягом 47 годин реакційну суміш виливали в крижану воду (140 мл) і перемішували протягом 1,5 години. Суміш фільтрували, і осад промивали водою (100 мл) і н-гептаном (20 мл). Осад розчиняли в 1M розчині NaOH (60 мл), і розчин екстрагували три рази за допомогою EtOAc (35 мл). Величину рН водного розчину доводили до 1-2 за допомогою 4M розчину HCl , і розчин екстрагували два рази за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (30 мл) і сольовим розчином (30 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували з одержанням названої сполуки. Вихід - 1,55 г.

^1H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 12,9 (шир. с, 1H) 11,4 (шир. с, 1H) 7,2-8,0 (м, 5H) 4,25 (с, 2H).

Приклад 119: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(4-метоксистирил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, (Е)-4-гідрокси-5-метокси-2-(4-метоксистирил)ізофталонітрил (117 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і транс-2-(4-метоксифеніл)вінілборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 56 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,29 (шир. с, 2H) 6,78-7,60 (м, 7H) 3,80 (с, 3H).

Приклад 120: 3,4-Дигідрокси-3',4'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 3-гідрокси-4-метокси-3',4'-диметилбифеніл-2,6-дикарбонітрил (50 мг), отриманий з 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 3,4-диметилбензолборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 36 мг.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,33 (с, 1H) 7,28 (д, $J=7,53$ Гц, 1H) 7,22 (с, 1H) 7,14-7,19 (м, 1H) 2,29 (д, $J=5,27$ Гц, 6H).

Приклад 121: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(4-метилстирил)ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, (Е)-4-гідрокси-5-метокси-2-(4-метилстирил)ізофталонітрил (95 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і транс-2-(4-метилфеніл)вінілборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 71 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,50 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 7,32 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 7,25 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 7,18 (д, $J=1,00$ Гц, 1H) 2,34 (с, 3H).

Приклад 122: 4,5-Дигідрокси-2-(6-гідроксинафталін-2-іл)-ізофталонітрил

15 Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4-гідрокси-5-метокси-2-(6-метоксинафталін-2-іл)ізофталонітрил (105 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 6-метокси-2-нафталінборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 45 мг.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,88 (с, 1H) 7,86 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 7,81 (д, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,44 (м, $J=8,50$, 1,80 Гц, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,19-7,22 (м, 1H) 7,17 (м, $J=8,80$, 2,30 Гц, 1H).

Приклад 123: 4'-Фтор-3,4-дигідрокси-3'-метилбифеніл-2,6-дикарбонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, 4'-фтор-3-гідрокси-4-метокси-3'-метилбифеніл-2,6-дикарбонітрил (215 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4-фтор-3-метилфенілборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 140 мг.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,40 (д, $J=7,28$ Гц, 1H) 7,25-7,36 (м, 3H) 2,28-2,31 (м, 3H).

Приклад 124: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метилбут-2-ен-2-іл)-ізофталонітрил

До сухої суміші хлориду алюмінію (66 мг), йодиду натрію (74 мг) і ацетонітрилу (1 мл) в атмосфері азоту додавали 4-гідрокси-5-метокси-2-(3-метилбут-2-ен-2-іл)ізофталонітрил (12 мг), що одержували, як описано в Прикладі 54, за винятком того, що 3-метилбут-2-ен-2-ілборонову кислоту використовували замість 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діокса-боролану. Суміш нагрівали протягом 3 годин при 60 °С і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додавали 2М HCl (0,3 мл) і сульфат натрію (31 мг), і розчин нагрівали протягом 30 хвилин при 50 °С. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc, розчинник випаровували, і залишок сушили. Продукт перекристалізовували з розчину толуол-ізопропанол. Вихід - 6 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) м. ч. 7,15 (с, 1H) 1,95 (с, 3H) 1,88 (с, 3H) 1,48-1,55 (м, 3H).

Приклад 125: 2-(2,5-Диметилтіофен-3-іл)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

40 2-(2,5-Диметилтіофен-2-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (65 мг), що одержували, як описано в Прикладі 54, за винятком того, що калію 2,5-диметилтіофен-3-трифторборат використовували замість 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану, перетворювали в названу сполуку, використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54. Вихід - 36 мг.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) м. ч. 7,26 (с, 1H) 6,62 (д, $J=1,14$ Гц, 1H) 2,44 (с, 3H) 2,28 (с, 3H).

Приклад 126: 2-(2,3-Дифтор-4-метилбензил)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (200 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 30 мг.

50 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,29 (с, 1H) 7,02 (т, $J=7,40$ Гц, 1H) 6,65 (т, $J=7,28$ Гц, 1H) 4,16 (с, 2H) 2,24 (с, 3H).

Приклад 127: 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-пропанова кислота

55 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)феніл)пропанову кислоту (600 мг), одержану із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)феніл)пропанової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 27,5 мг.

60 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,26-7,31 (м, 1H) 7,09-7,26 (м, 4H) 4,12 (с, 2H) 3,62 (квінт., $J=7,15$ Гц, 1H) 1,34 (д, $J=1,00$ Гц, 3H).

Приклад 128: (Е)-2-(3-Циклопентилпроп-1-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-3-циклопентилпропен-1-ілборонової кислоти пінаколовий ефір (285 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 25 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,24 (с, 1Н) 6,47 (с, 2Н) 2,21-2,32 (м, 2Н) 1,95 (м, J=14,70, 7,30, 7,30 Гц, 1Н) 1,70-1,86 (м, 2Н) 1,56-1,66 (м, 2Н) 1,42-1,54 (м, 2Н) 1,13-1,27 (м, 2Н).

Приклад 129: 4,5-Дигідрокси-2-(1-ізобутил-1Н-піразол-4-іл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 1-ізобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (279 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 70 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,08 (с, 1Н) 7,72 (с, 1Н) 7,30 (с, 1Н) 4,00 (д, J=7,28 Гц, 2Н) 2,13 (м, J=13,60, 6,90, 6,90 Гц, 1Н) 0,86 (д, J=6,53 Гц, 6Н).

Приклад 130: 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл)оцтова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (310 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл)оцтової кислоти етиловий ефір (121 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Реакційну суміш фільтрували через целіт і виливали в крижану воду, і до суміші додавали 2М NaOH і толуол. Водну фазу промивали толуолом і підкисляли концентрованою HCl. Продукт фільтрували, промивали водою і толуолом і сушили. Вихід - 57 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,14 (с, 1Н) 7,78 (с, 1Н) 7,31 (с, 1Н) 5,06 (с, 2Н).

Приклад 131: 4,5-Дигідрокси-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (90 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 51 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,08 (с, 1Н) 7,71 (с, 1Н) 7,30 (с, 1Н) 3,92 (с, 3Н).

Приклад 132: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксипроп-1-іл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент 3-метокси-1-пропін-1-ілборонової кислоти пінаколовий ефір (80 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 36 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,28 (с, 1Н) 4,44 (с, 2Н) 3,33 (шир. с, 3Н).

Приклад 133: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(2-(тіофен-3-іл)вініл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-2-(тіофен-3-іл)вінілборонової кислоти пінаколовий ефір (95 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 59 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,74 (д, J=2,26 Гц, 1Н) 7,62 (м, J=4,90, 2,90 Гц, 1Н) 7,49 (д, J=5,02 Гц, 1Н) 7,26-7,37 (м, 2Н) 7,08 (д, J=16,56 Гц, 1Н).

Приклад 134: (Е)-2-(2-Циклопропілвініл)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (100 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент (Е)-2-циклопропілвінілборонової кислоти пінаколовий ефір (72 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 52 мг.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,21 (с, 1Н) 6,57 (дд, J=15,81, 9,54 Гц, 1Н) 5,97 (дд, J=15,81, 9,54 Гц, 1Н) 1,58-1,79 (м, 1Н) 0,77-0,96 (м, 2Н) 0,47-0,68 (м, 2Н).

Приклад 135: 2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід

4-Амінокарбонілфенілборонову кислоту (173 мг), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (73 мг) і карбонат натрію (333 мг) додавали до 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (250 мг), розчиненого в ацетонітрилі (2 мл), етанолі (2 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 60 хвилин при 130 °С. Додавали 2Н NaOH, і реакційну суміш промивали толуолом. Водну фазу підкисляли шляхом додавання HCl. Твердий продукт фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід - 166 мг.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) м. ч. 11,0-11,8 (шир. с, 2H) 8,13 (шир. с, 1H) 7,98 (д, J=8,28 Гц, 1H) 7,56 (д, J=8,36 Гц, 1H) 7,52 (шир. с, 1H) 7,36 (с, 1H).

Приклад 136: 3,4-Дигідрокси-3",4'-диметоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

3,4-Диметоксифенілборонову кислоту (152 мг), ацетат паладію(II) (7,5 мг) і DBU (166 мг) додавали до 2-бром-4,5-дигідроксиізофталонітрилу (200 мг), розчиненого в етанолі (1 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин при 150 °С. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і органічний розчинник випаровували. Додавали 0,1M NaOH, і суміш промивали толуолом і EtOAc. Водну фазу підкисляли шляхом додавання HCl. Твердий продукт фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) м. ч. 10,8-11,7 (шир. с, 2H) 7,33 (с, 1H) 7,09 (д, J=8,36 Гц, 1H) 7,09 (д, J=2,04 Гц, 1H) 7,01 (дд, J=8,28, 2,04 Гц, 1H) 3,93 (с, 3H) 3,79 (с, 3H).

Приклад 137: 3,4-Дигідрокси-3'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 3-ізопропілфенілборонової кислоти (122 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 20 хвилин при 150 °С. Вихід - 86 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,00-11,63 (м, 2H) 7,10-7,51 (м, 5H) 2,97 (дт, J=13,80, 6,90 Гц, 1H) 1,24 (д, J=7,03 Гц, 6H).

Приклад 138: 2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 2,3-дигідробензофуран-5-боронової кислоти (132 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 127 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,35 (с, 1H) 7,32 (с, 1H) 7,17 (дд, J=8,16, 1,63 Гц, 1H) 6,88 (д, J=8,28 Гц, 1H) 4,61-4,67 (м, 2H) 3,21-3,27 (м, 2H).

Приклад 139: 4,5-Дигідрокси-2-(6-метоксинафталін-2-іл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) і 6-метокси-2-нафталінборонової кислоти (150 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 45 хвилин при 150 °С. Вихід - 64 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 1,99 (с, 3H) 6,96-8,22 (м, 7H).

Приклад 140: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(гідроксиметил)бензил)-ізофталонітрил

4-Бром-3,5-диціано-1,2-фенілендиметансульфонат

Триетиламін (17,0 мл) додавали до 2-бром-4,5-дигідроксиізофталонітрилу (10,1 г) у суміші 1:1 DCM і THF (100 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. До суміші повільно додавали метансульфонілхлорид (12,92 г), потім додавали DMAP (0,52 г). Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 21 години, і суміш концентрували. Додавали EtOAc (300 мл), і нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні фази промивали 1M розчином HCl (2×150 мл), водою (150 мл) і сольовим розчином (150 мл), сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Вихід — 15,2 г. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (EtOAc/н-гептан). Об'єднані фракції концентрували до меншого об'єму, і осад фільтрували. Осад перекристалізовували з EtOAc і н-гептану (доданих до гарячого розчину) і сушили під вакуумом при 50 °С.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,88 (с, 1H) 3,46 (с, 3H) 2,38 (с, 3H).

3,5-Диціано-4-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)-бензил)-1,2-фенілендиметансульфонат

Одержання 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)бензил)-1,3,2-діоксаборолану описано в Прикладі 118. Через суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)бензил)-1,3,2-діоксаборолану (8,00 г), 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендиметансульфонату (7,61 г), комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (1,77 г), гідрокарбонату натрію (8,09 г), води (128 мл) і етанолу (16 мл) барботували газоподібний азот при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 2 годин. До суміші додавали DCM (240 мл) при кімнатній температурі, і суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали водою (120 мл) і DCM (120 мл), і шари об'єднаних фільтратів розділяли. Органічну фазу промивали водою (150 мл) і додавали до водної фази EtOAc (150 мл) перед тим, як довести величину pH до 7 за допомогою 15 % розчину HCl. Шари розділяли, і водну фазу екстрагували три рази за допомогою EtOAc (150 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу (75 мл, весь продукт не розчинявся до кінця). Осад сушили під вакуумом при 25 °С протягом ночі. Вихід - 2,74 г.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,10-7,40 (м, 5H) 4,50-4,70 (м, 2H) 4,30-4,45 (д, 1H) 3,98 (с, 2H) 3,70-3,85 (м, 1H) 3,20-3,55 (м, 5H) 1,30-1,85 (м, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-(гідроксиметил)бензил)ізофталонітрил

Величину рН розчину 3,5-диціано-4-(4-(((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)метил)бензил)-1,2-фенілендиметансульфонату (4,60 г) у метанолі (100 мл) доводили до приблизно 2 шляхом додавання 25 % розчину HCl у ізопропанолі (2,25 мл). Додавали ще метанол (50 мл), але 3,5-диціано-4-(4-(((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)метил)бензил)-1,2-фенілендиметансульфонат повністю не розчинявся. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Доводили величину рН до приблизно 12 шляхом додавання 5М водного розчину NaOH. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 35 хвилин, і потім величину рН зсували в кислу область (приблизно рН 1) шляхом додавання HCl (55 мл). Суміш перемішували на крижаній бані, і потім осад фільтрували і промивали два рази водою (10 мл). Осад сушили під вакуумом при 25 °С протягом ночі і при 40 °С протягом ще однієї ночі. Вихід - 2,19 г.

¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,2 (шир. с, 1H) 6,9-7,3 (м, 5H) 4,4 (с, 2H) 4,1 (с, 2H).

Приклад 141: 2-(2,6-Дифтор-3-метилбензил)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(2,6-дифтор-3-метилбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (600 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(2,6-дифтор-3-метилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 20 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,41 (с, 1H) 7,12-6,85 (м, 2H) 4,32 (с, 2H) 2,17 (с, 3H).

Приклад 142: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)-ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрил
4-(Трифторметил)тіофенол (0,28 г) додавали до суміші 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,51 г) і карбонату цезію (2 еквіваленти) у DMF, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в холодну воду і доводили величину рН до 12. Осад фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,67 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,09 (с, 1H) 7,70 (д, 2H) 7,35 (д, 2H) 4,86-4,95 (м, 1H) 4,77-4,89 (м, 1H) 1,36 (д, 6H) 1,31 (д, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрил

До суміші 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)-ізофталонітрилу (0,3 г) у DCM в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (2-5 еквівалентів) при 0 °С. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в метанол. Після випаровування розчинника, додавали 2М розчин NaOH, і суміш перемішували протягом 30 хвилин, промивали за допомогою EtOAc, охолоджували і підкисляли HCl з одержанням твердого продукту, що фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,16 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,68 (д, 2H) 7,42 (с, 1H) 7,30 (д, 2H).

Приклад 143: 2-(2,4-Диметилфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

2-(2,4-Диметилфенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 2,4-диметилтіофенолу (0,12 мл) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,28 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,33 (д, 1H) 6,92-7,13 (м, 2H) 6,76 (д, 1H) 4,83-4,91 (м, 1H) 4,76-4,86 (м, 1H) 2,35 (с, 3H) 2,24 (с, 3H) 1,36 (д, 6H) 1,30 (д, 6H).

2-(2,4-Диметилфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(2,4-диметилфенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 2-(2,4-Диметилфенілтіо)-4,5-дигідроксиізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 80 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,34 (с, 1H) 7,09 (с, 1H) 6,94 (дд, 1H) 6,70 (д, 1H) 2,34 (с, 3H) 2,23 (с, 3H).

Приклад 144: Метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропаноат

3-(4-(2,6-Диціано-3,4-діізопропоксифенілтіо)феніл)пропанова кислота

3-(4-(2,6-Диціано-3,4-діізопропоксифенілтіо)феніл)пропанову кислоту одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,75 г) і 3-(4-меркаптофеніл)пропанової кислоти (0,43 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,99 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 12,12 (шир. с, 1H) 7,99 (с, 1H) 7,19-7,27 (м, 2H) 7,10-7,18 (м, 2H) 4,82-4,86 (м, 1H) 4,74-4,83 (м, 1H) 2,79 (т, 2H) 2,51-2,56 (м, 2H) 1,32 (д, 6H) 1,29 (д, 6H).

Метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенілтіо)феніл)-пропаноат

До суміші 3-(4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенілтіо)феніл)-пропанової кислоти (1,0 г) у метанолі (14 мл) додавали тіонілхлорид (0,2 мл) протягом 30 хвилин при 0 °С, потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Продукт екстрагували в EtOAc і промивали

насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сольовим розчином. Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Вихід - 0,85 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,99 (с, 1H) 7,15-7,25 (м, 2H) 7,12-7,18 (м, 2H) 4,82-4,90 (м, 1H) 4,75-4,84 (м, 1H) 3,57 (с, 3H) 2,82 (т, 2H) 2,61 (т, 2H) 1,32 (д, 6H) 1,29 (д, 6H).

