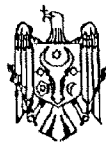




MD 4556 C1 2018.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4556** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07C 255/53* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
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 321/28 (2006.01)
C07C 321/30 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0124 (22) Data depozit: 2013.05.23 (31) Nr.: 61/651217; 61/777162 (32) Data: 2012.05.24; 2013.03.12 (33) Țara: US; US (41) Data publicării cererii: 2015.03.31, BOPI nr. 3/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.03.31, BOPI nr. 3/2018 (85) 2014.11.24 (86) PCT/FI2013/000026, 2013.05.23 (87) WO 2013/175053 A1, 2013.11.28
(71) Solicitant: ORION CORPORATION, FI (72) Inventatori: AHLMARK Marko, FI; DIN BELLE David, FI; KAUPPALA Mika, FI; LUIRO Anne, FI; PAJUNEN Taina, FI; PYSTYNEN Jarmo, FI; TIAINEN Eija, FI; VAISMAA Matti, FI; MESSINGER Josef, FI (73) Titular: ORION CORPORATION, FI (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

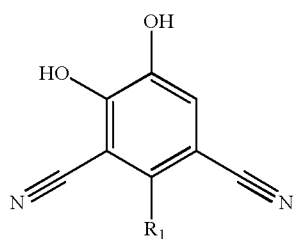
(54) Compuși inhibitori ai activității catehol O-metiltransferazei

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la 4,5-dihidroxiizoftalonitrili 2-substituiți cu activitate farmacologică sau la săruri și esteri farmaceutic acceptabili ai acestora, precum și la compoziții farmaceutice care îi conțin și la

2
utilizarea lor ca inhibitori ai enzimei catehol O-metiltransferazei (COMT).
Sunt descriși compuși cu formula I

MD 4556 C1 2018.10.31



I

in care R_1 are semnificațiile definite în revendicări, și care exercită activitate de inhibare a enzimei COMT.

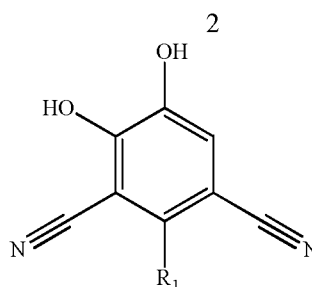
Revendicări: 37

(54) Catechol O-methyltransferase activity inhibiting compounds

(57) Abstract:

The invention relates to pharmacologically active 2-substituted 4,5-dihydroxyisophthalonitriles, or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, as well as to pharmaceutical compositions containing them and to their use as inhibitors of the catechol O-methyltransferase (COMT) enzyme.

Compounds of formula (I) are disclosed



I

wherein R_1 is as defined in the claims, and which exhibit COMT enzyme inhibiting activity.

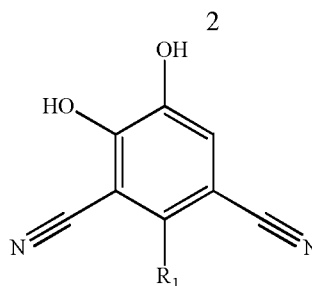
Claims: 37

(54) Соединения ингибирующие активность катехол О-метилтрансферазы

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2-замещенным 4,5-дигидроксиизофталонитрилам с фармакологической активностью или к их фармакологически приемлемым солям и сложным эфирам, а также к их содержащим фармацевтическим композициям и к их применению в качестве ингибиторов энзима катехол О-метилтрансферазы (КОМТ).

Описаны соединения формулы I



I

в которых R_1 имеет значения, определенные в формуле изобретения, и которые показывают ингибирующую активность по отношению к энзиму КОМТ.

П. формулы: 37

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezentă invenție se referă la 4,5-dihidroxiizoftalonitrili 2-substituiți cu activitate farmacologică sau la săruri și esteri farmaceutic acceptabili ai acestora, precum și la compoziții farmaceutice care îi conțin și la utilizarea lor ca inhibitori ai enzimei catecol O metiltransferaza (COMT).

10 Dopamina este deficitară în creierul pacienților care suferă de boala Parkinson. Levodopa se utilizează pe cale orală în tratamentul bolii Parkinson. Levodopa este un precursor al dopaminei, care este transformată în dopamină în creier. Cu toate acestea, doar o mică parte din levodopa, administrată oral, ajunge la creier, deoarece levodopa este metabolizată în sistemul periferic de COMT, precum și de dopa decarboxilază (DDC). COMT metabolizează levodopa prin conversia ei până la 3-O-metildopa, care este terapeutic ineficientă și detrimentală atunci când concurează cu levodopa. Inhibitorii COMT s-au dovedit a fi eficienți în utilizarea clinică pentru tratamentul bolii

15 Parkinson ca adjuvant la terapia cu levodopa.

În general, se crede că concentrația de levodopa în plasmă reflectă nivelurile de levodopa din creier. Astfel, este dezirabilă realizarea unei concentrații mari de levodopa în plasmă. Cu toate acestea, concentrația optimă de levodopa în plasmă nu se obține, de exemplu, cu inhibitorul de COMT entacapona, utilizată în prezent.

20 Inhibitorii de COMT au fost, de asemenea, indicați pentru aplicare în tratamentul, de exemplu, hipertensiunii, insuficienței cardiace și depresiei [1], precum și ca inhibitori pentru prevenirea disfuncțiilor vasculare diabetice [2]. Inhibitorii COMT au fost, de asemenea, descriși ca fiind utili pentru tratarea sau controlul durerii [3], precum și pentru tratarea sindromului picioarelor neliniștite (RLS), care este de asemenea cunoscut ca sindromul Ekbom [4]. RLS este caracterizat

25 printr-o necesitate imperioasă de a mișca picioarele, însoțită de alte senzații neplăcute profunde în picioare.

Unii compuși, care manifestă o activitate de inhibare a COMT, sunt cunoscuți în domeniu. Sunt descriși derivați de izoflavone ca inhibitori ai COMT [5]. De asemenea sunt dezvăluiți derivați de catecol ca inhibitori ai COMT [6], (US 5446194 A 1995.08.29; WO 9637456 A1 1996.11.28; WO 0037423 A1 2000.06.29; WO 0198250 A1 2001.12.27; WO 0198251 A1 2001.12.27; WO 0202548 A1 2002.01.10; WO 0222551 A1 2002.03.21; WO 2004112729 A2 2004.12.29; WO 2005058228 A2 2005.06.30; WO 2007010085 A2 2007.01.25; WO 2007117165 A1 2007.10.18; JP 2008308493 A 2008.12.25; JP 2008308494 A 2008.12.25; JP 2008308495 A 2008.12.25; EP 2246338 A1 2010.11.03; WO 2009081892 A1 2011.05.06; EP 2305633 A1 2011.04.06; JP 2011021010 A 2011.02.03; JP 2012051884 A 2012.03.15; JP 2012051885 A 2012.03.15).

30

Derivații de 3-hidroxiipiridin-4(1H)onă, 3-hidroxiipiridin-2(1H)-onă și 5-hidroxiipirimidin-4(3H)-onă sunt, de asemenea, cunoscuți ca inhibitori ai COMT [7], (WO 2011109261 A1 2011.09.09; WO 2011109267 A1 2011.09.09). Mai sunt cunoscuți și derivați de flavone ca inhibitori ai COMT [8].

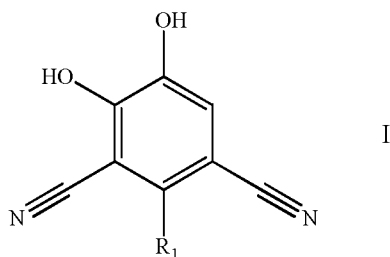
40

Un obiect al prezentei invenții este crearea unor inhibitori adiționali ai enzimei catecol O-metiltransferaza, care pot fi utilizați pentru tratamentul bolilor sau stărilor în care inhibarea COMT este indicată ca fiind utilă. Prin urmare, un obiect al prezentei invenții este crearea unor compuși pentru utilizare ca agenți de inhibare a COMT în tratamentul mamiferelor, inclusiv al oamenilor și animalelor. Mai mult decât atât, sunt prevăzute compoziții farmaceutice care conțin compuși

45 prezentei invenții.

Inhibitorii COMT ai invenției asigură în terapia cu levodopa o concentrație mai îmbunătățită de levodopa în plasmă.

50 Prezentă invenție se referă la compuși cu formula generală I,



In care:

R_1 reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, (C₂-C₆)alchinil, (C₃-C₇)cicloalchil, (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, (R₂)₂C=C-, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, (C₄-C₁₀)cicloalchenil-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicilil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, (1-amino-1-carboximetil)-(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alchil-S-(C₁-C₆)alchil, (R₃)₂N-(C₁-C₆)alchil, heterocicilil(C₁-C₆)alchil, carboxi(C₂-C₆)alchenil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil, aril(C₂-C₆)alchenil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchenil, heterocicilil(C₂-C₆)alchenil, heteroaril(C₂-C₆)alchenil, carboxi(C₂-C₆)alchinil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchinil, aril(C₂-C₆)alchinil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchinil, heterocicilil(C₂-C₆)alchinil, heteroaril(C₂-C₆)alchinil, halo(C₁-C₆)alcoxi, hidroxi(C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-(C=O)-O-, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)-, hidroxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₂-C₆)alchenil sau (C₁-C₆)alchil-(C=O)-O-(C₁-C₆)alchil, în care (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, heterocicilil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆; R₂ reprezintă, independent la fiecare apariție, carboxi sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆;

R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil, aril, (C₃-C₇)cicloalchil(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil sau aril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent, care reprezintă (C₁-C₆)alchil, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi sau hidroxi(C₁-C₆)alchil;

R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent, care reprezintă (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi;

R₅ reprezintă (C₁-C₆)alchil, aril, hidroxi sau (C₁-C₆)alcoxi, în care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆;

R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, carboxi, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, (C₄-C₁₀)cicloalchenil-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, (R₇)₂N-, heteroaril, carboxi(C₁-C₆)alchil, aril(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicilil(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alchil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, heterocicilil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, halo(C₁-C₆)alcoxi, R₈-(S=O)-, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₁-C₆)alchil, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, în care aril, heteroaril sau heterocicilil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent, care reprezintă (C₁-C₆)alchil; sau R₆ și R₆ ambii atașați la același atom de carbon din ciclu, împreună cu atomul de carbon din ciclu la care ei sunt atașați reprezintă grupa -(C=O)-; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil sau carboxi(C₁-C₆)alchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent care reprezintă (C₁-C₆)alchil;

R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi sau (R₉)₂N-;

R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil;

sau o sare sau un ester farmaceutic acceptabil al acestora.