5 Метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)-пропаноат

Названу сполуку одержували з метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенілтіо)феніл)пропаноату (0,8 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Метил 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропаноат очищували хроматографією. Вихід - 0,33 г.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,36 (с, 1H) 7,21 (м, 2H) 7,12 (м, 2H) 3,57 (с, 3H) 2,81 (т, 2H) 2,61 (т, 2H).

Приклад 145: 4,5-Дигідрокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил

15 4,5-Діізопропокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,5 г) і п-крезолу (0,18 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Після додавання води 4,5-діізопропокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,54 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,97 (с, 1H) 7,13-7,23 (м, 2H) 6,81-6,91 (м, 2H) 4,88 (м, 1H) 4,79 (м, 1H) 2,28 (с, 3H) 1,32 (д, 6H) 1,30 (д, 6H).

20 4,5-Дигідрокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрилу (0,3 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Продукт додатково очищували екстракцією за допомогою EtOAc і води. Вихід - 0,16 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 10,5-11,5 (шир. с, 2H) 7,29 (с, 1H) 7,15 (д, 2H) 6,82 (д, 2H) 2,27 (с, 3H).

25 Приклад 146: (Е)-2-(2,4-Дифторстирил)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-2-(2,4-дифторфеніл)вінілборонової кислоти пінаколовий ефір (231 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 52 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,81-7,90 (м, 1H) 7,27-7,46 (м, 4H) 7,20 (т, $J=8,03$ Гц, 1H).

Приклад 147: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(3-(трифторметил)стирил)-ізофталонітрил

35 Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-2-(3-трифторметилфеніл)вінілборонової кислоти пінаколовий ефір (240 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 46 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,93-8,01 (м, 2H) 7,65-7,77 (м, 2H) 7,42 (с, 2H) 7,37 (с, 1H).

40 Приклад 148: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(4-метилпент-1-ніл)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (300 мг) і транс-4-метил-1-пентенілборонової кислоти (154 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 10 хвилин при 140 °С. Вихід - 40 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,19 (шир. с, 2H) 7,25 (с, 1H) 6,44-6,49 (м, 2H) 2,14-2,19 (м, 2H) 1,75 (дт, $J=13,30$, 6,65 Гц, 1H) 0,95 (д, $J=6,78$ Гц, 6H).

45 Приклад 149: (Е)-2-(3,5-Дифторстирил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (200 мг) за допомогою методики, аналогічної методиці Прикладу 74, використовуючи як реагент транс-2-(3,5-дифторфеніл)вінілборонової кислоти пінаколовий ефір (214 мг) замість 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколового ефіру. Реакційні умови: 30 хвилин при 130 °С. Вихід - 91 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,62 (с, 1H) 7,17-7,32 (м, 4H) 6,51 (м, 1H).

Приклад 150: 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-оцтова кислота

55 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксибензил)феніл)оцтову кислоту (700 мг), одержану із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксиізофталонітрилу і 2-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)феніл)оцтової кислоти, деметилували з одержанням названої сполуки. Вихід - 490 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,28 (с, 1H) 7,19 (д, $J=8,03$ Гц, 2H) 7,10 (д, $J=8,03$ Гц, 2H) 4,11 (с, 2H) 3,51 (с, 2H).

60 Приклад 151: 2-(4-Хлорбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 2-(4-хлорбензил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (580 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 2-(4-хлорбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 280 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,36-7,43 (м, 2H) 7,29 (с, 1H) 7,18 (д, J=8,53 Гц, 2H) 4,15 (с, 2H).

Приклад 152: 3,4-Дигідрокси-4'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (1,63 г) і 4,4,5,5-тетраметил-2-п-толіл-1,3,2-діоксаборолану (1,10 г) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 120 хвилин при 130 °С. Вихід - 0,21 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,13-7,32 (м, 4H) 6,64 (с, 1H) 2,36 (с, 3H).

Приклад 153: 3-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-пропанова кислота

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 3-(4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксифеніл)феніл)пропанову кислоту (100 мг), одержану із 3-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)феніл)пропанової кислоти і 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 12 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,10-7,24 (м, 5H) 4,20 (с, 2H) 2,82-2,94 (м, 2H) 2,51-2,65 (м, 2H).

Приклад 154: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)бензил)-ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 54, 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)бензил)ізофталонітрил (200 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(трифторметил)бензил)-1,3,2-діоксаборолану, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 96 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,59 (д, J=8,07 Гц, 2H) 7,45 (д, J=8,07 Гц, 2H) 6,96 (шир. с, 1H) 4,24 (с, 2H).

Приклад 155: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)стирил)-ізофталонітрил

Використовуючи методику, описану в Прикладі 37, (Е)-4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)стирил)ізофталонітрил (43 мг), одержаний із 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу і транс-2-(4-(трифторметил)феніл)вінілборонової кислоти, деметилювали з одержанням названої сполуки. Вихід - 10 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,50 (д, J=1,00 Гц, 1H) 7,29-7,35 (м, 2H) 7,25 (д, J=1,00 Гц, 2H) 7,18 (д, J=1,00 Гц, 2H).

Приклад 156: 4,5-Дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрил

Одержання 4,5-дигідрокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрилу описано в Прикладі 53. До суміші 4,5-дигідрокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрилу (0,15 г) у DCM додавали mCPBA (0,08 г) при 0 °С. Через 2 години розчинник випаровували. Хроматографічне очищення давало названу сполуку. Вихід - 0,1 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,52 (м, 2H) 7,37 (м, 2H) 6,78 (с, 1H) 2,35 (с, 3H).

Приклад 157: 4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойна кислота

4-(2,6-Диціано-3-гідрокси-4-метоксифенілтіо)бензойна кислота

До суміші 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетату (1,0 г), цинку (1,2 еквівалента) і п-меркаптобензойної кислоти (0,62 г) у DMF (20 мл) додавали комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (0,9 еквів.). Перемішувану реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 160 °С протягом 30 хвилин, після чого додавали воду, і розчинники випаровували. До залишку додавали 5М розчин NaOH, і суміш перемішували протягом 30 хвилин, екстрагували за допомогою EtOAc, фільтрували через фільтр фірми Pall, охолоджували і підкисляли HCl з одержанням твердої речовини, що фільтрували і промивали водою і діетиловим ефіром. Вихід - 818 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,85 (м, 2H) 7,13 (м, 2H) 6,92 (с, 1H) 3,71 (с, 3H).

4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойна кислота

До суміші 4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксифенілтіо)-бензойної кислоти (0,7 г) у DCM в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (3-5 еквівалентів) при 0 °С. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в метанол. Після випаровування розчинника додавали 5М розчин NaOH, і суміш перемішували протягом 30 хвилин, промивали за допомогою EtOAc, охолоджували і підкисляли HCl з одержанням твердого продукту, що фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту очищували хроматографією. Вихід - 0,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,87 (м, 2H) 7,42 (с, 1H) 7,19 (м, 2H).

Приклад 158: 2-(4-Етилфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Етилфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

2-(4-Етилфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил одержували із 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетату (1,0 г) і 4-етилтіофенолу (0,5 мл) замість п-меркаптобензойної кислоти, як описано в Прикладі 157. Вихід - 1,01 г.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,26-6,90 (м, 5H) 3,71 (с, 3H) 2,56 (кв., 2H) 1,15 (т, 3H).

2-(4-Етилфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(4-етилфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (0,7 г) замість 4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксифенілтію)бензойної кислоти, як описано в Прикладі 157. Вихід - 0,213 г.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,35 (с, 1H) 7,20 (м, 2H) 7,14 (м, 2H) 2,57 (кв., 2H) 1,15 (т, 3H).

Приклад 159: 2-(4-Хлорфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Хлорфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

15 2-(4-Хлорфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил одержували із 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілацетату (1,0 г) і біс(п-хлорфеніл)дисульфиду (0,58 г) замість п-меркаптобензойної кислоти, як описано в Прикладі 157. Вихід - 0,99 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,41 (м, 2H) 7,23 (с, 1H) 7,15 (м, 2H) 3,68 (с, 3H).

2-(4-Хлорфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

20 Названу сполуку одержували з 2-(4-хлорфенілтію)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (0,7 г) замість 4-(2,6-диціано-3-гідрокси-4-метоксифенілтію)бензойної кислоти, як описано в Прикладі 157. Вихід - 0,494 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,34 (м, 2H) 7,02 (м, 2H) 6,40 (с, 1H).

Приклад 160: 4,5-Дигідрокси-2-(о-толілтію)ізофталонітрил

25 Названу сполуку одержували з 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифеніл ацетату (1,0 г) і 2-метилтіофенолу (0,42 г) замість п-меркаптобензойної кислоти, як описано в Прикладі 157, потім деметилювали, як описано в Прикладі 157. 4,5-Дигідрокси-2-(о-толілтію)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,31 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,39 (с, 1H) 7,27 (м, 1H) 7,14 (м, 2H) 6,72 (м, 1H) 2,39 (с, 3H).

30 Приклад 161: Метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтію)-бензоат

Одержання 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтію)бензойної кислоти описана в Прикладі 157. До 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтію)бензойної кислоти (1,0 г) у метанолі (16 мл) додавали тіонілхлорид (0,28 мл) протягом 30 хвилин при 0 °С, потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Продукт екстрагували в EtOAc і промивали сольовим розчином і водою. Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували. Вихід - 0,73 г.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,88 (м, 2H) 7,41 (с, 1H) 7,21 (м, 2H) 3,83 (с, 3H).

Приклад 162: 2-(2-Хлорфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

40 До суміші 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,4 г), цинку (1,2 еквівалента) і 2-хлортіофенолу (0,19 мл) у DMF (20 мл) додавали комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (0,9 еквівалента). Перемішувану реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 160 °С протягом 30 хвилин, після чого розчинник випаровували. Додавали воду, і тверду речовину фільтрували і розчиняли в 5М розчині NaOH. Нерозчинний матеріал фільтрували, і фільтрат підкисляли 37 % HCl з одержанням твердого продукту, що фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. 2-(2-хлорфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,22 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,74 (м, 1H) 7,41 (с, 1H) 7,26 (м, 2H) 6,70 (м, 1H).

Приклад 163: Метил 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтію)-бензоат

50 Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,9 г) і метилтіосаліцилату (0,63 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. Метил 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтію)бензоат очищували хроматографією. Вихід - 0,43 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,96-8,07 (м, 1H) 7,45-7,51 (м, 1H) 7,43 (с, 1H) 7,28-7,37 (м, 1H) 6,57-6,68 (м, 1H) 3,92 (с, 3H).

Приклад 164: 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтію)феніл)оцтова кислота

55 Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,9 г) і 4-меркаптофенілоцтової кислоти (0,63 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтію)феніл)оцтову кислоту очищували хроматографією. Вихід - 0,36 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,37 (с, 1H) 7,24 (м, 2H) 7,14 (м, 2H) 3,55 (с, 2H).

Приклад 165: 2-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтію)бензойна кислота

Одержання метил 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)-бензоату описано в Прикладі 163. Суміш метил 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензоату (0,3 г) і 2,5 М NaOH перемішували протягом 30 хвилин, після чого твердий матеріал фільтрували. Фільтрат збирали і підкисляли 37 % HCl з одержанням твердого продукту, що фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,103 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,00 (м, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,38-7,48 (м, 1H) 7,28 (м, 1H) 6,57 (д, 1H).

Приклад 166: 3-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропанова кислота

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,6 г) і 3-(4-меркаптофеніл)пропанової кислоти (0,46 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 3-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропанову кислоту очищували хроматографією. Вихід - 0,12 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,36 (с, 1H) 7,22 (м, 2H) 7,13 (м, 2H) 2,78 (т, 2H) 2,45-2,55 (м, 2H).

Приклад 167: 4,5-Дигідрокси-2-(4-метоксифенілтіо)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,9 г) і 4-метоксибензолтіолу (0,53 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 4,5-Дигідрокси-2-(4-метоксифенілтіо)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,42 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,32 (с, 1H) 7,30 (м, 2H) 6,94 (м, 2H) 3,74 (с, 3H).

Приклад 168: Метил 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)-феніл)ацетат

Одержання 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-оцтової кислоти описано в Прикладі 150. 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)оцтову кислоту (100 мг) етерифікували, використовуючи тіонілхлорид і метанол, з одержанням названої сполуки. Вихід - 38 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) м. ч. 7,18-7,25 (м, 5H) 4,23 (с, 2H) 3,68 (с, 2H) 3,63 (с, 3H).

Приклад 169: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксифенілтіо)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (1,0 г) і 3-метоксибензолтіолу (0,64 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксифенілтіо)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,34 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,38 (с, 1H) 7,27 (м, 1H) 6,84 (м, 1H) 6,74 (м, 1H) 6,67 (м, 1H) 3,73 (с, 3H).

Приклад 170: Метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)-бензоат

Метил 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокси)бензоат

Метил 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокси)бензоат одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,1 г) і метил 4-гідроксибензоату (0,047 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що реакційну суміш перемішували при 80 °C замість кімнатної температури. Після додавання води метил 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокси)бензоат збирали фільтрацією, промивали водою, і сушили під вакуумом. Вихід - 0,1 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,03 (с, 1H) 7,99 (м, 2H) 7,16 (м, 2H) 4,86-4,97 (м, 1H) 4,76-4,87 (м, 1H) 3,85 (с, 3H) 1,34 (д, 6H) 1,32 (д, 6H).

Метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)бензоат

Названу сполуку одержували з метил 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокси)бензоату (0,1 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,024 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,98 (м, 2H) 7,31 (с, 1H) 7,09 (м, 2H) 3,84 (с, 3H).

Приклад 171: 4,5-Дигідрокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 4-меркаптопіридину (0,095 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Після додавання води 4,5-діізопропокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою, і сушили під вакуумом. Вихід - 0,22 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,43 (м, 2H) 8,12 (с, 1H) 7,09 (м, 2H) 4,85-4,95 (м, 1H) 4,79-4,86 (м, 1H) 1,35 (д, 6H) 1,30 (д, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрилу (0,21 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,06 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,56 (м, 2H) 7,55 (с, 1H) 7,44 (м, 2H).

Приклад 172: 3-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,75 г) і м-меркаптобензойної кислоти (0,48 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 3-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту очищували хроматографією. Вихід - 0,28 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,81 (м, 1H) 7,67 (м, 1H) 7,36-7,54 (м, 3H).

Приклад 173: 2-(4-Ціанофенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (1,0 г) і 4-меркаптобензонітрилу (0,62 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 2-(4-Ціанофенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,03 г.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,61-7,69 (м, 2H) 7,34 (с, 1H) 7,23-7,29 (м, 2H).

Приклад 174: 4,5-Дигідрокси-2-(нафталін-2-ілтіо)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (0,8 г) і 2-нафталінтіолу (0,59 г) замість 2-хлортіофенолу, як описано в Прикладі 162. 4,5-Дигідрокси-2-(нафталін-2-ілтіо)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,04 г.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,71-7,86 (м, 5H) 7,42-7,52 (м, 2H) 7,31 (м, 1H).

Приклад 175: 2-(4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-N,N-діетилацетамід

Одержання 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-оцтової кислоти описано в Прикладі 150. Названу сполуку одержували з 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-оцтової кислоти (120 мг) і діетиламіну в присутності тіонілхлориду. Вихід - 36 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,12-7,29 (м, 5H) 4,21 (с, 2H) 3,70 (с, 2H) 3,37 (кв.д, J=7,12, 2,66 Гц, 4H) 1,09 (дт, J=11,43, 7,12 Гц, 6H).

Приклад 176: 2-(4-Етилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Етилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(4-Етилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 4-етилфенолу (0,095 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Після додавання води, 2-(4-етилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,27 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,97 (с, 1H) 7,21 (м, 2H) 6,89 (м, 2H) 4,80-5,00 (м, 1H) 4,60-4,78 (м, 1H) 2,59 (кв., 2H) 1,33 (д, 6H) 1,31 (д, 6H) 1,17 (т, 3H).

2-(4-Етилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(4-етилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,29 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,18 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,31 (с, 1H) 7,19 (м, 2H) 6,85 (м, 2H) 2,58 (кв., 2H) 1,17 (т, 3H).

Приклад 177: 2-(4-Ацетилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (250 мг) і 4'-гідроксіяцетофенону (116 мг) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, потім деметилювали, як описано в Прикладі 142. Реакційні умови для взаємодії 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу з 4'-гідроксіяцетофеноном: 1 день при кімнатній температурі і 1 день при 50 °С. 2-(4-Ацетилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували препаративною ВЕРХ з оберненою фазою. Вихід - 23 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 8,03-8,09 (м, 2H) 7,26 (с, 1H) 7,00-7,06 (м, 2H) 2,59 (с, 3H).