Intr-o realizare a prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, (C₂-C₆)alchinil, (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, halogen, hidroxi, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicilil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (R₃)₂N-(C₁-C₆)alchil, heterocicilil(C₁-C₆)alchil, carboxi(C₂-C₆)alchenil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil, aril(C₂-C₆)alchenil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchenil, heteroaril(C₂-C₆)alchenil, aril(C₂-C₆)alchinil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchinil, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- sau (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₂-C₆)alchenil,

in care (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, heterocicilil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆;

R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil, aril, (C₃-C₇)cicloalchil(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, in care (C₃-C₇)cicloalchil sau aril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 substituent care reprezintă (C₁-C₆)alchil;

R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent care reprezintă (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi; R₅ reprezintă aril, în care aril menționat este substituit cu 1 substituent R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, carboxi, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, ariloxi, heteroaril, carboxi(C₁-C₆)alchil, aril(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicilil(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alchil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, heterocicilil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, halo(C₁-C₆)alcoxi, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₁-C₆)alchil, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, in care aril, heteroaril sau heterocicilil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent, care reprezintă (C₁-C₆)alchil; sau R₆ și R₆ ambii atașați la același atom de carbon din ciclu, împreună cu atomul de carbon din ciclu la care ei sunt atașați reprezintă grupa -(C=O)-; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil sau carboxi(C₁-C₆)alchil, in care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este nesubstituit; R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil au (R₉)₂N-; R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care:

R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, (C₂-C₆)alchinil, (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, halogen, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicilil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, (R₃)₂N-(C₁-C₆)alchil, carboxi(C₂-C₆)alchenil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil sau aril(C₂-C₆)alchenil, in care (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, heterocicilil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆;

R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil;

R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent, care reprezintă (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi;

R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, carboxi(C₁-C₆)alchil, aril(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicilil-(C=O), (R₇)₂N-(C=O)-, R₈-(O=S=O)- sau (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₁-C₆)alchil, in care aril sau heterocicilil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit;

R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil sau (C₃-C₇)cicloalchil, in care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este nesubstituit;

R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (R₉)₂N-;

R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicilil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil sau aril(C₂-C₆)alchenil, in care aril, heterocicilil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆;

R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil;

R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent care reprezintă (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, carboxi(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicilil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)- sau R₈-(O=S=O)-, în care aril sau heterocicilil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit;

R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil;

R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care R_1 reprezintă (C_1-C_6) alchil, (C_2-C_6) alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, $(R_3)_2N$ -, heterociclic, heteroaril, aril (C_1-C_6) alchil sau aril (C_2-C_6) alchenil, în care aril, heterociclic sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3

5

substituent(ți) R_6 ;

R_3 reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C_1-C_6) alchil;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen, hidroxi, (C_1-C_6) alcoxi, carboxi (C_1-C_6) alchil, halo (C_1-C_6) alchil sau $(R_7)_2N-(C=O)-$;

R_7 reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C_1-C_6) alchil.

10

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, $(R_3)_2N$ -, heteroaril, aril (C_1-C_6) alchil sau aril (C_2-C_6) alchenil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

R_3 reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C_1-C_6) alchil;

15

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen, (C_1-C_6) alcoxi, carboxi (C_1-C_6) alchil sau halo (C_1-C_6) alchil.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil, aril, halogen, aril-S-, heteroaril sau aril (C_1-C_6) alchil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2

20

substituent(ți) R_6 ;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

25

R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil, halogen, aril-S- sau aril (C_1-C_6) alchil, în care aril menționat înseși sau ca parte a unei grupe este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil, aril, aril-S-, heteroaril sau aril (C_1-C_6) alchil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

30

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil, aril-S- sau aril (C_1-C_6) alchil, în care aril menționat ca parte a unei alte grupe este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

35

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care R_1 reprezintă (C_2-C_6) alchenil.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

40

R_1 reprezintă aril, în care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă aril-S-, în care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

45

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă heteroaril, în care heteroaril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi.

50

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care

R_1 reprezintă aril (C_1-C_6) alchil, în care aril menționat este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R_6 ;

R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil sau (C_1-C_6) alcoxi.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, în care compusul reprezintă 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(feniletinil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-iril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)izoftalonitril, 2-(furan-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3',4',5'-trifluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-il)izoftalonitril, 4'-terț-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(izopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-

55

- dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-(etiltio)-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-butil-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 2-ciclohexenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3'-etil-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-bifenil-2,4',6-tricarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(izopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamidă, (E)-4,5-dihidroxi-2-(pent-1-enil)izoftalonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-bifenil-3-carboxilic, 3,4-dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(2-ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (Z)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril, acid 3-(2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-bifenil-4-il)propanoic, 3,4-dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamidă, (E)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3',4'-diclor-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(furan-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)izoftalonitril, 2-benzil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(5-clortiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-styirilizoftalonitril, 4'-etil-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(feniltio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(4-fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-hidroxibenzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibenzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetoxi)benzil)izoftalonitril, 2-(3-fluor-4-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2-fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(2,5-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3-fluor-5-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxi-benzil)benzoic, 2-(4-fluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(5-fluor-2-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3,5-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-izopropilbenzil)izoftalonitril, 2-(4-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)izoftalonitril, acid 5-(2,6-dician-3,4-dihidroxi-benzil)-2-hidroxibenzoic, 2-(2,4-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-ciclopentenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid (E)-3-(2,6-dician-3,4-dihidroxi-benzil)acrilic, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(5-hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (Z)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)izoftalonitril, (E)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-metilizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-vinilizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)izoftalonitril, 2-(2-etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-allil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3'-(terț-butoximetil)-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, terț-butil 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-bifenil-3-carboxilat, 3,4-dihidroxi-bifenil-2,3',6-tricarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxi-bifenil-4-carboxamidă, 2',6'-dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxi-bifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxi-bifenil-4-carboxamidă, 2',6'-dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxi-bifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N-etil-3',4'-dihidroxi-bifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamidă, 4'-fluor-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 3',4'-difluor-3,4-dihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-fluor-3,3',4-trihidroxi-bifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)izoftalonitril, 4'-fluor-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril, acid 5-(2,6-dician-3,4-dihidroxi-benzil)tiofen-2-carboxilic, 3,4-dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-bifenil-4-carboxilic, 4'-clor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)izoftalonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-bifenil-2-carboxilic, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxi-benzil)benzoic, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxystiril)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilstyril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(6-

hidroxinaftalen-2-il)izoftalonitril, 4'-fluor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)izoftalonitril, 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic, (E)-2-(3-ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-izobutil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il) acetic, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-inil)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)izoftalonitril, (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)benzil)izoftalonitril, 2-(2,6-difluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitril, 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoat, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliloxi) izoftalonitril, (E)-2-(2,4-difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)izoftalonitril, (E)-2-(3,5-difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic, 2-(4-clorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, acid 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitril, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic, 2-(4-etilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)izoftalonitril, metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoat, 2-(2-clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoat, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acetic, acid 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic, acid 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoic, 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)izoftalonitril, metil 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetat, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)izoftalonitril, metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoat, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitril, acid 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic, 2-(4-cianfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)izoftalonitril, 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)-N,N-dietilacetamidă, 2-(4-etilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)izoftalonitril, acid 2-(2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)acetic, 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clorfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)fenoxi)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril, hidroclorură de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, hidroclorură de 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)izoftalonitril (1:1), 4,5-dihidroxi-2-(3-hidroxiopropil)izoftalonitril, 2-amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril, 2-(2,6-dimetilmorfolin)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-morfolinizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(izopropilamino)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril, 2,4,5-trihidroxiizoftalonitril, 2-etil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, N-butil-2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 2-(3,3-dimetilbutil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril, 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril, 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril, (E)-2-(4-etilbenzilideneamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxibenzilideneamino)izoftalonitril, (E)-2-(4-fluorbenzilideneamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-tosilizoftalonitril, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoic, 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-fluorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clor-2-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, enantiomerul A al 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului, enantiomerul B al 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului, 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril sau 4,5-dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril.

Termenii utilizații în prezenta invenție au semnificațiile indicate în continuare. Termenul "cel puțin un" se utilizează cu semnificațiile următoare de unul sau câțiva, cum ar fi unul. De exemplu, termenul "cel puțin o grupă hidroxi(C₁-C₆)alcoxi" se referă la una sau la câteva grupe hidroxi(C₁-C₆)alcoxi, cum ar fi o grupă hidroxi(C₁-C₆)alcoxi.

5 Termenul "(C₁-C₆)alchil", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată având 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, terț-butil, pent-3-il, hexil și 3,3-dimetilbutil.

10 Termenul "(C₂-C₆)alchenil", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon și cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. Exemplele reprezentative de (C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, vinil, prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, allil, but-2-en-1-il, 2-metilprop-1-en-1-il, pent-1-en-1-il, 3-metilbut-2-en-1-il, 3-metilbut-2-en-2-il, 4-metilpent-1-en-1-il, și 3,3-dimetilbut-1-en-1-il.

15 Termenul "(C₂-C₆)alchinil", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Exemplele reprezentative de (C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, etinil, prop-1-in-1-il și 3,3-dimetilbut-1-in-1-il.

20 Termenul "(C₃-C₇)cicloalchil", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură ciclică saturată având 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon. Exemplele reprezentative de (C₃-C₇)cicloalchil includ, dar nefiind exhaustive, ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil.

25 Termenul "(C₄-C₁₀)cicloalchenil", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură monociclică având 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon și cel puțin o legătură dublă carbon-carbon sau la o grupă de hidrocarbură biciclică parțial nesaturată cu 8, 9 sau 10 membri. În cazul, în care grupa (C₄-C₁₀)cicloalchenil este o grupă de hidrocarbură biciclică parțial nesaturată cu 8, 9 sau 10 membri, unul din inele este opțional aromatic. Exemplele reprezentative de of (C₄-C₁₀)cicloalchenil includ, dar nefiind exhaustive, ciclopent-1-en-1-il, ciclohex-1-en-1-il și 2,3-dihidro-1H-inden-5-il.

30 Termenul "aril", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură monociclică aromatică cu 6 atomi de carbon sau la o grupă de hidrocarbură biciclică aromatică având 10 atomi de carbon. Exemplele reprezentative de aril includ, dar nefiind exhaustive, fenil și naftalen-2-il.

35 Termenul "halo" sau "halogen", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la fluor, clor, brom sau iod.

Termenul "hidroxi", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -OH.

40 Termenul "(C₁-C₆)alcoxi", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă (C₁-C₆)alchil, cu semnificația definită în acest context, atașată la fragmentul molecular de bază printr-un atom de oxigen. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alcoxi includ, dar nefiind exhaustive, metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, terț-butoxi și neopentiloxi.

45 Termenul "(C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi", așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă (C₄-C₁₀)cicloalchenil, cu semnificația definită aici, atașată la fragmentul molecular de bază printr-un atom de oxigen. Exemplele reprezentative de (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi includ, dar nefiind exhaustive, ciclopent-1-en-1-iloxi și 2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi.

50 Termenul "ariloxi", așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă aril, având semnificațiile definite aici, atașată la fragmentul molecular de bază printr-un atom de oxigen. Exemplele reprezentative de ariloxi includ, dar nefiind exhaustive, fenoxi și naftalen-1-iloxi.

55 Termenul "heteroaril", așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă monociclică aromatică cu 5, 6 sau 7 membri conținând 1, 2, 3 sau 4 heteroatom(i) în ciclu fiecare independent fiind selectat dintre N, O și S sau la o grupă biciclică aromatică cu 8, 9 sau 10 membri conținând 1, 2, 3 sau 4 heteroatom(i) în ciclu fiecare independent fiind selectat dintre N, O și S. Exemplele reprezentative de of heteroaril includ, dar nefiind exhaustive, 1H-pirol-2-il, furan-2-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1H-pirazol-4-il, tiazol-5-il, benzofuran-2-il, benzo[b]tiofen-2-il, și benzo[d][1,3]dioxol-5-il.

Termenul “heteroariloxi”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heteroaril, având semnificațiile definite aici, atașată la fragmentul molecular de bază printr-un atom de oxigen. Exemplele reprezentative de heteroariloxi includ, dar nefiind exhaustive, piridin-4-iloxi și benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi.