Приклад 178: 4,5-Дигідрокси-2-(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-ілокси)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (250 мг) і 5-гідроксі-1-інданону (155 мг) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, потім деметилювали, як описано в Прикладі 142. Реакційні умови для взаємодії 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу с 5-гідроксі-1-інданоном: 1 день при кімнатній температурі і 3 дні при 50 °С. 4,5-Дигідрокси-2-(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-ілокси)ізофталонітрил очищували препаративною ВЕРХ з оберненою фазою. Вихід - 19 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,71-7,78 (м, 1H) 7,26 (с, 1H) 7,00-7,07 (м, 2H) 3,08-3,19 (м, 2H) 2,67-2,82 (м, 2H).

Приклад 179: 2-(2'',6'-Диціано-3'',4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)оцтова кислота

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (1,63 г) і етил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (2,19 г) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. Реакційні умови: 120 хвилин при 130 °С. Вихід - 1,12 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,26-7,49 (м, 5H) 3,68 (с, 2H).

Приклад 180: 2-(2,4-Диметилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(2,4-Диметилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(2,4-Диметилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,50 г) і 2,4-диметилфенолу (0,19 мл) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом ще 2 годин. Після випаровування розчинників і додавання 2М розчину NaOH, 2-(2,4-диметилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,52 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,95 (с, 1H) 7,12 (м, 1H) 6,94 (м, 1H) 6,49 (м, 1H) 4,85-4,93 (м, 1H) 4,75-4,82 (м, 1H) 2,50 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 1,32 (д, 6H) 1,31 (д, 6H).

2-(2,4-Диметилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(2,4-диметилфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,52 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,35 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,30 (с, 1H) 7,10 (м, 1H) 6,92 (м, 1H) 6,42 (м, 1H) 2,30 (с, 3H) 2,24 (с, 3H).

Приклад 181: 2-(4-Хлорфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Хлорфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(4-Хлорфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,50 г) і 4-хлорфенолу (0,20 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом ще 2 годин. Після додавання води 2-(4-хлорфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил (0,54 г) збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,54 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,00 (с, 1H) 7,41-7,48 (м, 2H) 7,04-7,10 (м, 2H) 4,85-4,93 (м, 1H) 4,76-4,84 (м, 1H) 1,33 (д, 6H) 1,31 (д, 6H).

2-(4-Хлорфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(4-хлорфенокси)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,070 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,40-7,45 (м, 2H) 7,30 (с, 1H) 6,98-7,04 (м, 2H).

Приклад 182: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)-ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (500 мг) і п-гідроксибензо-трифториду (276 мг) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, потім деметилювали, як описано в Прикладі 142. Реакційні умови для взаємодії 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу з п-гідроксибензотрифторидом: 4 дні при кімнатній температурі і 5 днів при 50 °C. 4,5-Дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)ізофталонітрил очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою. Вихід - 196 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,04 (шир. с, 2H) 7,71-7,80 (м, 2H) 7,33 (с, 1H) 7,14-7,22 (м, 2H).

Приклад 183: 4,5-Дигідрокси-2-(1H-інден-3-іл)ізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 4-бром-3,5-диціано-1,2-фенілендіацетату (350 мг) і 3H-інден-1-боронової кислоти (220 мг) замість 3,4,5-трифторфенілборонової кислоти, як описано в Прикладі 7. 4,5-Дигідрокси-2-(1H-інден-3-іл)ізофталонітрил очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою. Вихід - 21 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) м. ч. 7,54-7,58 (м, 1H) 7,30 (с, 1H) 7,23-7,29 (м, 2H) 7,06-7,10 (м, 1H) 6,75 (т, 1H) 3,64 (д, 2H).

Приклад 184: 4,5-Дигідрокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил

2-(Бромметил)-4-гідрокси-5-метоксиізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрил (1,32 г), NBS (2,48 г) і AIBN (164 мг) у DCM (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували протягом ночі до кімнатної температури. Суміш охолоджували на крижаній бані, і нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха. До залишку додавали EtOAc (10 мл) і гептан (10 мл), і суміш кип'ятили зі зворотних холодильником. З гарячого розчинника видаляли нерозчинну олію. Суміш охолоджували до кімнатної температури, і осад відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан/AcOH). Сполуку використовували без додаткового очищення. Вихід - 646 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,05 (шир. с, 1H) 7,74 (с, 1H) 4,73 (с, 2H) 3,94 (с, 3H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил

Гідрид натрію (60 % в олії, 116 мг), морфолін (0,25 мл), DMF (1 мл) охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплях 2-(бромметил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (365 мг) у DMF (9 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин на крижаній бані і 2 годин 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли за допомогою декількох крапель води. Суміш випаровували досуха. Додавали EtOAc (25 мл), і нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха, і отриманий залишок піддавали хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан/АсОН). Вихід - 148 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,79 (шир. с, 1H) 7,62 (с, 1H) 3,90 (с, 3H) 3,61 (с, 2H) 3,51-3,56 (м, 4H) 2,40-2,46 (м, 4H).

4,5-Дигідрокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил

Змішували 4-гідрокси-5-метокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил (140 мг) і ацетонітрил (5 мл). До суміші додавали по краплях трибромід бору (2,05 мл, 1 M у DCM) у DCM (15 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, і потім гасили водою (0,22 мл). Суміш перемішували на крижаній бані. Осад фільтрували і промивали невеликою кількістю DCM. До твердої речовини додавали етанол (4 мл), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Нерозчинний матеріал відфільтровували з гарячого розчину. Кількість розчинника зменшували до приблизно 1,5 мл, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури. Етанол повільно випаровували в потоці повітря доти, поки не утворювався осад. Суміш перемішували на крижаній бані, фільтрували і промивали декількома краплями етанолу. Вихід - 45 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 9,98 (шир. с, 2H) 7,07 (с, 1H) 4,43 (с, 2H) 3,69-3,98 (м, 4H) 3,39 (шир. с, 4H).

Приклад 185: гідрохлорид 2-((діетиламіно)метил)-4,5-дигідроксіізофталонітрилу

Гідрохлорид 2-((діетиламіно)метил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрил (188 мг), NBS (354 мг), і AIBN (41 мг) у EtOAc (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і додавали діетиламін (0,52 мл) у метанолі (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і випаровували досуха. Залишок змішували з толуолом і випаровували досуха. Отриманий матеріал розчиняли в EtOAc і охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплях HCl у EtOAc. Осад фільтрували і промивали охолодженим EtOAc. Неочищений продукт перекристалізовували із суміші EtOAc/етанол. Вихід - 180 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,69 (шир. с, 1H) 7,81 (с, 1H) 4,39 (с, 2H) 3,96 (с, 3H) 3,21 (кв., 4H) 1,33 (т, 6H).

Гідрохлорид 2-((діетиламіно)метил)-4,5-дигідроксіізофталонітрилу

Гідрохлорид 2-((діетиламіно)метил)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (170 мг) і ацетонітрил (20 мл) охолоджували до -20 °C. До суміші додавали по краплях трибромід бору (1,7 мл, 1 M у DCM). Реакційну суміш підігрівали протягом ночі до кімнатної температури і потім охолоджували на крижаній бані. Додавали Метанол (10 мл), потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш випаровували досуха. Додавали по краплях 1M HCl у діетиловому ефірі. Осад фільтрували. Тверду речовину розтирали в EtOAc/етанол, толуол/EtOAc/АсОН і EtOAc. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (DCM/метанол). Продукт розчиняли в EtOAc і охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплях 1M HCl у EtOAc. Осад фільтрували і промивали холодним EtOAc. Вихід - 20 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,37 (шир. с, 3H) 7,41 (с, 1H) 4,36 (шир. с, 2H) 3,20 (шир. с, 4H) 1,31 (т, 6H).

Приклад 186: Гідрохлорид 4,5-дигідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)ізофталонітрилу (1:1)

4-Гідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)-5-метоксі-ізофталонітрил

4-Гідрокси-5-метокси-2-метилізофталонітрил (188 мг), NBS (356 мг) і AIBN (41 мг) у EtOAc (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані. Етаноламін (0,18 мл) розчиняли в метанолі (10 мл) і додавали до суміші. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і випаровували досуха. Залишок розтирали в EtOAc і метанолі. Вихід - 47 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,68 (шир. с, 1H) 7,14 (с, 1H) 5,04 (шир. с, 1H) 4,63 (с, 2H) 3,63 (с, 3H) 3,57-3,65 (м, 4H).

Гідрохлорид 4,5-дигідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)ізофталонітрилу (1:1)

4-Гідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)-5-метоксі-ізофталонітрил (47 мг), алюміній хлорид (76 мг) йодид натрію (57 мг) в ацетонітрилі кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і гасили 2n HCl (1 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу промивали ацетонітрилом. Об'єднані органічні фази

випаровували досуха. Залишок обробляли метанолом, і потім розчинник декантували. Розчин обробляли 1М HCl у EtOAc на крижаній бані. Продукт фільтрували. Вихід - 18 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,21 (шир. с, 1H) 9,94 (шир. с, 1H) 9,29 (шир. с, 1H) 7,86 (шир. с, 1H) 4,95 (шир. с, 2H) 3,82 (шир. с, 2H) 3,72 (шир. с, 2H).

5 Приклад 187: 4,5-Дигідрокси-2-(3-гідроксипропіл)ізофталонітрил

4-Гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)-5-метоксіізофталевий альдегід

5-(3-Гідроксипропіл)-2-метоксифенол (4,51 г) і гексаметилентетрамін (7,29 г) у AcOH (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Додавали концентровану HCl (9,1 мл), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали сольовий розчин (50 мл), і суміш екстрагували три рази за допомогою DCM (75 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і випаровували досуха. Залишок фільтрували через шар силікагелю, використовуючи суміш розчинників толуол/EtOAc/AcOH (8:1:1). Суміш випаровували досуха. Сполуку використовували без додаткового очищення. Вихід - 8,86 г.

4-Гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)-5-метоксіізофталонітрил

15 Гідрохлорид 4-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)-5-метоксіізофталевий альдегід (8,86 г), гідроксиламіну (7,75 г) і безводний натрій ацетат (12,20 г) у мурашиній кислоті (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш випаровували досуха. До залишку додавали ацетон (100 мл), і нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат випаровували досуха. Додавали THF (100 мл), оцтовий ангідрид (18,99 г) і триетиламін (51,9 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки не закінчувалася реакція (ТШХ). Суміш випаровували досуха. Залишок охолоджували на крижаній бані. До залишку додавали воду (100 мл) і доводили величину рН до приблизно 1 за допомогою концентрованої HCl. Водну фазу екстрагували три рази за допомогою EtOAc (100 мл), і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (25 мл). Органічну фазу екстрагували 25 два рази 2н NaOH (75 мл). Об'єднані органічні фази охолоджували на крижаній бані і доводили величину рН до приблизно 1 за допомогою концентрованої HCl. Осад фільтрували і промивали холодною водою. Вихід - 870 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,78 (шир. с, 1H) 7,62 (с, 1H) 3,89 (с, 3H) 3,46 (т, 2H) 2,81-2,87 (м, 2H) 1,68-1,77 (м, 2H).

30 4,5-Дигідрокси-2-(3-гідроксипропіл)ізофталонітрил

До суміші 4-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)-5-метоксіізофталонітрилу (570 мг), DCM (50 мл) в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (8,1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. До реакційної суміші додавали 5 % сульфід натрію доти, поки не спостерігалася зміна забарвлення суміші. Осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину розчиняли в 1М гідрокарбонаті натрію і промивали за допомогою EtOAc. Водну фазу охолоджували на крижаній бані і додавали 6н HCl. Продукт фільтрували і промивали водою. Вихід - 300 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,06 (шир. с, 2H) 7,22 (с, 1H) 4,57 (шир. с, 1H) 3,45 (т, J=6,32 Гц, 2H) 2,71-2,94 (м, 2H) 1,55-1,80 (м, 2H).

40 Приклад 188: 2-Аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрил

3-(Бензиламіно)-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат

Гідрид натрію (2,48 г) і бензиламін (11,29 мл) у толуолі (50 мл) нагрівали при 70 °C протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали Pd₂(dba)₃ (0,14 г), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (0,23 г) і 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (3,65 г). Суміш нагрівали при 85 °C протягом 3 годин і потім охолоджували на крижаній бані. До суміші додавали 4н HCl, і суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали три рази сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Залишок розтирали з гарячим 75 % етанолом і охолоджували на крижаній бані. Продукт відфільтровували і промивали 50 % етанолом. Вихід - 50 2,96 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,47 (с, 1H) 7,25-7,35 (м, 4H) 7,17-7,25 (м, 1H) 6,56 (т, J=6,90 Гц, 1H) 4,74 (д, J=7,03 Гц, 2H) 3,70 (с, 3H) 1,32 (с, 9H).

2-(Бензиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

3-(Бензиламіно)-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат і DCM (40 мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали фосфорну кислоту (2,1 г, 85 % водний розчин) і реакційну суміш перемішували при 40 °C доти, поки реакція не закінчувалася. Суміш охолоджували на крижаній бані. Розчинник декантували, і залишок промивали холодним DCM. Залишок розтирали з 10 % етанолом і охолоджували на крижаній бані. Тверді речовини відфільтровували і промивали крижаною водою. Вихід - 1,03 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,54 (шир. с, 1H) 7,27-7,36 (м, 5H) 7,19-7,26 (м, 1H) 6,48 (т, J=6,90 Гц, 1H) 4,74 (д, J=6,78 Гц, 2H) 3,68-3,80 (м, 3H).

2-Аміно-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(Бензиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (520 мг) повільно додавали до розчину хлориду алюмінію (993 мг) і йодиду натрію (1116 мг) в ацетонітрилі (15 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випаровували досуха. Додавали 1н НСІ (21 мл), потім додавали 1М сульфату натрію доти, поки не змінювалося забарвлення. Органічну фазу відокремлювали. Водну фазу екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Додавали гептан (9 мл) і EtOAc (1 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником. Неочищений продукт фільтрували з гарячого розчину і піддавали хроматографії на силікагелі. Вихід - 160 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,98 (шир. с, 1H) 9,7 (шир. с, 1H) 6,97 (с, 1H) 5,85 (с, 2H).

Приклад 189: 4,5-Дигідрокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил

15 трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піролідин-1-іл)феніл- карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (1,06 г) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піролідин-1-іл)фенілкарбонат. Неочищений продукт розтирали з гарячим етанолом. Вихід - 1,03 г.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,53 (с, 1H) 3,77 (с, 3H) 3,68-3,73 (м, 4H) 1,88-1,96 (м, 4H) 1,40 (с, 9H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил

25 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піролідин-1-іл)фенілкарбонат (530 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил. Вихід - 260 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,48 (шир. с, 1H) 7,34 (с, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,70 (т, J=6,40 Гц, 4H) 1,88-1,93 (м, 4H).

4,5-Дигідрокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил

30 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил. Неочищений продукт розчиняли в 8н NaOH і промивали два рази за допомогою EtOAc. Водну фазу охолоджували на крижаній бані і додавали концентровану НСІ. Осад фільтрували і промивали водою. Вихід - 32 мг.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,61 (шир. с, 2H) 7,02 (с, 1H) 3,64 (т, J=6,30 Гц, 4H) 1,90 (м, 4H).

Приклад 190: 2-(2,6-Диметилморфоліно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил трет-бутил 2,4-диціано-3-(2,6-диметилморфоліно)-6-метоксифенілкарбонат

40 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-3-(2,6-диметилморфоліно)-6-метоксифенілкарбонат. Вихід - 159 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,69 (с, 1H) 3,82 (с, 3H) 3,67-3,77 (м, 2H) 3,26 (д, J=11,29 Гц, 2H) 2,94 (дд, J=11,80, 10,04 Гц, 2H) 1,40 (с, 9H) 1,11 (д, J=6,27 Гц, 6H).

2-(2,6-Диметилморфоліно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

45 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-3-(2,6-диметилморфоліно)-6-метоксифеніл-карбонат (159 мг) перетворювали в 2-(2,6-диметилморфоліно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил. Для виділення неочищеного продукту з реакційної суміші додавали сольовий розчин. Суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Вихід - 139 мг.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,74 (шир. с, 1H) 7,50 (с, 1H) 3,85 (с, 3H) 3,66-3,75 (м, 2H) 3,23 (д, J=11,54 Гц, 2H) 2,88-2,96 (м, 2H) 1,10 (д, J=6,27 Гц, 6H).