5 Termenul “heterociclic”, așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă monociclică saturată sau parțial nesaturată cu 5, 6 sau 7 membri, conținând 1 sau 2 heteroatom(i) în ciclu, fiecare independent fiind selectat dintre N, O și S sau la o grupă biciclică saturată sau parțial nesaturată cu 8, 9 sau 10 membri, conținând 1 sau 2 heteroatom(i) în ciclu, fiecare independent fiind selectat dintre N, O și S. În cazul, în care grupa
10 heterociclic reprezintă o grupă biciclică parțial nesaturată cu 8, 9 sau 10 membri, unul din inele este opțional aromatic. Exemplele reprezentative de heterociclic includ, dar nefiind exhaustive, pirolidin-1-il, piperidin-1-il, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, morfolin și 2,3-dihidrobenzofuran-5-il.

Termenul “aril(C₁-C₆)alchil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă aril, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă
15 (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de aril(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, benzil, 2-fenetil și 3-fenilpropil.

Termenul “halo(C₁-C₆)alchil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la cel puțin un halogen, având semnificația definită aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care reprezintă câțiva halogeni,
20 halogenii pot fi atașați la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți și halogenii pot fi identici sau diferiți. Exemplele reprezentative de halo(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, trifluormetil și 3-brompropil.

Termenul “hidroxi(C₁-C₆)alchil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la puțin o grupă hidroxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe hidroxi,
25 grupele hidroxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți. Exemplele reprezentative de hidroxi(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, hidroximetil, 2-hidroxietil și 3-hidroxipropil.

Termenul “(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil”, așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe (C₁-C₆)alcoxi, grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți și grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi identice sau diferite grupele pot fi identice sau diferite. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil
35 includ, dar nefiind exhaustive, metoximetil, 1-metoxietil, 2-metoxietil, 3-metoxipropil și terț-butoximetil.

Termenul “heterociclic(C₁-C₆)alchil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heterociclic, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de
40 heterociclic(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, morfolinmetil și 3-(pirolidin-1-il)propil.

Termenul “carboxi”, așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -COOH.

Termenul “carboxi(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă carboxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de
45 carboxi(C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, 2-carboxivinil și 2-carboxialil.

Termenul “(C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă (C₃-C₇)cicloalchil, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de
50 (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, 2-ciclopropilvinil, 2-ciclohexilvinil și 3-ciclopentilprop-1-en-1-il.

Termenul “aril(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă aril, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de aril(C₂-C₆)alchenil
55 includ, dar nefiind exhaustive, stiril, 1-fenilvinil și 3-fenilprop-1-en-1-il.

Termenul “(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe (C₁-C₆)alcoxi, grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de

carbon diferiți și grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi identice sau diferite. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, 3-metoxiprop-1-en-1-il și 3-etoxiprop-1-en-2-il.

5 Termenul “heterocicil(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heterocicil, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de heterocicil(C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, 4-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-il și 3-metil-4-morfolinbut-2-en-2-il.

10 Termenul “heteroaril(C₂-C₆)alchenil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heteroaril, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchenil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de heteroaril(C₂-C₆)alchenil includ, dar nefiind exhaustive, 2-(tiofen-3-il)vinil și 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)but-2-en-2-il.

15 Termenul “carboxi(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă carboxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de carboxi(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, carboxietinil și 3-carboxiprop-1-in-1-il.

20 Termenul “(C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă (C₃-C₇)cicloalchil, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, ciclopropiletinil și 3-ciclopentilprop-1-in-1-il.

25 Termenul “aril(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă aril, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de aril(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, feniletinil și 3-(naftalen-1-il)prop-1-in-1-il.

30 Termenul “(C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la cel puțin o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe (C₁-C₆)alcoxi, grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți și grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi identice sau diferite. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, terț-butoxietinil și 3-metoxiprop-1-in-1-il.

35 Termenul “heterocicil(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heterocicil, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de heterocicil(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, morfolinetinil și 3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il.

40 Termenul “heteroaril(C₂-C₆)alchinil”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă heteroaril, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₂-C₆)alchinil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de heteroaril(C₂-C₆)alchinil includ, dar nefiind exhaustive, tiofen-3-iletinil și 3-(1H-pirazol-4-il)prop-1-in-1-il.

45 Termenul “halo(C₁-C₆)alcoxi”, așa cum este utilizat în acest context, se referă la cel puțin un halogen, având semnificațiile definite aici, atașat la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câțiva halogeni, halogenii pot fi atașați la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți și halogenii pot fi identici sau diferiți. Exemplele reprezentative de halo(C₁-C₆)alcoxi includ, dar nefiind exhaustive, trifluormetoxi și 1,1,2,2-tetrafluoretoxi.

50 Termenul “hidroxi(C₁-C₆)alcoxi”, așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă hidroxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe hidroxi, grupele hidroxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți. Exemplele reprezentative de hidroxi(C₁-C₆)alcoxi includ, dar nefiind exhaustive, hidroximetoxi și 3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi.

55 Termenul “(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi”, așa cum este utilizat în acest context, înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite

aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici. Grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi identice sau diferite. În cazul, în care sunt câteva grupe (C₁-C₆)alcoxi atașate la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alcoxi, grupele (C₁-C₆)alcoxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți. Exemplele reprezentative de (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi includ, dar nefiind exhaustive, 2-metoxietoxi și 3-metoxi-2,2-dimetilpropoxi.

Termenul "hidroxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil", așa cum este utilizat în acest context, se referă la cel puțin o grupă hidroxi(C₁-C₆)alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. În cazul, în care sunt câteva grupe hidroxi(C₁-C₆)alcoxi, grupele hidroxi(C₁-C₆)alcoxi pot fi atașate la același atom de carbon sau la atomi de carbon diferiți și grupele hidroxi(C₁-C₆)alcoxi pot fi identice sau diferite. Exemplele reprezentative de hidroxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, (3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)metil și 2-(hidroximetoxi)prop-2-il.

Termenul "(C₃-C₇)cicloalchil(C₁-C₆)alchil", așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă (C₃-C₇)cicloalchil, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de (C₃-C₇)cicloalchil(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, ciclohexilmetil și 2-ciclopentiletil.

Termenul "cian", așa cum este utilizat în acest context, se referă la grupa -CN.

Termenul "carboxi(C₁-C₆)alchil", așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă carboxi, având semnificațiile definite aici, atașată la un fragment de moleculă de bază printr-o grupă (C₁-C₆)alchil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de carboxi(C₁-C₆)alchil includ, dar nefiind exhaustive, carboximetil, 1-carboxietil și 2-carboxietil.

Termenul "(C₁-C₅)alchil", așa cum este utilizat în acest context, se referă la o grupă de hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată având 1, 2, 3, 4 sau 5 atom(i) de carbon. Exemplele reprezentative de (C₁-C₅)alchil includ, dar nefiind exhaustive, metil, etil, propil, izopropil, pentil și neopentil.

Sărurile farmaceutic acceptabile, de exemplu sărurile de metale și sărurile de adiție acidă, cu acizi anorganici și organici, sunt bine cunoscute în domeniul farmaceutic. Exemplele reprezentative de săruri de metale farmaceutic acceptabile includ, dar nefiind exhaustive, săruri de litiu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, de zinc și aluminiu. Exemplele reprezentative de săruri de adiție acidă farmaceutic acceptabile includ, dar nefiind exhaustive, cloruri, bromuri, sulfați, nitrați, fosfați, sulfonați, metan sulfonați, formați, tartrați, maleați, citrați, benzoați, salicilați și ascorbați.

Esterii farmaceutic acceptabili ai grupelor hidroxi pot fi preparați prin metode cunoscute folosind acizi carboxilici farmaceutic acceptabili, care se utilizează de obicei în domeniul farmaceutic. Exemplele reprezentative de esteri farmaceutic acceptabili ai grupelor hidroxi includ, dar nefiind exhaustive, esterii formați cu acid butiric și pentanoic.

Esterii grupelor carboxi farmaceutic acceptabili pot fi preparați prin metode cunoscute folosind alcoolii farmaceutic acceptabili, care se utilizează de obicei în domeniul farmaceutic. Exemplele reprezentative de esteri farmaceutic acceptabili ai grupelor carboxi includ, dar nefiind exhaustive, esterii formați cu propan-1-ol, butan-1-ol, și 2-metilpropan-1-ol.

Invenția mai cuprinde toți izomerii geometrici posibili, de exemplu, izomerii Z și E (izomerii cis și trans), ai compușilor, precum și izomerii optici posibili, de exemplu, diastereomerii și enantiomerii, ai compușilor. În plus, invenția cuprinde atât izomerii individuali, cât și orice amestecuri ale acestora, de exemplu, amestecuri racemice. Izomerii individuali pot fi obținuți folosind formele izomerice corespunzătoare ale materialului de pornire sau pot fi separați după prepararea compusului final prin metode uzuale de separare. Pentru separarea izomerilor optici, de exemplu a enantiomerilor, din amestecul acestora pot fi utilizate metode de rezoluție uzuale, de exemplu, cristalizarea fracționată.

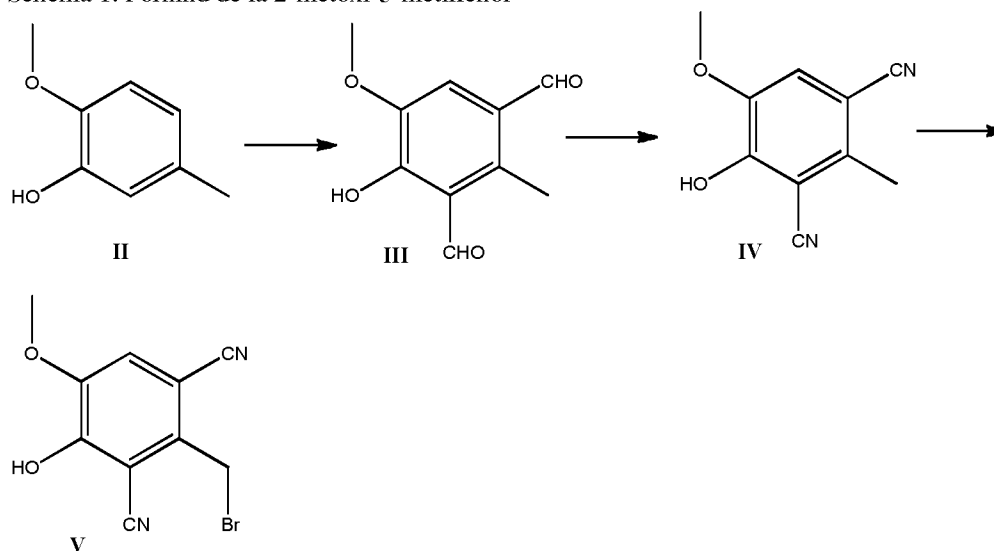
De asemenea invenția cuprinde toți tautomerii posibili sau amestecurile echilibrate ale tautomerilor compușilor. În tautomeri hidrogenul migrează de la un atom de compus la un alt atom de compus. Exemplele reprezentative de tautomeri includ, dar nefiind exhaustive, ceto/enol și nitrozo/oximă.

Compușii cu formula I pot fi preparați printr-o varietate de căi sintetice similare cu sau în conformitate cu metodele cunoscute din literatura de specialitate, folosind materii prime adecvate.