2-(2,6-Диметилморфоліно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

55 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 2-(2,6-диметилморфоліно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (139 мг) перетворювали в 2-(2,6-диметилморфоліно)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали з гарячим толуолом. Вихід - 5,7 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,41 (шир. с, 1H) 10,63 (шир. с, 1H) 7,14 (с, 1H) 3,53-3,80 (м, 2H) 3,16 (д, J=11,29 Гц, 2H) 2,89 (д, J=11,05 Гц, 2H) 1,09 (д, J=6,27 Гц, 6H).

Приклад 191: 4,5-Дигідрокси-2-морфоліноізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-морфолінофенілкарбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-морфолінофеніл-карбонат. Неочищений продукт кристалізували з етанолу. Вихід - 312 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,70 (с, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,69-3,77 (м, 4H) 3,28-3,34 (м, 4H) 1,40 (с, 9H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-морфоліноізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-морфолінофенілкарбонат (312 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-морфоліноізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали з діетиловим ефіром. Вихід - 109 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,76 (шир. с, 1H) 7,49 (с, 1H) 3,85 (с, 3H) 3,71 (т, J=4,02 Гц, 4H) 3,28 (т, J=4,52 Гц, 4H).

4,5-Дигідрокси-2-морфоліноізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-морфоліноізофталонітрил (109 мг) перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-морфоліноізофталонітрил. Неочищений продукт розчиняли в 4н NaOH (5 мл) і промивали два рази за допомогою EtOAc (5 мл). Водну фазу охолоджували на крижаній бані і доводили величину рН до <3 концентрованою HCl. Осад фільтрували і промивали три рази холодною водою. Вихід - 26 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 10,91 (шир. с, 2H) 7,12 (с, 1H) 3,56-3,83 (м, 4H) 3,21-3,26 (м, 4H).

Приклад 192: 4,5-Дигідрокси-2-(ізопропіламіно)ізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-3-(ізопропіламіно)-6-метоксифеніл-карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (1,41 г) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-3-(ізопропіламіно)-6-метоксифенілкарбонат. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників гептан/EtOAc. Вихід - 541 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,58 (с, 1H) 5,07 (д, J=9,29 Гц, 1H) 3,98-4,15 (м, 1H) 3,76 (с, 3H) 1,40 (с, 9H) 1,21 (д, J=6,27 Гц, 6H).

4-Гідроксі-2-(ізопропіламіно)-5-метоксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-3-(ізопропіламіно)-6-метоксифенілкарбонат (535 мг) перетворювали в 4-гідроксі-2-(ізопропіламіно)-5-метоксіізофталонітрил. Вихід - 265 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,57 (шир. с, 1H) 7,39 (с, 1H) 4,94 (д, J=9,29 Гц, 1H) 4,09 (м, 1H) 3,79 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,27 Гц, 6H).

4,5-Дигідроксі-2-(ізопропіламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідроксі-2-(ізопропіламіно)-5-метоксіізофталонітрил (250 мг) перетворювали в 4,5-дигідроксі-2-(ізопропіламіно)ізофталонітрил. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників гептан/EtOAc, що містить 0,05 % TFA. Вихід - 175 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,29 (шир. с, 1H) 9,98 (шир. с, 1H) 7,04 (с, 1H) 4,71 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,94-4,06 (м, 1H) 1,18 (д, J=6,27 Гц, 6H).

Приклад 193: 4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксипропіламіно)-ізофталонітрил трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(3-метоксипропіламіно)-фенілкарбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(3-метоксипропіламіно)фенілкарбонат. Продукт піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників толуол/EtOAc. Вихід - 355 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,52 (с, 1H) 5,98 (т, J=5,90 Гц, 1H) 3,74 (с, 3H) 3,58 (кв., J=6,53 Гц, 2H) 3,42 (т, J=5,90 Гц, 2H) 3,23 (с, 3H) 1,82 (квінт., J=6,34 Гц, 2H) 1,40 (с, 9H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(3-метоксипропіламіно)феніл-карбонат (320 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил. Вихід - 188 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,51 (шир. с, 1H) 7,34 (с, 1H) 5,89 (т, J=5,90 Гц, 1H) 3,76 (с, 3H) 3,57 (кв., J=6,53 Гц, 2H) 3,42 (т, J=6,02 Гц, 2H) 3,23 (с, 3H) 1,81 (м, 2H).

4,5-Дигідрокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил (188 мг) перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипропіламіно)-ізофталонітрил. Продукт розтирали із сумішшю толуол/EtOAc (1:1). Вихід - 57 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,20 (шир. с, 1H) 9,82 (шир. с, 1H) 6,99 (с, 1H) 5,68 (шир. с, 1H) 3,53 (кв., J=6,02 Гц, 2H) 3,41 (т, J=5,90 Гц, 2H) 3,23 (с, 3H) 1,69-1,85 (м, 2H).

Приклад 194: 2,4,5-Тригідроксіізофталонітрил

2,4-Дигідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід

5 4-Метоксибензол-1,3-діол (2,00 г) розчиняли в TFA (50 мл). Додавали гексаметилентетрамін (8,00 г), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. TFA випаровували і додавали 4М HCl (60 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Твердий продукт фільтрували, промивали 4М розчином HCl і сушили. Вихід - 0,64 г.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,98 (шир. с, 1H) 10,30 (с, 1H) 10,10 (с, 1H) 7,50 (с, 1H) 3,84 (с, 3H).

(1E,1'E)-2,6-Дигідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксибензальдегіду оксим

15 2,4-Дигідрокси-5-метоксіізофталевий альдегід (0,60 г) розчиняли в THF (25 мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,85 г) і піридин (1,48 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3½ годин. THF випаровували і додавали лід. Тверду речовину фільтрували, промивали крижаною водою і сушили. Вихід - 0,41 г.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,68 (с, 1H) 11,11 (с, 1H) 10,58 (с, 1H) 10,43 (с, 1H) 8,49 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,14 (с, 1H) 3,74 (с, 3H).

2,4-Дигідрокси-5-метоксіізофталонітрил

20 (1E,1'E)-2,6-Дигідрокси-3-((E)-(гідроксііміно)метил)-5-метоксибензальдегіду оксим (0,41 г) розчиняли в оцтовому ангідриді (20 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин, після чого її охолоджували до кімнатної температури. Додавали толуол і воду, і розчинники випаровували. Після перемішування з льодом, тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили. Тверду речовину розчиняли в метанолі (10 мл). Додавали метилат натрію (1,68 мл, 21 % розчин у метанолі) при 0 °C. Розчин перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Метанол випаровували. Додавали лід і доводили величину pH до 2 за допомогою концентрованої HCl. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, промивали водою і сольовим розчином. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Вихід - 0,32 г.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,69 (шир. с, 1H) 11,52 (шир. с, 1H) 7,45 (с, 1H) 3,81 (с, 3H).

2,4,5-Тригідроксіізофталонітрил

Висушений за допомогою молекулярного сита ацетонітрил (20 мл) охолоджували на крижаній бані. До розчинника повільно додавали хлорид алюмінію (210 мг), так щоб температура підтримувалася нижче 30 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали йодид натрію (158 мг), і розчин перемішували протягом 15 хвилин. Додавали 2,4-дигідрокси-5-метоксіізофталонітрил (100 мг), і реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 45 хвилин, після чого її охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші послідовно додавали 2М HCl (10 мл) і сульфат натрію (50 мг). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали два рази 2М HCl, два рази водою й один раз сольовим розчином. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Залишок розтирали з DCM. Тверду речовину фільтрували і промивали за допомогою DCM. Вихід - 49 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,22 (шир. с, 2H) 10,15 (шир. с, 1H) 7,08 (с, 1H).

Приклад 195: 2-Етил-4,5-дигідроксіізофталонітрил

45 Одержання 4,5-дигідрокси-2-вінілізофталонітрилу описано в Прикладі 89. 4,5-Дигідрокси-2-вінілізофталонітрил (70 мг) розчиняли в метанолі (8 мл). У реактор H-Cube завантажували картридж 10 % Pd/C. Розчин фільтрували і пропускали два рази через реактор H-Cube з об'ємною швидкістю 1 мл/хв. Зібраний розчин випаровували. Вихід - 30 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,09 (шир. с, 2H) 7,23 (с, 1H) 2,78 (кв., 2H) 1,19 (т, 3H).

50 Приклад 196: 3,4-Дигідрокси-4'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил

До суміші 2-бром-4,5-дигідроксіізофталонітрилу (200 мг) і 4-метоксифенілборонової кислоти (127 мг) у етанолі (1 мл) і воді (1 мл) додавали ацетат паладію(II) (7,5 мг) і DBU (120 мг). Перемішувану реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин при 150 °C. Гарячу реакційну суміш фільтрували. Після охолодження фільтрат підкисляли 1М HCl (1 мл). Проводили перекристалізацію з етанолу (1 мл). Тверду речовину фільтрували і промивали сумішшю вода-етанол 2:1. Вихід - 72 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,23 (шир. с, 2H) 7,37-7,45 (м, 2H) 7,33 (с, 1H) 7,02-7,12 (м, 2H) 3,83 (с, 3H).

Приклад 197: 3,4-Дигідрокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

60 2",6'-Дициано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-3-карбонова кислота

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (500 мг) і 3-карбоксибенілборонової кислоти (426 мг) у етанолі (3 мл) і ацетонітрилі (6 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (76 мг) і 2М карбонат натрію (3 мл). Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин при 150 °С. Додавали 1М NaOH (30 мл), і суміш

перемішували протягом 2 годин. Етанол і ацетонітрил випаровували. Водну фазу промивали три рази толуолом і потім підкисляли шляхом додавання 4М HCl при охолодженні. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід - 570 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,08 (д, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,72-7,78 (м, 2H) 7,64-7,72 (м, 1H) 3,95 (с, 3H).

3-Гідрокси-4-метокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

2",6'-Диціано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-3-карбонову кислоту (200 мг), морфолін (0,12 мл), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (130 мг), DIPEA (0,30 мл) і 1-гідроксибензотриазолу гідрат (104 мг) розчиняли в DMF (5 мл), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали на лід (50 г) і додавали 1М HCl (5 мл). Тверду речовину фільтрували і промивали водою. Неочищену суміш очищували колонковою флеш-хроматографією (DCM/метанол). Вихід - 70 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,49-7,66 (м, 5H) 3,91 (с, 3H) 3,50-3,77 (м, 8H).

3,4-Дигідрокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил

До сухої суміші 3-гідрокси-4-метокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрилу (70 мг) у DCM (5 мл) в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (0,96 мл) при -10 °С. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш метанол (1 мл)/лід. Тверду речовину фільтрували і промивали водою. Вихід - 30 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,26 (шир. с, 2H) 7,44-7,70 (м, 4H) 7,37 (с, 1H) 3,45-3,75 (м, 8H).

Приклад 198: N-Бутил-2",6'-диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід

2",6'-Диціано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-4-карбонова кислота

До суміші 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрилу (500 мг) і 4-карбоксибенілборонової кислоти (329 мг) у етанолі (3 мл) і ацетонітрилі (6 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (76 мг) і 2М карбонат натрію (3 мл). Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин при 150 °С. Додавали 1М NaOH (30 мл), і суміш перемішували протягом 2 годин. Етанол і ацетонітрил випаровували. Водну фазу промивали три рази толуолом і потім підкисляли шляхом додавання 4 М HCl при охолодженні. Продукт фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід - 560 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 13,09 (шир. с, 1H) 7,93-8,06 (м, 2H) 7,41-7,54 (м, 2H) 6,80 (с, 1H) 3,69 (с, 3H).

N-Бутил-2",6'-диціано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-4-карбоксамід

2",6'-Диціано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-4-карбонову кислоту (200 мг), бутиламін (0,13 мл), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (130 мг), DIPEA (0,30 мл) і 1-гідроксибензотриазолу гідрат (104 мг) розчиняли в DMF (5 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Додавали 1М NaOH (20 мл). Реакційну суміш промивали три рази толуолом і потім підкисляли шляхом додавання 4М HCl. Додавали EtOAc, і органічну фазу промивали 1М HCl, 1М гідрокарбонатом натрію, водою і сольовим розчином. Промиту органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували досуха. Вихід - 100 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 8,58 (м, 1H) 7,88-8,03 (м, 2H) 7,75 (с, 1H) 7,51-7,65 (м, 2H) 3,96 (с, 3H) 3,25-3,28 (м, 2H) 1,47-1,59 (м, 2H) 1,35 (м, 2H) 0,91 (т, 3H).

N-Бутил-2",6'-диціано-3",4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід

До сухої суміші N-бутил-2",6'-диціано-3'-гідрокси-4'-метоксибіфеніл-4-карбоксаміду (90 мг) у DCM (5 мл) в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (1,23 мл) при -10 °С. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш метанол (1 мл)/лід. Тверду речовину фільтрували і промивали водою. Вихід - 58 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 11,29 (шир. с, 2H) 8,47-8,71 (м, 1H) 7,85-8,08 (м, 2H) 7,49-7,70 (м, 2H) 7,37 (с, 1H) 3,26-3,32 (м, 2H) 1,46-1,64 (м, 2H) 1,27-1,44 (м, 2H) 0,92 (т, 3H).

Приклад 199: 2-(3,3-Диметилбутил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Одержання (Е)-2-(3,3-диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрилу описано в Прикладі 28. (Е)-2-(3,3-Диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил (150 мг) розчиняли в метанолі (12 мл). У реактор H-Cube завантажували картридж із 10 % Pd/C. Розчин фільтрували і прокачували через реактор H-Cube з об'ємною швидкістю 1 мл/хв. Зібраний розчин випаровували. Перекристалізацію проводили з розчину етанол-вода. Вихід - 30 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,17 (с, 1H) 2,73 (дт, 2H) 1,38 (дт, 2H) 0,96 (с, 9H).

Приклад 200: 4,5-Дигідрокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піперидин-1-іл)феніл- карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (353 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піперидин-1-іл)фенілкарбонат. Неочищений продукт розтирали з гарячим 90 % етанолом. Вихід - 145 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 -хлороформ-d) м. ч. 7,43 (с, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,23-3,42 (м, 4H) 1,70-1,80 (м, 4H) 1,60-1,70 (м, 2H) 1,43 (с, 9H).

10 4-Гідрокси-5-метокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(піперидин-1-іл)фенілкарбонат (140 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил. Для виділення неочищеного продукту з реакційної суміші додавали воду. Суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували досуха. Вихід - 54 мг.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,62 (с, 1H) 7,44 (с, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,20-3,26 (м, 4H) 1,60-1,68 (м, 4H) 1,52-1,59 (м, 2H).

4,5-Дигідрокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил. Неочищений продукт розчиняли в 2M NaOH і промивали за допомогою EtOAc. Додавали концентровану HCl, і водну фазу випаровували досуха. Залишок розтирали в суміші толуол/EtOAc/AsOH (8/3/3) і CDCl_3 . Вихід - 10 мг.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) м. ч. 7,05 (с, 1H) 3,25-3,30 (м, 4H) 1,70-1,80 (м, 4H) 1,60-1,65 (м, 2H).

Приклад 201: 2-(Гексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-3-(гексиламіно)-6-метоксифеніл- карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-3-(гексиламіно)-6-метоксифенілкарбонат. Неочищений продукт розтирали з гарячим 90 % етанолом. Вихід - 324 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,51 (с, 1H) 5,92 (т, $J=6,27$ Гц, 1H) 3,74 (с, 3H) 3,49 (кв., $J=6,78$ Гц, 2H) 1,50-1,60 (м, 2H) 1,39 (с, 9H) 1,19-1,35 (м, 6H) 0,85 (т, $J=6,78$ Гц, 3H).

2-(Гексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

35 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-3-(гексиламіно)-6-метоксифенілкарбонат (320 мг) перетворювали в 2-(гексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил. Вихід - 251 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,49 (шир. с, 1H) 7,33 (с, 1H) 5,81 (т, $J=5,90$ Гц, 1H) 3,77 (с, 3H) 3,48 (кв., $J=6,69$ Гц, 2H) 1,49-1,59 (м, 2H) 1,26 (шир. с, 6H) 0,85 (т, $J=6,53$ Гц, 3H).

40 2-(Гексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 2-(гексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (251 мг) перетворювали в 2-(гексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали в суміші розчинників гептан/EtOAc (5/2). Вихід - 36 мг.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,24 (шир. с, 1H) 9,81 (шир. с, 1H) 6,97 (с, 1H) 5,61 (т, $J=6,32$ Гц, 1H) 3,39-3,48 (м, 2H) 1,42-1,59 (м, 2H) 1,20-1,40 (м, 6H) 0,78-0,90 (м, 3H).

Приклад 202: 2-(Циклогексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-3-(циклогексиламіно)-6-метоксифеніл- карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-3-(циклогексиламіно)-6-метоксифенілкарбонат. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (толуол). Вихід - 257 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,56 (с, 1H) 5,12 (д, $J=9,29$ Гц, 1H) 3,75 (с, 3H) 3,65-3,74 (м, 1H) 1,91 (д, $J=10,54$ Гц, 2H) 1,66-1,74 (м, 2H) 1,56 (д, $J=12,30$ Гц, 1H) 1,39 (с, 9H) 1,13-1,37 (м, 5H).

55 2-(Циклогексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-3-(циклогексиламіно)-6-метоксифеніл-карбонат (257 мг) перетворювали в 2-(циклогексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил. Для виділення неочищеного продукту з реакційної суміші, суміш випаровували досуха. Додавали воду. Суміш екстрагували три рази за допомогою EtOAc.

Органічні фази сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували досуха. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі (толуол/ EtOAc). Вихід - 94 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,58 (шир. с, 1H) 7,37 (с, 1H) 4,99 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 3,78 (с, 3H) 3,66-3,75 (м, 1H) 1,86-1,96 (м, 2H) 1,65-1,74 (м, 2H) 1,56 (д, $J=10,29$ Гц, 1H) 1,11-1,41 (м, 5H).

2-(Циклогексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 2-(циклогексиламіно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (85 мг) перетворювали в 2-(циклогексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали із сумішшю розчинників гептан/ EtOAc (3/1). Вихід - 19 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,27 (шир. с, 1H) 9,95 (шир. с, 1H) 7,03 (с, 1H) 4,78 (д, $J=9,03$ Гц, 1H) 3,65 (шир. с, 1H) 1,90 (м, 2H) 1,65-1,73 (м, 2H) 1,56 (д, $J=11,80$ Гц, 1H) 1,19-1,35 (м, 5H).

Приклад 203: 4,5-Дигідрокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил

трет-бутил-2,4-диціано-6-метокси-3-(2-метоксietiламіно)фенілкарбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил-2,4-диціано-6-метокси-3-(2-метоксietiламіно)фенілкарбонат. Неочищений продукт розчиняли в суміші розчинників толуол/ EtOAc (9/1). Нерозчинний матеріал відфільтровували. Суміш випаровували досуха. Вихід - 410 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,54 (с, 1H) 5,62 (т, $J=6,27$ Гц, 1H) 3,75 (с, 3H) 3,65 (кв., $J=5,60$ Гц, 2H) 3,51 (т, $J=5,63$ Гц, 2H) 3,25 (с, 3H) 1,39 (с, 9H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(2-метоксietiламіно)феніл-карбонат (400 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали з гептаном. Вихід - 45 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,61 (шир. с, 1H) 7,36 (с, 1H) 5,56 (т, $J=6,06$ Гц, 1H) 3,78 (с, 3H) 3,65 (кв., $J=6,06$ Гц, 2H) 3,50 (т, $J=5,48$ Гц, 2H) 3,26 (с, 3H).

4,5-Дигідрокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил (40 мг) перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксietiламіно)ізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали із сумішшю розчинників толуол/ EtOAc (4/1). Вихід - 18 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) м. ч. 6,99 (с, 1H) 3,71 (т, $J=1,00$ Гц, 2H) 3,59 (т, $J=1,00$ Гц, 2H) 3,39 (с, 3H).

Приклад 204: 2-(4-Бензилпіперидин-1-іл)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

3-(4-Бензилпіперидин-1-іл)-2,4-диціано-6-метоксифеніл-трет-бутилкарбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в 3-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників толуол/ EtOAc . Вихід - 562 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,64 (с, 1H) 7,11-7,34 (м, 5H) 3,80 (с, 3H) 3,39 (м, 2H) 3,16 (т, $J=11,12$ Гц, 2H) 2,57 (д, $J=7,07$ Гц, 2H) 1,59-1,77 (м, 3H) 1,29-1,46 (м, 2H) 1,38 (с, 9H).

2-(4-Бензилпіперидин-1-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутил-карбонат (550 мг) перетворювали в 2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил. Для виділення неочищеного продукту з реакційної суміші, суміш випаровували досуха. Залишок охолоджували на крижаній бані і додавали воду. Продукт фільтрували і промивали крижаною водою. Вихід - 267 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,64 (шир. с, 1H) 7,44 (с, 1H) 7,26-7,32 (м, 2H) 7,18-7,23 (м, 3H) 3,83 (с, 3H) 3,33-3,39 (м, 2H) 3,09-3,19 (м, 2H) 2,57 (д, $J=6,78$ Гц, 2H) 1,66 (м, 3H) 1,34 (м, 2H).

2-(4-Бензилпіперидин-1-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (269 мг) перетворювали в 2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил. Неочищений продукт кристалізували з гептан/ EtOAc (10/1). Вихід - 80 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,31 (шир. с, 1H) 10,60 (шир. с, 1H) 7,25-7,33 (м, 2H) 7,16-7,25 (м, 3H) 7,08 (с, 1H) 3,30 (д, $J=1,00$ Гц, 2H) 3,12 (т, $J=1,00$ Гц, 2H) 2,56 (д, $J=6,57$ Гц, 2H) 1,64 (д, $J=10,11$ Гц, 3H) 1,26-1,39 (м, 2H).

5 Приклад 205: 4,5-Дигідрокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил
трет-бутил-2,4-диціано-6-метокси-3-(пентан-3-іламіно)феніл карбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксифенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил-2,4-диціано-6-метокси-3-(пентан-3-іламіно)фенілкарбонат. Неочищений продукт піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників гептан/ EtOAc . Вихід - 709 мг.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,57 (с, 1H) 5,06 (д, $J=9,60$ Гц, 1H) 3,77-3,84 (м, 1H) 3,75 (с, 3H) 1,51-1,64 (м, 4H) 1,39 (с, 9H) 0,89 (т, $J=7,58$ Гц, 6H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил

15 Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-6-метокси-3-(пентан-3-іламіно)феніл-карбонат (780 мг) перетворювали в 4-гідрокси-5-метокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил. Для виділення продукту суміш випаровували досуха. Залишок охолоджували на крижаній бані і додавали воду. Продукт фільтрували і промивали крижаною водою. Вихід - 551 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,61 (шир. с, 1H) 7,37 (с, 1H) 4,93 (д, $J=9,60$ Гц, 1H) 3,81-3,87 (м, 1H) 3,79 (с, 3H) 1,50-1,63 (м, 4H) 0,85-0,92 (м, 6H).

20 4,5-Дигідрокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 4-гідрокси-5-метокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил (540 мг) перетворювали в 4,5-дигідрокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил. Неочищений продукт кристалізували з гептан/ EtOAc (7/3) і піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш розчинників гептан/ EtOAc . Вихід — 64 мг.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,29 (шир. с, 1H) 10,28 (шир. с, 1H) 7,02 (с, 1H) 4,73 (д, $J=10,04$ Гц, 1H) 3,75 (дт, $J=10,16$, 5,96 Гц, 1H) 1,46-1,59 (м, 4H) 0,88 (т, $J=7,40$ Гц, 6H).

Приклад 206: (Е)-2-(4-Етилбензиліденаміно)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

30 Одержання 2-аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрилу описане в Прикладі 188. 2-Аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрил (100 мг), 4-етилбензальдегід (306 мг) і етанол (4 мл) піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 15 хвилин при 125 °С. Суміш випаровували досуха, і залишок розтирали з гептаном. Продукт фільтрували і промивали гептаном. Вихід - 14 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) м. ч. 8,52 (с, 1H) 7,88 (д, $J=7,78$ Гц, 2H) 7,33 (д, $J=8,03$ Гц, 2H) 7,19 (с, 1H) 2,73 (кв., $J=7,61$ Гц, 2H) 1,27 (т, $J=7,53$ Гц, 3H).

Приклад 207: (Е)-4,5-Дигідрокси-2-(4-метоксибензиліденаміно)ізофталонітрил

35 Одержання 2-аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрилу описане в Прикладі 188. 2-Аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрил (100 мг), 4-метоксибензальдегід (306 мг) і етанол (4 мл) піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 30 хвилин при 130 °С. Суміш випаровували досуха, і залишок промивали гептаном. Продукт кристалізували з гептан/ EtOAc (3/1). Вихід - 46 мг.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 10,94 (шир. с, 2H) 8,58 (с, 1H) 7,92 (д, $J=8,78$ Гц, 2H) 7,24 (с, 1H) 7,13 (д, $J=8,53$ Гц, 2H) 3,84 (с, 3H).

Приклад 208: (Е)-2-(4-Фторбензиліденаміно)-4,5-дигідрокси-ізофталонітрил

45 Одержання 2-аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрилу описане в Прикладі 188. 2-Аміно-4,5-дигідроксиізофталонітрил (100 мг), 4-фторбензальдегід (283 мг) і етанол (4 мл) піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 30 хвилин при 130 °С. Суміш випаровували досуха, і залишок розтирали із сумішшю гептан/ EtOAc (3/1). Продукт кристалізували із суміші гептан/ EtOAc (3/1). Вихід - 56 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,03 (шир. с, 2H) 8,71 (с, 1H) 8,05 (дд, $J=8,66$, 5,65 Гц, 2H) 7,48 (т, $J=9,03$ Гц, 2H) 7,28 (с, 1H).

50 Приклад 209: 4,5-Дигідрокси-2-тозилізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(п-толілтію)ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(п-толілтію)ізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 4-метилбензолтіюлу (0,11 г) замість 4-(трифторметил)тіюфенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом ще 2 годин. Після додавання води 4,5-діізопропокси-2-(п-толілтію)ізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою, і сушили під вакуумом. Вихід - 0,28 г.

55 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,99 (с, 1H) 7,08-7,24 (м, 4H) 4,82-4,93 (м, 1H) 4,72-4,85 (м, 1H) 2,27 (с, 3H) 1,33 (д, 6H) 1,29 (д, 6H).

60 4,5-Діізопропокси-2-тозилізофталонітрил

До суміші 4,5-діізопропокси-2-(п-толілтію)ізофталонітрилу (0,27 г) у DCM (4 мл) додавали mCPBA (0,66 г) при кімнатній температурі. Через 8 годин розчинник випаровували. Додавали 1М розчин NaOH, і твердий матеріал збирали, промивали 1М NaOH і сушили під вакуумом. Вихід - 0,29 г.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,99 (с, 1H) 7,45 (м, 2H) 7,06 (м, 2H) 4,85-4,93 (м, 1H) 4,77-4,86 (м, 1H) 2,47-2,53 (с, 3 H, перекривання із сигналом розчинника) 1,33 (д, 6H) 1,29 (д, 6H).

MS-ES m/z 399 (M+1)

4,5-Дигідрокси-2-тозилізофталонітрил

10 Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-тозилізофталонітрилу (0,29 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтію)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. Вихід - 0,08 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,90 (м, 2H) 7,53 (м, 2H) 7,33 (с, 1H) 2,41 (с, 3H).

Приклад 210: 4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенокс)бензойна кислота

4-(2,6-Диціано-3,4-діізопропоксифенокс)бензойна кислота

15 4-(2,6-Диціано-3,4-діізопропоксифенокс)бензойну кислоту одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 4-гідроксibenзойної кислоти (0,11 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що використовували 3 еквіваленти карбонату цезію і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 35 годин. Після додавання води і 37 % HCl доти, поки величина pH не ставала кислою, 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокс)бензойну кислоту збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,24 г.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 12,5-13,3 (шир. с, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,93-8,02 (м, 2H) 7,07-7,16 (м, 2H) 4,86-4,94 (м, 1H) 4,77-4,85 (м, 1H) 1,34 (д, 6H) 1,31 (д, 6H).

4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенокс)бензойна кислота

25 Названу сполуку одержували з 4-(2,6-диціано-3,4-діізопропоксифенокс)бензойної кислоти (0,24 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтію)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 4-(2,6-Диціано-3,4-дигідроксифенокс)бензойну кислоту очищували хроматографією. Вихід - 0,050 г.

^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) м. ч. 8,04-8,10 (м, 2H) 7,26 (с, 1H) 6,98-7,04 (м, 2H).

30 Приклад 211: 2-(Бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

2-(Бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(Бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 2-меркаптобензотіазолу (0,13 г) замість 4-(трифторметил)тіо-фенолу, як описано в Прикладі 142, за винятком того, що реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 33 годин. Після додавання води і 37 % HCl доти, поки величина pH не ставала кислою, 2-(бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,27 г.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,19 (с, 1H) 7,96-8,08 (м, 1H) 7,82-7,91 (м, 1H) 7,50 (м, 1H) 7,41 (м, 1H) 4,92-5,01 (м, 1H) 4,83-4,89 (м, 1H) 1,35 (д, 6H) 1,33 (д, 6H).

40 2-(Бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,26 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтію)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 2-(Бензо[d]тіазол-2-ілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,035 г.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) м. ч. 7,85 (м, 2H) 7,49 (м, 1H) 7,42 (с, 1H) 7,39 (м, 1H).

Приклад 212: 2-(4-Фторфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(4-Фторфенілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(4-Фторфенілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,30 г) і 4-фторбензолтіолу (0,10 мл) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Після додавання води 2-(4-фторфенілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,33 г.

50 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 8,00 (с, 1H) 7,29-7,39 (м, 2H) 7,16-7,29 (м, 2H) 4,84-4,89 (м, 1H) 4,71-4,84 (м, 1H) 1,32 (д, 6H) 1,29 (д, 6H).

55 2-(4-Фторфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-(4-фторфенілтію)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,33 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтію)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 2-(4-Фторфенілтію)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,11 г.

60 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 11,0-12,2 (шир. с, 2H) 7,35 (с, 1H) 7,26-7,32 (м, 2H) 7,18-7,25 (м, 2H).

Приклад 213: 2-(Біфеніл-4-ілметил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

2-(Біфеніл-4-ілметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (655 мг), комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ з CH_2Cl_2 (1:1) (0,09 еквіваленти) і гідрокарбонат натрію (4 еквіваленти) послідовно додавали до суміші 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (650 мг) в ацетонітрилі, етанолі і воді. Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання протягом 3-4 годин при 130 °С. Після охолодження додавали EtOAc, і суміш фільтрували через целіт. Органічну фазу промивали 1М розчином NaOH, водою і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували досуха. Залишок очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою з одержанням 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу. До суміші 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу в DCM в атмосфері азоту додавали 1М розчин триброміду бору в DCM (2,5 еквіваленти) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1-2 годин і виливали в метанол. Після випаровування розчинника додавали 4М розчин HCl, і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С з одержанням твердого продукту, що фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 217 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,51 (шир. с, 1H) 11,02 (шир. с, 1H) 7,59-7,66 (м, 4H) 7,42-7,48 (м, 2H) 7,32-7,38 (м, 1H) 7,31 (с, 1H) 7,24-7,29 (м, 2H) 4,20 (с, 2H).

Приклад 214: 2-(4-Хлор-2-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (650 мг) і 2-(4-хлор-2-метилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1072 мг) замість 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, як описано в Прикладі 213. Вихід - 187 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,16 (шир. с, 2H) 7,32 (с, 2H) 7,13 (дд, 1H) 6,50 (д, 1H) 4,07 (с, 2H) 2,38 (с, 3H).

Приклад 215: 2-(2-Етилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (750 мг) і 2-(2-етилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1028 мг) замість 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, як описано в Прикладі 213. Вихід - 111 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,26 (шир. с, 2H) 7,32 (с, 1H) 7,23 (дд, 1H) 7,17 (тд, 1H) 7,06 (тд, 1H) 6,43 (дд, 1H) 4,16 (с, 2H) 2,75 (кв., 2H) 1,22 (т, 3H).

Приклад 216: 2-(2,3-Дигідро-1H-інден-5-ілокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Названу сполуку одержували з 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (400 мг) і 5-інданолу (183 мг) замість 4-(трифторметил)тіофену, як описано в Прикладі 142, потім деметилювали, як описано в Прикладі 142. Реакційні умови для взаємодії 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу з 5-інданолом: 3 дні при кімнатній температурі. 2-(2,3-Дигідро-1H-інден-5-ілокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил очищували колонковою хроматографією з оберненою фазою. Вихід - 150 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 10,97 (шир. с, 2H) 7,27 (с, 1H) 7,17 (д, 1H) 6,77 (д, 1H) 6,67 (дд, 1H) 2,82 (кв., 4H) 1,97-2,07 (м, 2H).

Приклад 217: Енантіомер А і енантіомер В 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу

Одержання 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу описано в Прикладі 156. Сульфоксидні енантіомери 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу розділяли, використовуючи препаративну колонку CHIRALPAK IC з ізократичним елююванням за допомогою 25 % етанолу (0,2 % TFA) у н-гексані (0,1 % TFA) при витраті 20 мл/хвилину. Час утримання енантіомера А: 9,99 хвилин. Час утримання енантіомера В: 21,03 хвилини.