În timp ce multe metode generale sunt disponibile pentru generarea unei grupe cian, cele mai multe dintre ele nu sunt direct utilizabile în domeniul chimiei catechinelor. De exemplu, reacția Sandmeyer oferă o catecolamină extrem de reactivă, ca compus intermediar, care creează probleme serioase de preparare.

- Unele metode utile pentru prepararea compușilor cu formula I sunt descrise în continuare. Grupa dician poate fi construită în mod eficient, folosind materii prime simple, în esență, prin două modalități, fie sintetizând două grupe formil simultan sau construind cea de a doua grupa formil pe un derivat de benzaldehidă. În ambele cazuri, grupele formil sunt ulterior transformate în grupe cian cu randamente bune. Transformările ulterioare furnizează un compus intermediar util din care pot fi formate numeroase produse finale.

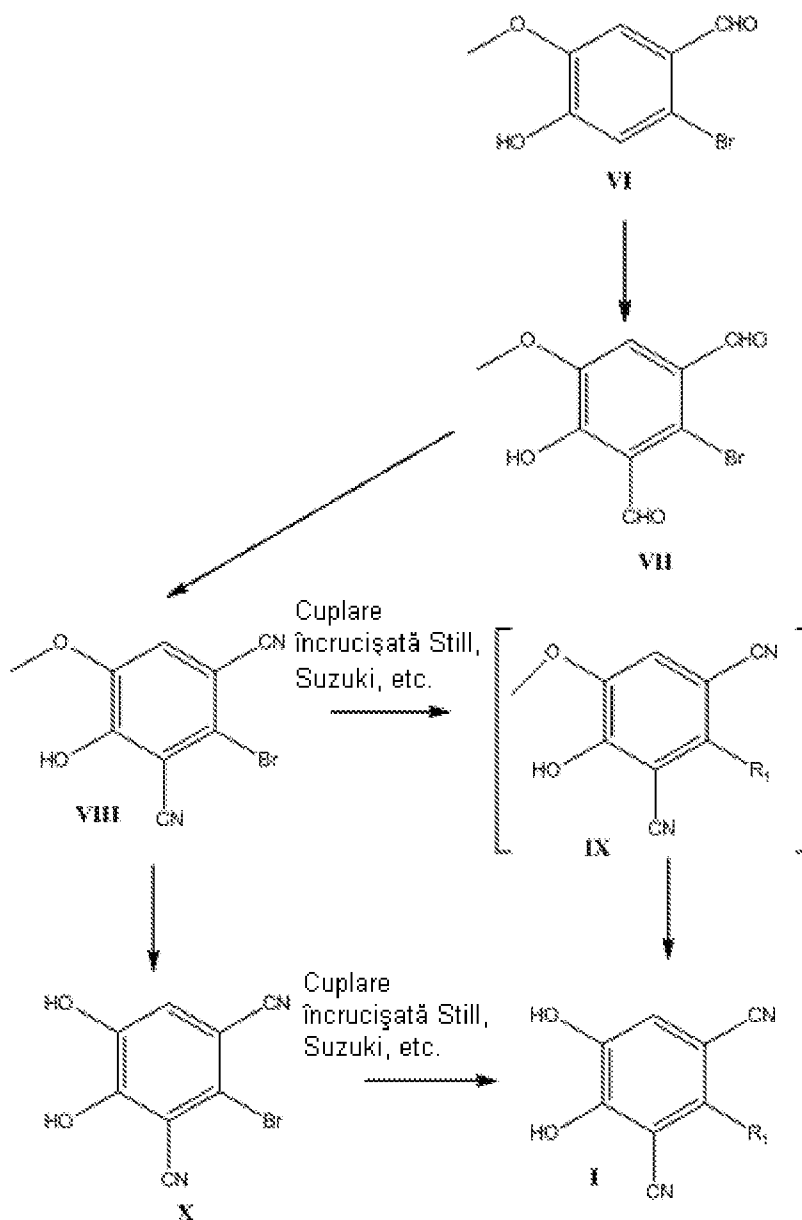
Schema 1. Pornind de la 2-metoxi-5-metilfenol



- În schema 1, 2-metoxi-5-metilfenolul se formilează cu hexametilentetramină într-un solvent potrivit, de exemplu, acid acetic. 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoza se transformă în 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitril cu hidroclorură de hidroxilamină într-un solvent potrivit, de exemplu acid formic. 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitrilul se bromurează cu N-bromsuccinimidă într-un solvent potrivit, de exemplu diclormetan, se obține 2-(brommetil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Atomul de brom se transformă apoi într-o grupă funcțională dezirabilă și produsul dezirabil se obține efectuând demetilarea cu acid Lewis într-un solvent potrivit, de exemplu cu clorură de aluminiu în acetonitril sau cu tribromură de bor în diclormetan.