Приклад 218: 2-((Циклогексилметил)аміно)-4,5-дигідроксі-ізофталонітрил

трет-бутил 2,4-диціано-3-((циклогексилметил)аміно)-6-метоксибенілкарбонат

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 3-бром-2,4-диціано-6-метоксибенілтрет-бутилкарбонат (706 мг) перетворювали в трет-бутил 2,4-диціано-3-((циклогексилметил)аміно)-6-метоксибенілкарбонат. Продукт розтирали з гарячим 90 % етанолом. Вихід - 355 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 7,51 (с, 1H) 5,94 (т, $J=6,27$ Гц, 1H) 3,74 (с, 3H) 3,35 (т, $J=6,65$ Гц, 2H) 1,64-1,77 (м, 4H) 1,51-1,64 (м, 2H) 1,39 (с, 9H) 1,12-1,21 (м, 3H) 0,86-0,97 (м, 2H).

2-((Циклогексилметил)аміно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, трет-бутил 2,4-диціано-3-((циклогексилметил)аміно)-6-метокси-бенілкарбонат (355 мг) перетворювали в 2-((циклогексилметил)аміно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил. Вихід - 156 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м. ч. 11,50 (шир. с, 1H) 7,32 (с, 1H) 5,84 (т, $J=6,02$ Гц, 1H) 3,77 (с, 3H) 3,36 (т, $J=6,53$ Гц, 2H) 1,70 (т, $J=12,92$ Гц, 4H) 1,51-1,64 (м, 2H) 1,09-1,25 (м, 3H) 0,82-0,97 (м, 2H).

2-((Циклогексилметил)аміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил

Використовуючи методику, аналогічну методиці Прикладу 188, 2-((циклогексилметил)аміно)-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрил (156 мг) перетворювали в 2-((циклогексилметил)аміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил. Неочищений продукт розтирали із сумішшю толуол/EtOAc (3:2). Вихід - 65 мг.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 11,19 (шир. с, 1H) 9,81 (шир. с, 1H) 6,98 (с, 1H) 5,60 (т, $J=6,06$ Гц, 1H) 3,25-3,35 (2 H, перекривання із сигналом розчинника) 1,70 (т, $J=13,39$ Гц, 4H) 1,46-1,64 (м, 2H) 1,05-1,25 (м, 3H) 0,82-0,98 (м, 2H).

MS-ES m/z 272 ($M+1$)

Приклад 219: 4,5-Дигідрокси-2-(4-феноксифенілтіо)-ізофталонітрил

10 2-(4-Гідроксифенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил

2-(4-Гідроксифенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил одержували із 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,25 г) і 4-гідрокситіофенолу (0,10 г) замість 4-(трифторметил)тіофенолу, як описано в Прикладі 142. Після додавання води 2-(4-гідроксифенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрил збирали фільтрацією, промивали водою і сушили під вакуумом. Вихід - 0,27 г.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 9,81 (шир. с, 1H) 7,93 (с, 1H) 7,25 (м, 2H) 6,76 (м, 2H) 4,80-4,87 (м, 1H) 4,73-4,81 (м, 1H) 1,30 (д, 6H) 1,28 (д, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрил

20 До суміші 2-(4-гідроксифенілтіо)-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (0,1 г), ацетату міді(II) (0,05 г), триетиламіну (0,19 мл) у DCM (2,5 мл), що містить молекулярні сита $4 \text{ \AA}$ (0,1 г), додавали порціями фенілборонову кислоту (0,21 г). Після перемішування протягом 14 днів при кімнатній температурі продукт екстрагували в EtOAc і промивали 1M HCl, 1M NaOH, сольовим розчином і водою. Органічну фазу збирали, сушили (Na_2SO_4) і фільтрували. Розчинник випаровували з одержанням 4,5-діізопропокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрилу (0,090 г).

25 Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрилу замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 4,5-Дигідрокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,11 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,36-7,43 (м, 2H) 7,32 (с, 1H) 7,25-7,31 (м, 2H) 7,12-7,20 (м, 1H) 6,95-7,05 (м, 4H).

30 Приклад 220: 4,5-Дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил

4,5-Діізопропоксиізофталонітрил

У колбу завантажували 4,5-дигідроксіізофталонітрил (1,29 г), карбонат калію (3,34 г), 2-йодпропан (2,41 мл) і DMF (20 мл). Суміш перемішували при 85°C протягом 6,5 годин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали ще одну порцію 2-йодпропану (0,80 мл), і суміш перемішували при 85°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду і EtOAc. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 1M NaOH, сушили (Na_2SO_4), і розчинники видаляли випаровували. Неочищений продукт перекристалізовували з абсолютного етанолу. Вихід - 1,03 г.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 7,91-7,93 (м, 1H) 7,87-7,91 (м, 1H) 4,72-4,86 (м, 2H) 1,26-1,33 (м, 12H).

4,5-Діізопропокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил

У реакційну посудину високого тиску завантажували 4,5-діізопропоксиізофталонітрил (0,244 г), карбонат калію (0,207 г), трифенілфосфін (0,052 г), ацетат паладію(II) (0,011 г), 2-етилгексанову кислоту (0,016 мл), ксилоли (3 мл) і 3-бромпіридин (0,12 мл). Видаляли повітря, і герметизовану реакційну посудину нагрівали до 130°C і перемішували протягом 22 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розбавляли за допомогою EtOAc. Суміш фільтрували через шар целіту, і розчинники видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією (SiO_2 , 20-50 % EtOAc/гептан). Вихід - 0,14 г.

50 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) м. ч. 8,70-8,80 (м, 2H) 7,83 (м, 1H) 7,47 (м, 1H) 7,37 (д, 1H) 4,95 (м, 1H) 4,65 (м, 1H) 1,45 (д, 6H) 1,42 (д, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил

55 Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрилу (0,14 г) замість 4,5-діізопропокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 142. 4,5-Дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил очищували хроматографією. Вихід - 0,039 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) м. ч. 11,0-12,0 (шир. с, 2H) 8,70 (м, 2H) 7,97 (м, 1H) 7,58 (м, 1H) 7,39 (с, 1H).

Приклад 221: 4,5-Дигідрокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)-бензил)ізофталонітрил

Метил 4-(2,2,2-трифторетил)бензоат

1,1,1-Трифтор-2-йодетан (5,5 мл), хантphos (1,6 г), Pd₂(dba)₃ (1,3 г) і карбонат цезію (36,2 г) додавали до розчину 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти (5 г) у 1,4-діоксані (75 мл) і воді (9 мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 24 годин. Реакцію зупиняли водою, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали

5

сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 4,56 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 8,03 (д, J=8,4 Гц, 2H) 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H) 3,92 (с, 3H) 3,42 (кв., J=10,8 Гц, 2H).

(4-(2,2,2-Трифторетил)феніл)метанол

10

Метил 4-(2,2,2-трифторетил)бензоат (11,0 г), розчинений у THF (40 мл), додавали до суспензії алюмогідриду літію (2,3 г) у THF (100 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином сульфату натрію. Реакційну масу фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували для видалення THF, екстрагували за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар

15

сушили (Na₂SO₄) і концентрували під вакуумом. Вихід - 9,6 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H) 7,30 (д, J=8,0 Гц, 2H) 4,71 (д, J=5,6 Гц, 2H) 3,37 (кв., J=10,8 Гц, 2H) 1,67 (т, J=5,6 Гц, 1H).

1-(Хлорметил)-4-(2,2,2-трифторетил)бензол

20

Пентахлорид фосфору (8,2 г) додавали порціями до розчину (4-(2,2,2-трифторетил)феніл)метанолу (5 г) у хлороформі (100 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 1 години при 0 °С, реакційну суміш виливали в холодну воду й екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували під вакуумом. Вихід - 5,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H) 7,30 (д, J=8,0 Гц, 2H) 4,59 (с, 2H) 3,37 (кв., J=10,4 Гц, 2H).

25

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)-1,3,2-діоксаборолан

Колбу, що містить магній (9,0 г), нагрівали при 250 °С протягом 30 хвилин під вакуумом. Після охолодження до кімнатної температури додавали THF (300 мл) і нагрівали при 60 °С протягом 30 хвилин. Колбу знову охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (16,3 мл). Повільно додавали розчин 1-(хлорметил)-4-(2,2,2-трифторетил)бензолу (15,6 г) у THF (60 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну масу виливали в крижану воду і фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією. Вихід - 9,5 г.

30

35

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,17 (шир. с, 4H) 3,31 (кв., J=10,8 Гц, 2H) 2,29 (с, 2H) 1,24 (с, 12H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)-ізофталонітрил

40

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)-1,3,2-діоксаборолан (498 мг), комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (75 мг) і гідрокарбонат натрію (350 мг) додавали до розчину 2-бром-4-гідрокси-5-метоксиізофталонітрилу (210 мг) у етанолі (1 мл) і воді (10 мл) в атмосфері азоту і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували досуха. Неочищену реакційну масу підкисляли 1н HCl і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 88 мг.

45

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H) 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H) 7,21 (с, 1H) 6,70 (шир. с, 1H) 4,31 (с, 2H) 3,97 (с, 3H) 3,33 (кв., J=10,8 Гц, 2H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)ізофталонітрил

50

Розчин триброміду бору в DCM (3М, 2,5 мл) додавали до розчину 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)-ізофталонітрилу (88 мг) у DCM (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію зупиняли метанолом, і суміш випаровували досуха. Неочищений продукт обробляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Вихід - 60 мг.

55

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,28-7,33 (м, 3H) 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H) 4,14 (с, 2H) 3,59 (кв., J=10,8 Гц, 2H).

Приклад 222: 4,5-Дигідрокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)-бензил)ізофталонітрил

Метил 4-бром-2-(трифторметил)бензоат

60

4-Бром-2-трифторметил бензойну кислоту (25 г) розчиняли в метанолі (300 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали тіонілхлорид (88,8 г), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Вихід - 25,8 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H) 7,75 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H) 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H) 3,93 (с, 3H).

Метил 4-метил-2-(трифторметил)бензоат

Триметилбороксин (16,2 г), тетракис(трифенілфосфін)-паладій(0) (8,2 г) і карбонат цезію (69,0 г) додавали до розчину метил 4-бром-2-(трифторметил)бензоату (20,0 г) у 1,4-діоксані (500 мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 18 годин. Суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при 40 °С під вакуумом. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією. Вихід - 12,4 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H) 3,92 (с, 3H) 2,45 (с, 3H).

(4-Метил-2-(трифторметил)феніл)метанол

(4-Метил-2-(трифторметил)феніл)метанол одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з метил 4-метил-2-(трифторметил)бензоату (24,0 г). Вихід - 17,9 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H) 4,81 (с, 2H) 2,40 (с, 3H) 1,82 (шир. с, 1H).

1-(Хлорметил)-4-метил-2-(трифторметил)бензол

1-(Хлорметил)-4-метил-2-(трифторметил)бензол одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з (4-метил-2-(трифторметил)феніл)метанолу (28,9 г) і пентахлориду фосфору (79,0 г). Вихід - 24,1 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H) 4,72 (с, 2H) 2,72 (с, 3H).

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)-1,3,2-діоксаборолан

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)-1,3,2-діоксаборолан одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з 1-(хлорметил)-4-метил-2-(трифторметил)бензолу (12 г) і 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10 г). Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 7,2 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,38 (с, 1H) 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H) 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H) 2,41 (с, 2H) 2,33 (с, 3H) 1,17 (с, 12H).

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)-ізофталонітрil

4-Гідрокси-5-метокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)-ізофталонітрil одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з 2-бром-4-гідрокси-5-метоксіізофталонітрilu (0,40 г) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)-1,3,2-діоксаборолану (0,71 г). Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 33 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,54 (с, 1H) 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H) 6,68 (с, 1H) 6,66 (д, J=8,4 Гц, 1H) 4,07 (с, 2H) 3,63 (с, 3H) 2,34 (с, 3H).

4,5-Дигідрокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)ізофталонітрil

Названу сполуку одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)ізофталонітрilu (33 мг). Вихід - 22 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,60 (с, 1H) 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,28 (с, 1H) 6,56 (д, J=8,0 Гц, 1H) 4,27 (с, 2H) 2,35 (с, 3H).

Приклад 223: 4,5-Дигідрокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)тіо)ізофталонітрil

(Дисульфандіілбіс(4,1-фенілен))біс(морфолінометанон)

Оксалілхлорид (0,7 мл) і каталітичну кількість DMF додавали до розчину 4,4'-дисульфандіілдибензойної кислоти (0,5 г) у THF (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години в атмосфері азоту. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM (10 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали триетиламін (2,26 мл) і морфолін (0,7 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію зупиняли водою, і суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали водою, сушили (Na₂SO₄) і концентрували під вакуумом. Вихід - 650 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,60 (д, J=8,4 Гц, 4H) 7,44 (д, J=8,4 Гц, 4H) 3,57 (шир. с, 16H).

(4-Меркаптофеніл)(морфоліно)метанон

Боргідрид натрію (139 мг) додавали до розчину (дисульфандіілбіс(4,1-фенілен))біс(морфолінометанону) (0,65 г) в етанолі (10 мл) в атмосфері азоту і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію. Етанол видаляли дистиляцією, і водний розчин екстрагували за допомогою

EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували під вакуумом. Вихід - 300 мг (неочищеної сполуки)

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,30 (шир. с, 5H) 3,68 (шир. с, 8H).

4,5-Діізопропокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)тіо)-ізофталонітрил

5 2-Бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрил (270 мг) і (4-меркаптофеніл)(морфоліно)метанон (187 мг) розчиняли в сухому толуолі (10 мл) в атмосфері азоту. Додавали діізопропіламін (0,23 мл), DREPhos (34 мг) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 мг). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 12 годин. Додавали воду для зупинки реакції, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували під вакуумом.

10 Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 200 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м. ч. 8,06 (с, 1H) 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H) 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H) 4,79-4,92 (м, 2H) 3,57 (шир. с, 8H) 1,34 (д, J=6,4 Гц, 6H) 1,30 (д, J=6,0 Гц, 6H).

4,5-Дигідрокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)тіо)-ізофталонітрил

15 Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)тіо)ізофталонітрилу (160 мг) замість 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 221. Вихід - 60 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м. ч. 7,36-7,40 (м, 3H) 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H) 3,56 (шир. с, 8H).

Приклад 224: 4,5-Дигідрокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрил

4,5-Діізопропокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрил

20 N,4-диметиланілін (124 мг), ацетат паладію(II) (21 мг), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (87 мг) і карбонат цезію (911 мг) додавали до розчину 2-бром-4,5-діізопропоксиізофталонітрилу (300 мг) у THF (15 мл) в атмосфері аргону і нагрівали при 75 °C протягом 16 годин. Реакцію зупиняли водою і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску.

25 Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією. Вихід - 130 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,24 (с, 1H) 7,04 (д, J=8,4 Гц, 2H) 6,56 (д, J=8,4 Гц, 2H) 4,86-4,92 (м, 1H) 4,53-4,58 (м, 1H) 3,39 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 1,34-1,41 (м, 12H).

4,5-Дигідрокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрил

30 Названу сполуку одержували з 4,5-діізопропокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрилу (120 мг) замість 4-гідрокси-5-метокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)ізофталонітрилу, як описано в Прикладі 221. 4,5-Дигідрокси-2-(метил(п-толіл)аміно)ізофталонітрил очищували флеш-хроматографією. Вихід - 35 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м. ч. 7,29 (с, 1H) 7,00 (д, J=8,4 Гц, 2H) 6,46 (д, J=8,4 Гц, 2H) 3,23 (с, 3H) 2,20 (с, 3H).

35 Приклад 225: 4,5-Дигідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил

6-Метокси-2-нафталъдегід

н-Бутиллітій (18,5 мл) повільно додавали до розчину 2-бром-6-метоксинафталіну (10,0 г) у діетиловому ефірі (200 мл) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Додавали по краплях DMF (3,25 мл), і суміш знову перемішували протягом 30 хвилин.

40 Реакційну суміш підігрівали до 0 °C. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при 40 °C під вакуумом. Неочищений продукт очищували колонковою хроматографією. Вихід - 7,4 г.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 10,10 (с, 1H) 8,26 (с, 1H) 7,88-7,94 (м, 2H) 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H) 7,15-7,24 (м, 2H) 3,91 (с, 3H).

(6-Метоксинафталін-2-іл)метанол

50 Боргидрид натрію (1,8 г) додавали порціями до розчину 6-метокси-2-нафталъдегіду (7,4 г) у метанолі (80 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години, і реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію. Метанол видаляли під вакуумом, і водний розчин екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при 40 °C під вакуумом. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 7,1 г.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,72-7,77 (м, 3H) 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H) 7,09-7,19 (м, 2H) 4,82 (д, J=6,0 Гц, 2H) 3,93 (с, 3H) 1,70 (т, J=6,0 Гц, 1H).

55 2-(Хлорметил)-6-метоксинафталін

2-(Хлорметил)-6-метоксинафталін одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з (6-метоксинафталін-2-іл)метанолу (6,0 г) і пентахлориду фосфору (9,95 г). Вихід - 5,0 г.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,71-7,79 (м, 3H) 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H) 7,12-7,18 (м, 2H) 60 4,74 (с, 2H) 3,93 (с, 3H).

2-((6-Метоксинафталін-2-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан
 2-((6-Метоксинафталін-2-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан одержували, використовуючи методику, описану в Прикладі 221, виходячи з 2-(хлорметил)-6-метоксинафталіну (15,2 г) і 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (16,0 мл). Вихід - 18,9 г.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,60-7,68 (м, 2H) 7,55 (с, 1H) 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,07-7,10 (м, 2H) 3,90 (с, 3H) 2,42 (с, 2H) 1,23 (с, 12H).

5-(Бензилокси)-4-гідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил
 2-((6-Метоксинафталін-2-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (700 мг), комплекс Pd(dppf)Cl₂ з CH₂Cl₂ (1:1) (83 мг) і карбонат натрію (493 мг) додавали до розчину 5-(бензилокси)-2-бром-4-гідроксиізофталонітрилу (300 мг) у ізопропанолі (2,5 мл) і воді (10 мл) у атмосфері азоту і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували досуха. Неочищену реакційну масу підкисляли 1N HCl і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією. Вихід - 450 мг (неочищеної сполуки).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) м. ч. 7,63-7,73 (м, 3H) 7,37-7,48 (м, 6H) 7,27 (с, 1H) 7,08-7,14 (м, 2H) 6,86 (шир. с, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,43 (с, 2H) 3,90 (с, 3H).

4,5-Дигідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил

Паладій на вугіллі (10 %, 300 мг) додавали до розчину 5-(бензилокси)-4-гідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)-ізофталонітрилу (450 мг) у етанолі (20 мл) і перемішували в атмосфері водню (1 атм) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували методом ВЕРХ з оберненою фазою. Вихід - 75 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м. ч. 7,72-7,79 (м, 2H) 7,50 (с, 1H) 7,26-7,33 (м, 3H) 7,13 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H) 4,28 (с, 2H) 3,85 (с, 3H).

Як уже згадувалося вище, сполуки формули I виявляють перспективні фармакологічні властивості, а саме: вони виявляють інгібуючу активність відносно катехол-О-метилтрансферази і дозволяють проводити терапію на основі леводопи при підвищеній концентрації леводопи в плазмі. Зазначені властивості продемонстровані за допомогою представлених нижче фармакологічних випробувань.

Експеримент 1: Визначення інгібуючої активності відносно катехол-О-метилтрансферази in vitro

Інгібуючу активність визначали шляхом вимірювання активності рекомбінантної розчинної катехол-О-метилтрансферази (S-COMT) людини при різних концентраціях сполук. Вимірювання активності катехол-О-метилтрансферази проводили відповідно до методики, описаної в публікації Kurkela, M. et al. *Analytical Biochemistry*, 331 (2004) 198, з невеликими змінами, як це описано нижче в дослідженні 1 або дослідженні 2.

Дослідження 1

Рекомбінантну розчинну катехол-О-метилтрансферазу (S-COMT) людини (12 нМ) попередньо інкубували з інгібітором катехол-О-метилтрансферази і 400 мкМ S-аденозил-L-метіоніну в 100 г Na₂HPO₄ буфері, pH 7,4, що містить 5 г MgCl₂, протягом 60 хвилин при 37 °C. Реакцію ініціювали шляхом додавання субстрату ескулетину до кінцевої концентрації 2 мкМ, і потім слідувало продукування О-метильованого ескулетину і зчитування флуоресценції за допомогою планшет-рідера FlexStation (фірми Molecular Probes, USA), використовуючи збудження при 355 нм і емісію при 460 нм. Константу дисоціації комплексу фермент-інгібітор, K_i, досліджуваних сполук розраховували, використовуючи рівняння Морісона, у якому враховується інгібування з утворенням міцного зв'язку (Copeland, R. A. *Evaluation of Enzyme inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2005, pp 185-187):

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{E}{E + I + K_i}$$

де v₀ і v_i являють собою швидкості реакції за відсутності і присутності, відповідно, інгібітора, E являє собою концентрацію активного ферменту, і I являє собою концентрацію інгібітора. Аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism version 4.00 (фірми GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Дослідження 2

Рекомбінантну розчинну катехол-О-метилтрансферазу (S-COMT) людини (0,8 нМ) інкубували з інгібітором катехол-О-метилтрансферази і 200 мкМ S-аденозил-L-метіоніну в 100 г Na₂HPO₄ буфера, pH 7,4, що містить 5 г MgCl₂, протягом 30 хвилин при 37 °C. Реакцію ініціювали шляхом додавання ескулетину до кінцевої концентрації 0,5 мкМ, і реакційну суміш із

загальним об'ємом 200 мкл інкубували протягом 30 хвилин при 37 °С. Реакцію зупиняли за допомогою 20 мкл 4М HCl₄, і осаджений білок видаляли шляхом використання планшета Sirocco для преципітації білків (центрифугованих при 4 °С протягом 10 хвилин при 3000 g). О-Метильований ескулетин детектували на установці для вискоефективної рідинної хроматографії Waters HT Alliance із флуоресцентним детектором Waters 474 (збудження - 460 нм, емісія - 460 нм, посилення - 100). Аналізовані речовини розділяли ізократично, використовуючи 0,1М Na₂HPO₄, 20 мМ лимонної кислоти, 0,15 мМ ЕДТА, рН 3,2, у 40 % метанолі як рухомої фази, і колонку Waters Spherisorb ODS2 (3 мкм, 4,6 мм ×100 мм). Концентрації О-метильованого ескулетину розраховували на основі калібрувальної кривої, і величини K_i розраховували за рівнянням Морісона, так само, як у дослідженні 1.

Результати визначення інгібуючої активності відносно катехол-О-метилтрансферази in vitro наведені в таблиці 1. Результати показують, що сполуки формули I здатні інгібувати активність катехол-О-метилтрансферази in vitro.

Таблиця 1

Інгібуюча активність відносно катехол-О-метилтрансферази in vitro

Сполука	K _i /нМ	Метод
Сполука Прикладу 5	0,84	Дослідження 1
Сполука Прикладу 23	0,19	Дослідження 1
Сполука Прикладу 26	0,12	Дослідження 1
Сполука Прикладу 32	2,0	Дослідження 1
Сполука Прикладу 38	9,5	Дослідження 1
Сполука Прикладу 45	8,2	Дослідження 1
Сполука Прикладу 74	2,0	Дослідження 1
Сполука Прикладу 76	3,3	Дослідження 1
Сполука Прикладу 89	2,0	Дослідження 1
Сполука Прикладу 100	6,5	Дослідження 1
Сполука Прикладу 118	0,33	Дослідження 2
Сполука Прикладу 121	18	Дослідження 1
Сполука Прикладу 122	1,5	Дослідження 1
Сполука Прикладу 144	0,7	Дослідження 2
Сполука Прикладу 152	1,6	Дослідження 2
Сполука Прикладу 153	0,4	Дослідження 2
Сполука Прикладу 154	1,3	Дослідження 2
Сполука Прикладу 156	0,26	Дослідження 2
Сполука Прикладу 158	0,53	Дослідження 2
Сполука Прикладу 159	0,94	Дослідження 2
Сполука Прикладу 160	0,7	Дослідження 2
Сполука Прикладу 161	0,3	Дослідження 2
Сполука Прикладу 164	0,2	Дослідження 2
Сполука Прикладу 167	0,3	Дослідження 2
Сполука Прикладу 171	0,9	Дослідження 2
Сполука Прикладу 172	0,2	Дослідження 2
Сполука Прикладу 174	0,5	Дослідження 2
Сполука Прикладу 177	0,8	Дослідження 2
Сполука Прикладу 180	0,5	Дослідження 2
Сполука Прикладу 187	3,2	Дослідження 1
Сполука Прикладу 191	2,9	Дослідження 1
Сполука Прикладу 209	0,1	Дослідження 2

Експеримент 2: Визначення концентрації леводопи в плазмі щурів

Концентрацію леводопи в плазмі щурів визначали практично так само, як описано, наприклад, у публікації Kim, T. K. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38 (2009) 525. Дослідження проводили на дорослих самцях щурів лінії Wistar. Інгібітор катехол-О-метилтрансферази вводили перорально в діапазон доз, і були вибрані кілька моментів часу для взяття проб від 0 хвилин до 300 хвилин після введення лікарського засобу (леводопа + карбідopa й інгібітор катехол-О-метилтрансферази). Зразки крові збирали шляхом пункції серця

при CO₂ анестезії в попередньо охолоджені пробірки, що містять K₂ЕДТА, і зберігали на льоді до моменту відділення плазми центрифугуванням. Для аналізу леводопи без зволікання відбирали піпеткою 75 мкл відділеної плазми в попередньо охолоджені поліпропіленові пробірки, що містять консервант. Усі зразки зберігали при номінальній температурі -80 °С до моменту проведення аналізу. Концентрації леводопи в плазмі визначали методом рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (або методом ВЕРХ). Для оцінки даних концентрація - час використовували стандартні фармакокінетичні методи на основі аналізу некамерної моделі. Аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення WinNonlin® Professional v. 5.0.1.

Результати визначення концентрації леводопи в плазмі щурів наведені в таблиці 2. Результати показують, що сполуки формули I дозволяють одержувати підвищену концентрацію леводопи в плазмі.

Таблиця 2

Відносна концентрація леводопи в плазмі щурів (ентакапон = 1,00)

Сполука	Відносна концентрація леводопи
Сполука Прикладу 1	1,65
Сполука Прикладу 6	1,64
Сполука Прикладу 23	1,34
Сполука Прикладу 28	2,69
Сполука Прикладу 55	1,31
Сполука Прикладу 60	1,13
Сполука Прикладу 87	1,51
Сполука Прикладу 92	1,42
Ентакапон	1,00

Сполуки формули I виявляють інгібуючу активність відносно катехол-О-метилтрансферази. Отже, даний винахід пропонує сполуки для використання як лікарського препарату. Також пропонуються сполуки для використання при лікуванні захворювання або стану, при яких запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази. Крім того, пропонується спосіб лікування захворювання або стану, при яких запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази. У зазначеному способі, терапевтично ефективну кількість, щонайменше, однієї сполуки формули I, вводять ссавцю, наприклад, людині, якщо таке лікування йому(їй) необхідне. Також пропонується застосування сполук формули I для виробництва лікарського препарату для лікування захворювання або стану, при яких запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази.

В одному варіанті здійснення винаходу захворювання, при якому запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази, являє собою хворобу Паркінсона.

В одному варіанті здійснення винаходу пропонується потенціювання терапії на основі попередника допаміну, наприклад, леводопи.

Сполуки формули I можуть бути введені, наприклад, ентерально, місцево або парентерально у вигляді будь-якої лікарської форми, яка застосовується для зазначеного введення, і яка включає як активний інгредієнт, щонайменше, одну сполуку формули I у фармацевтично прийнятних і ефективних кількостях, разом з фармацевтично прийнятними розріджувачами, носіями і/або допоміжними речовинами, відомими в галузі фармацевтики.

Терапевтична доза, що вводять пацієнту, якщо йому необхідне лікування, буде залежати від сполуки, що вводиться, віку і статі суб'єкта, який піддається лікуванню, конкретного стану, що піддається лікуванню, а також від шляху і способу введення, і терапевтичну дозу легко може визначити будь-який фахівець в галузі медицини. Відповідно, типова доза для перорального введення становить від 5 мкг/кг до 100 мг/кг у добу, і для парентерального введення - від 0,5 мкг/кг до 10 мг/кг, для дорослого ссавця.

Сполуки відповідно до цього винаходу вводять пацієнту як такі або в комбінації з одним або більше іншими активними інгредієнтами і/або придатними фармацевтичними допоміжними речовинами. Остання група включає традиційно використовувані допоміжні речовини і технологічні добавки, що полегшують процес виробництва лікарських форм, такі, як наповнювачі, зв'язуючі, розпушувачі, ковзні речовини, розчинники, гелеутворювальні речовини, емульгатори, стабілізатори, забарвлювальні речовини і/або консерванти.

Зі сполук формули I готують лікарські форми, використовуючи добре відомі методи фармацевтичного виробництва. Лікарські форми можуть являти собою, наприклад, таблетки, капсули, гранули, супозиторії, емульсії, суспензії або розчини. Залежно від способу введення і галенової форми кількість активного інгредієнта в лікарській формі може звичайно змінюватися від 0,01 % до 100 % (мас./мас.).

Для лікування хвороби Паркінсона сполуки формули I можуть бути введені разом з леводопою або іншим попередником допаміну, кожні у своїй власній композиції або об'єднані в одну єдину композицію. Крім того, можуть також бути присутніми інгібітор допа-декарбоксилази (DDC), такий, як бензеразид або карбідopa, і/або інгібітор моноаміноксидази типу B (MAO-B), такий, як лазабемід, разагілін, сафінамід або селегілін. Кількість леводопи може становити від 50 мг до 400 мг, наприклад, від 50 мг до 300 мг, а саме, від 50 мг до 200 мг. Кількість карбідопи може становити від 5 мг до 200 мг, наприклад, від 10 мг до 150 мг, а саме, від 20 мг до 110 мг.

Якщо всі активні інгредієнти не об'єднані в одну композицію, кількість введень на добу активних інгредієнтів може мінятися. Наприклад, композиція, що включає сполуку формули I, може бути введена один раз у добу, а композиція, що включає попередник допаміну й інгібітор допа-декарбоксилази, може бути введена три рази на добу.

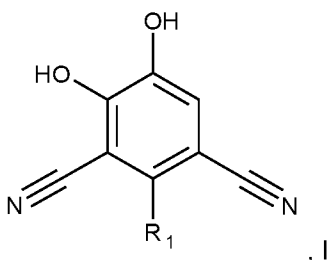
Інгібітор допа-декарбоксилази і попередник допаміну, такий, як леводопа, звичайно вводять у співвідношенні від 1:1 до 1:40, наприклад, від 1:4 до 1:10.

Добова доза лазабеміду звичайно становить від 100 мг до 800 мг, наприклад, від 100 мг до 200 мг, розділені на 1-10 індивідуальних доз, наприклад, 1-2 індивідуальні дози. Добова доза разагіліну звичайно становить від 0,1 мг до 5 мг, наприклад, від 0,5 мг до 2 мг, розділені на 1-10 індивідуальних доз, наприклад, 1-2 індивідуальні дози. Добова доза сафінаміду звичайно становить від 10 мг до 600 мг, наприклад, від 50 мг до 150 мг, розділені на 1-10 індивідуальних доз, наприклад, 1-2 індивідуальні дози. Добова доза селегіліну звичайно становить від 1 мг до 20 мг, наприклад, від 2 мг до 10 мг, розділені на 1-10 індивідуальних доз, наприклад, 1-2 індивідуальні дози.

Для фахівця в даній галузі техніки є очевидним, що варіанти здійснення, описані в цій заявці, можуть бути модифіковані без відхилення від ідеї винаходу. Для фахівця в даній галузі техніки є також очевидним, що винахід не обмежується конкретними розкритими варіантами здійснення, і, передбачається, що він також охоплює модифікації варіантів здійснення, які відповідають суті й об'єму винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



де

R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, (R₂)₂C=C-, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, (C₄-C₁₀)циклоалкенілокси, (C₄-C₁₀)циклоалкеніл-S-, арилокси, арил-S-, гетероарилокси, гетероарил-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, гетероцикліл, гетероарил, арил(C₁-C₆)алкіл, (1-аміно-1-карбоксиметил)-(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкіл-S-(C₁-C₆)алкіл, (R₃)₂N-(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл, арил(C₂-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкеніл, гетероцикліл(C₂-C₆)алкеніл, гетероарил(C₂-C₆)алкеніл, карбокси(C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкініл, арил(C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкініл, гетероцикліл(C₂-C₆)алкініл, гетероарил(C₂-C₆)алкініл, галоген(C₁-C₆)алкокси, гідроксі(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)-, гідроксі(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₂-C₆)алкеніл або (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-O-(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C₃-C₇)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

R₂ у кожному випадку присутності незалежно являє собою карбокси або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

5 R₃ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, арил, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл або арил сам по собі або як частина іншої групи у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або гідроксі(C₁-C₆)алкіл;

10 R₄ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси;

R₅ являє собою (C₁-C₆)алкіл, арил, гідрокси або (C₁-C₆)алкокси, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

15 R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, карбокси, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, (C₄-C₁₀)циклоалкенілокси, (C₄-C₁₀)циклоалкеніл-S-, арилокси, арил-S-, гетероарилокси, гетероарил-S-, (R₇)₂N-, гетероарил, карбоксі(C₁-C₆)алкіл, арил(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, гетероцикліл-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, галоген(C₁-C₆)алкокси, R₈-(S=O)-, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, де зазначений арил, гетероарил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи в кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

25 або R₆ і R₆, обидва приєднані до того самого кільцевого вуглецевого атома, утворюють разом з кільцевим вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, -(C=O)-групу;

R₇ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл або карбоксі(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл у кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

30 R₈ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або (R₉)₂N-;

R₉ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль або ефір.

2. Сполука за п. 1, де

35 R₁ являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, галоген, гідрокси, (C₄-C₁₀)циклоалкенілокси, арилокси, арил-S-, гетероарил-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, гетероцикліл, гетероарил, арил(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (R₃)₂N-(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, карбоксі(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₂-C₆)алкеніл, арил(C₂-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкеніл, гетероарил(C₂-C₆)алкеніл, арил(C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкокси(C₂-C₆)алкініл, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- або (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₂-C₆)алкеніл, де зазначений (C₄-C₁₀)циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C₃-C₇)циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R₆;

45 R₃ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, арил, (C₃-C₇)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, де зазначений (C₃-C₇)циклоалкіл або арил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

R₄ у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси;

50 R₅ являє собою арил, де зазначений арил заміщений за допомогою 1 замісника R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, карбокси, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкіл-S-, арилокси, гетероарил, карбоксі(C₁-C₆)алкіл, арил(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, гідроксі(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, гетероцикліл(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, гетероцикліл-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, галоген(C₁-C₆)алкокси, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)алкокси-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси-(C=O)-, де зазначений арил, гетероарил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи в кожному випадку присутності незалежно є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C₁-C₆)алкіл;

або R_6 і R_6 , обидва приєднані до того самого кільцевого вуглецевого атома, утворюють разом з кільцевим вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, $-(C=O)$ -групу;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл або карбокси (C_1-C_6) алкіл, де зазначений (C_3-C_7) циклоалкіл є незаміщеним;

5 R_8 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл або $(R_9)_2N$ -;

R_9 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл.

3. Сполука за п. 2, де

R_1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_4-C_{10}) циклоалкеніл, арил, галоген, (C_4-C_{10}) циклоалкенілокси, арилокси, арил- S -, гетероарил- S -, $(R_3)_2N$ -, $(R_4)_2C=N$ -, гетероцикліл, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл, $(R_3)_2N$ -(C_1-C_6)алкіл, карбокси (C_2-C_6) алкеніл, (C_3-C_7) циклоалкіл (C_2-C_6) алкеніл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений (C_4-C_{10}) циклоалкеніл, арил, гетероцикліл, гетероарил або (C_3-C_7) циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

15 R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл;

R_4 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси;

20 R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкіл- S -, карбокси (C_1-C_6) алкіл, арил (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, гетероцикліл- $(C=O)$ -, $(R_7)_2N$ -($C=O$)-, R_8 -($O=S=O$)- або (C_1-C_6) алкокси- $(C=O)$ -(C_1-C_6)алкіл, де зазначений арил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним;

25 R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл або (C_3-C_7) циклоалкіл, де зазначений (C_3-C_7) циклоалкіл є незаміщеним;

R_8 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл або $(R_9)_2N$ -;

R_9 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл.

4. Сполука за п. 3, де

30 R_1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил- S -, $(R_3)_2N$ -, $(R_4)_2C=N$ -, гетероцикліл, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл (C_2-C_6) алкеніл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений арил, гетероцикліл, гетероарил або (C_3-C_7) циклоалкіл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

35 R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R_4 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або арил, де зазначений арил у кожному випадку присутності незалежно заміщений за допомогою 1 замісника, яким є (C_1-C_6) алкіл, галоген або (C_1-C_6) алкокси;

40 R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, ціано, арил, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкіл- S -, карбокси (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, гетероцикліл- $(C=O)$ -, $(R_7)_2N$ -($C=O$)- або R_8 -($O=S=O$)-, де зазначений арил або гетероцикліл сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R_8 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл.

5. Сполука за п. 4, де

45 R_1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил- S -, $(R_3)_2N$ -, гетероцикліл, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений арил, гетероцикліл або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1, 2 або 3 замісників R_6 ;

50 R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, карбокси (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл або $(R_7)_2N$ -($C=O$)-;

R_7 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл.

6. Сполука за п. 5, де

55 R_1 являє собою (C_2-C_6) алкеніл, арил, галоген, арилокси, арил- S -, $(R_3)_2N$ -, гетероарил, арил (C_1-C_6) алкіл або арил (C_2-C_6) алкеніл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R_6 ;

R_3 у кожному випадку присутності незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R_6 у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген, (C_1-C_6) алкокси, карбокси (C_1-C_6) алкіл або галоген (C_1-C_6) алкіл.

60 7. Сполука за п. 6, де

R₁ являє собою (C₂-C₆)алкеніл, арил, галоген, арил-S-, гетероарил або арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

8. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою (C₂-C₆)алкеніл, галоген, арил-S- або арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил як частина іншої групи є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

9. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою (C₂-C₆)алкеніл, арил, арил-S-, гетероарил або арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил або гетероарил сам по собі або як частина іншої групи заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси.

10. Сполука за п. 9, де

R₁ являє собою (C₂-C₆)алкеніл, арил-S- або арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил як частина іншої групи заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси.

11. Сполука за п. 7, де R₁ являє собою (C₂-C₆)алкеніл.

12. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою арил, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

13. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою арил-S-, де зазначений арил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

14. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою гетероарил, де зазначений гетероарил є незаміщеним або заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, галоген або (C₁-C₆)алкокси.

15. Сполука за п. 7, де

R₁ являє собою арил(C₁-C₆)алкіл, де зазначений арил заміщений за допомогою 1 або 2 замісників R₆;

R₆ у кожному випадку присутності незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкокси.

16. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 2-бром-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(фенілетиніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(пропе-1-ніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(фуран-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 3',4',5'-трифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-1-іл)ізофталонітрил, 4'-трет-

бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(ізопропілтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(метилтіо)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-(етилтіо)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропокси-3',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-бутил-

3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2',4',5'-триметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-циклогексеніл-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 3'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,4',6'-трикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(ізопропілсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідрокси-N,N-диметилбіфеніл-4-сульфонамід, (Е)-4,5-

дигідрокси-2-(пент-1-еніл)ізофталонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбонову кислоту, 3,4-дигідрокси-4'-(1-метоксіетил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-2-(3,3-диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-2'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (Е)-2-(2-циклогексилвініл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, (Z)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, 3-(2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)пропанову кислоту, 3,4-

дигідрокси-3'-(гідроксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-

(метоксиметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідрокси-N,N-дипропілбіфеніл-4-карбоксамід, (E)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3',4'-дихлор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(фуран-3-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(трифторметил)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилфуран-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилтіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-бензил-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(бензофуран-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(5-хлортіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(бензо[b]тіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (E)-4,5-дигідрокси-2-стирилізофталонітрил, 4'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(фенілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(4-фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-гідроксибензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксибензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметокси)бензил)ізофталонітрил, 2-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2-фторбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(2,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3-фтор-5-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойну кислоту, 2-(4-фтор-3-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(5-фтор-2-метоксибензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-ізопропілбензил)ізофталонітрил, 2-(4-етилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-1-ілметил)ізофталонітрил, 5-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)-2-гідроксибензойну кислоту, 2-(2,4-диметилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-циклопентеніл-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (E)-3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)акрилову кислоту, (E)-4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипроп-1-еніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-(морфолінометил)тіофен-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(5'-гексил-2,2'-бітіофен-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(5-гексилтіофен-2-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Z)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-еніл)ізофталонітрил, (E)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-метилізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилпроп-1-еніл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-вінілізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(проп-1-ен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(2-етокситіазол-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-аліл-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3'-(трет-бутоксиметил)-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, трет-бутил-2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксилат, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,3',6'-трикарбонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідрокси-N,N-дипропілбіфеніл-3-карбоксамід, 2',6'-диціано-N-циклогексил-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2',6'-диціано-N-циклогексил-3',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід, 2',6'-диціано-N,N-діетил-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2',6'-диціано-N,N-діетил-3',4'-дигідроксибіфеніл-3-карбоксамід, 2',6'-диціано-3',4'-дигідрокси-N,N-диметилбіфеніл-3-карбоксамід, 4'-фтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3',4'-дифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-фтор-3,3',4'-тригідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (E)-4,5-дигідрокси-2-(3-фенілпроп-1-еніл)ізофталонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 5-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)тіофен-2-карбонову кислоту, 3,4-дигідрокси-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбонову кислоту, 4'-хлор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-фенілтіофен-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідроксі-4'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-фенілвініл)ізофталонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-2-карбонову кислоту, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)бензойну кислоту, (E)-4,5-дигідрокси-2-(4-метоксистирил)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-3',4'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, (E)-4,5-дигідрокси-2-(4-метилстирил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(6-гідроксинафталін-2-іл)ізофталонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-ен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2,3-дифтор-4-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)пропанову кислоту, (E)-2-(3-циклопентилпроп-1-еніл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідроксі-2-(1-ізобутил-1H-піразол-4-іл)ізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)оцтову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-

- метоксипроп-1-ініл)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(2-(тіофен-3-іл)вініл)ізофталонітрил, (Е)-2-(2-циклопропілвініл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 3,4-дигідрокси-3',4'-диметоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(6-метоксинафталін-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(гідроксиметил)бензил)ізофталонітрил, 2-(2,6-дифтор-3-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенілтіо)ізофталонітрил, 2-(2,4-диметилфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, метил-3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропаноат, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілокси)ізофталонітрил, (Е)-2-(2,4-дифторстирил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(3-(трифторметил)стирил)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метилпент-1-еніл)ізофталонітрил, (Е)-2-(3,5-дифторстирил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)оцтову кислоту, 2-(4-хлорбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)пропанову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)бензил)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)стирил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрил, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 2-(4-етилфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-хлорфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(о-толілтіо)ізофталонітрил, метил 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензоат, 2-(2-хлорфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, метил-2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензоат, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)оцтову кислоту, 2-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 3-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)феніл)пропанову кислоту, 4,5-дигідрокси-2-(4-метоксифенілтіо)ізофталонітрил, метил-2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)ацетат, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксифенілтіо)ізофталонітрил, метил-4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)бензоат, 4,5-дигідрокси-2-(піридин-4-ілтіо)ізофталонітрил, 3-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенілтіо)бензойну кислоту, 2-(4-ціанофенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-2-ілтіо)ізофталонітрил, 2-(4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксибензил)феніл)-N,N-діетилацетамід, 2-(4-етилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-ацетилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідроксі-2-(1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)ізофталонітрил, 2-(2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-іл)оцтову кислоту, 2-(2,4-диметилфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-хлорфенокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)ізофталонітрил, 4,5-дигідроксі-2-(1Н-інден-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(морфолінометил)ізофталонітрил, 2-((діетиламіно)метил)-4,5-дигідроксіізофталонітрилу гідрохлорид, 4,5-дигідрокси-2-(((2-гідроксіетил)аміно)метил)ізофталонітрилу гідрохлорид (1:1), 4,5-дигідрокси-2-(3-гідроксіпропіл)ізофталонітрил, 2-аміно-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піролідин-1-іл)ізофталонітрил, 2-(2,6-диметилморфоліно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-морфоліноізофталонітрил, 4,5-дигідроксі-2-(ізопропіламіно)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксипропіламіно)ізофталонітрил, 2,4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-етил-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-2,6-дикарбонітрил, N-бутил-2',6'-диціано-3',4'-дигідроксибіфеніл-4-карбоксамід, 2-(3,3-диметилбутил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піперидин-1-іл)ізофталонітрил, 2-(гексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(циклогексиламіно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксіетиламіно)ізофталонітрил, 2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(пентан-3-іламіно)ізофталонітрил, (Е)-2-(4-етилбензиліденаміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метоксибензиліденаміно)ізофталонітрил, (Е)-2-(4-фторбензиліденаміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-тозилізофталонітрил, 4-(2,6-диціано-3,4-дигідроксифенокси)бензойну кислоту, 2-(бензо[d]тіазол-2-ілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-фторфенілтіо)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(біфеніл-4-ілметил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(4-хлор-2-метилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2-етилбензил)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 2-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, енантіомер А 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу, енантіомер В 4,5-дигідрокси-2-(п-толілсульфініл)ізофталонітрилу, 2-((циклогексилметил)аміно)-4,5-дигідроксіізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-феноксифенілтіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-(2,2,2-трифторетил)бензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-метил-2-(трифторметил)бензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)тіо)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(метил(п-

толіл)аміно)ізофталонітрил або 4,5-дигідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил.

17. Сполука за п. 11, де сполука являє собою (Е)-4,5-дигідрокси-2-(пент-1-еніл)ізофталонітрил, (Е)-2-(3,3-диметилбут-1-еніл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, (Z)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, (Е)-4,5-дигідрокси-2-(проп-1-еніл)ізофталонітрил, (Z)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-еніл)ізофталонітрил, (Е)-2-(бут-2-еніл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилпроп-1-еніл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-вінілізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(проп-1-ен-2-іл)ізофталонітрил, 2-аліл-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбут-2-ен-2-іл)ізофталонітрил або (Е)-4,5-дигідрокси-2-(4-метилпент-1-еніл)ізофталонітрил.

18. Сполука за п. 12, де сполука являє собою 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-1-іл)ізофталонітрил, 4'-трет-бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(нафталін-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропоскибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-бутил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-2'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3',4'-дихлор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-етил-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3',5'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3',4'-дифтор-3,4-дигідроксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-хлор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-пропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3',4'-диметилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4'-фтор-3,4-дигідрокси-3'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3',4'-диметоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 3,4-дигідрокси-3'-ізопропілбіфеніл-2,6-дикарбонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(6-метоксинафталін-2-іл)ізофталонітрил, 3,4-дигідрокси-4'-метилбіфеніл-2,6-дикарбонітрил або 3,4-дигідрокси-4'-метоксибіфеніл-2,6-дикарбонітрил.

19. Сполука за п. 13, де сполука являє собою 4,5-дигідрокси-2-(фенілтію)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(п-толілтію)ізофталонітрил, 2-(2,4-диметилфенілтію)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-етилфенілтію)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(4-хлорфенілтію)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(о-толілтію)ізофталонітрил, 2-(2-хлорфенілтію)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-метоксифенілтію)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метоксифенілтію)ізофталонітрил або 2-(4-фторфенілтію)-4,5-дигідроксиізофталонітрил.

20. Сполука за п. 14, де сполука являє собою 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(фуран-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(фуран-3-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(тіофен-3-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилфуран-2-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(5-метилтіофен-2-іл)ізофталонітрил, 2-(бензофуран-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(5-хлортіофен-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(бензо[b]тіофен-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(5-гексилтіофен-2-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(2-етокситіазол-5-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-ізобутил-1Н-піразол-4-іл)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)ізофталонітрил або 4,5-дигідрокси-2-(піридин-3-іл)ізофталонітрил.

21. Сполука за п. 15, де сполука являє собою 4,5-дигідрокси-2-(4-метилбензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метоксибензил)ізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(2-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(2,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(3-метилбензил)ізофталонітрил, 2-(3,5-диметилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 4,5-дигідрокси-2-(4-ізопропілбензил)ізофталонітрил, 2-(4-етилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(2,4-диметилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил, 2-(2-етилбензил)-4,5-дигідроксиізофталонітрил або 4,5-дигідрокси-2-((6-метоксинафталін-2-іл)метил)ізофталонітрил.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 для застосування як лікарського засобу.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 для лікування захворювання або стану, при якому запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази.

24. Сполука за п. 23, де захворювання являє собою хворобу Паркінсона.

25. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-21 для одержання лікарського препарату для лікування захворювання або стану, при якому запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази.

26. Застосування за п. 25, де захворювання являє собою хворобу Паркінсона.

27. Спосіб лікування захворювання або стану, при якому запропоноване застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази, що включає введення ссавцю, якщо таке лікування йому необхідне, ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за будь-яким із пп. 1-21.

28. Спосіб за п. 27, де захворювання являє собою хворобу Паркінсона.

5 29. Спосіб за п. 28, де потенціюється терапія на основі леводопи.

30. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким із пп. 1-21 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їхню суміш.

10 31. Фармацевтична композиція за п. 30, де композиція додатково містить щонайменше один інший активний інгредієнт.

32. Фармацевтична композиція за п. 30, де композиція містить леводопу і карбідопу.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601