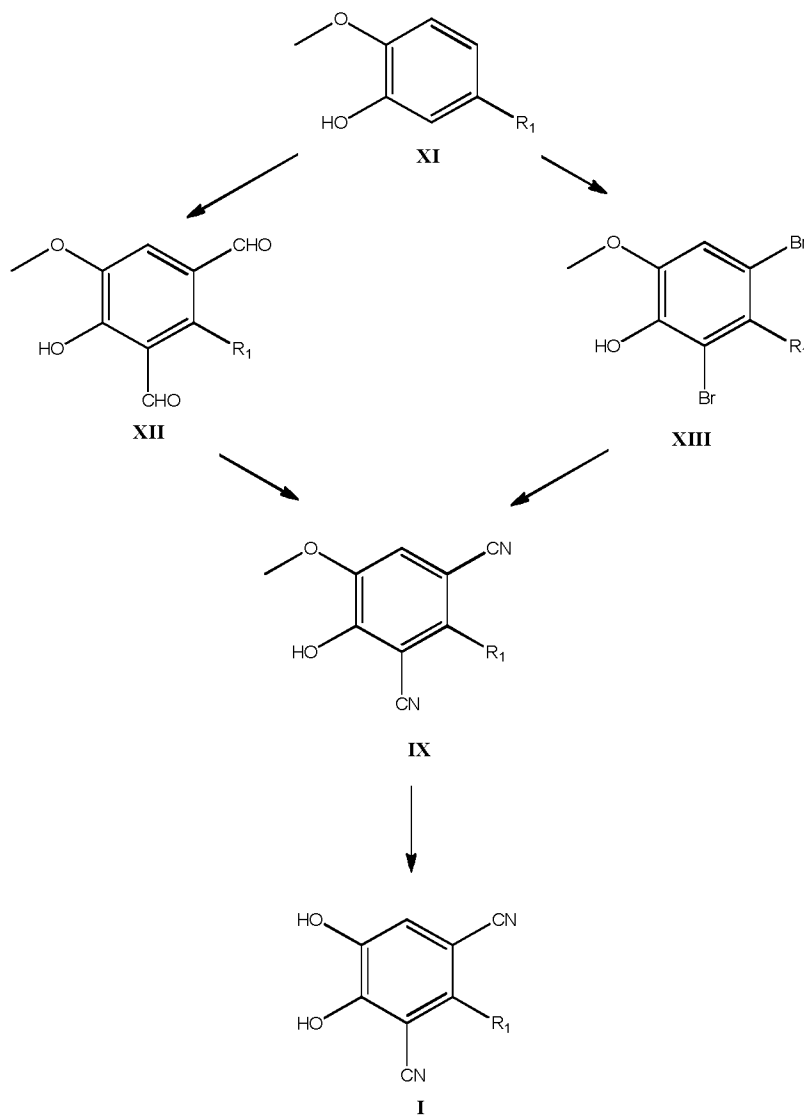
Schema 2. Pornind de la 2-brom-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehidă

14



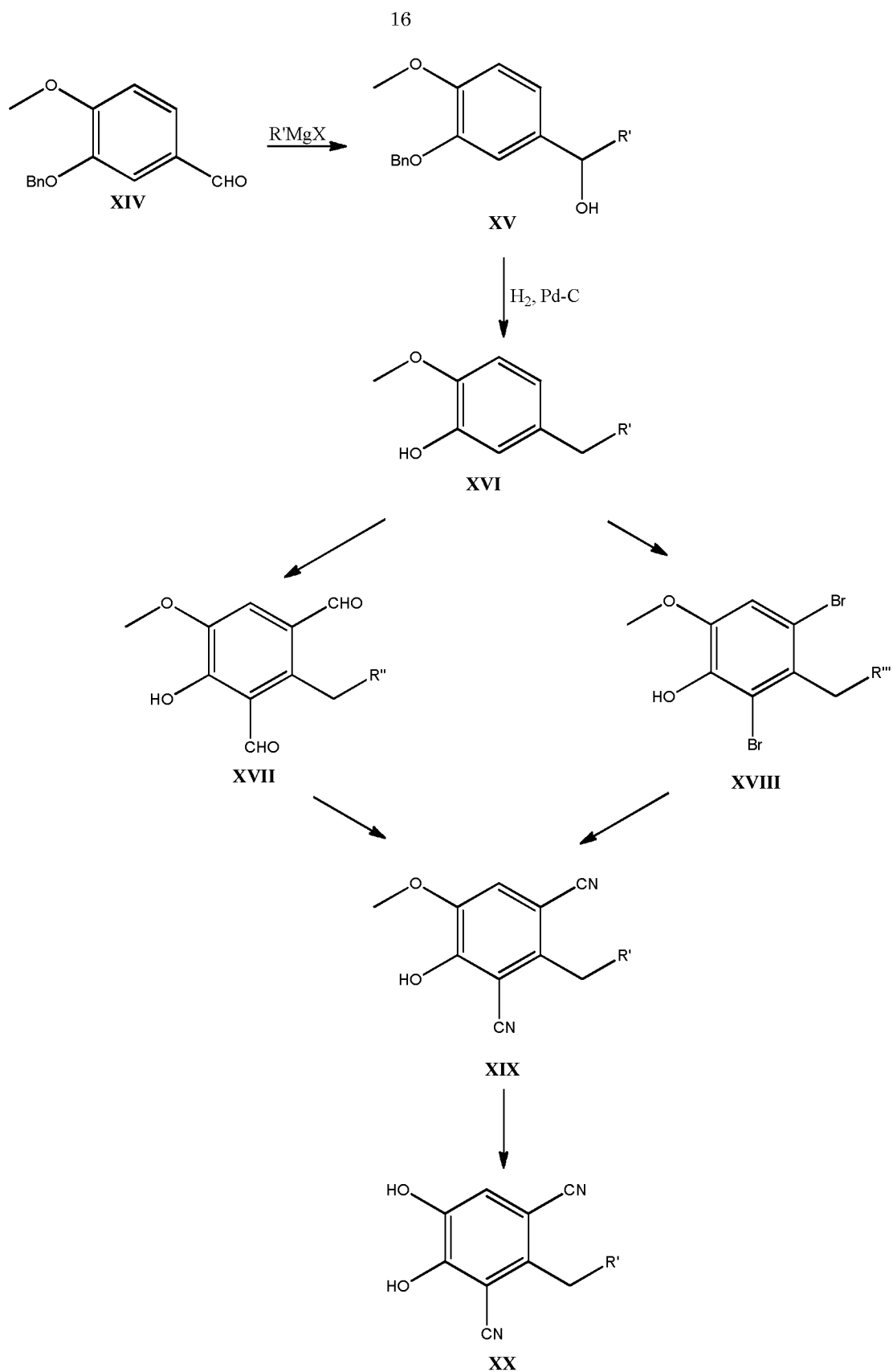
- In schema 2 R_1 are semnificațiile definite anterior. 2-Brom-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehida se formilează cu hexametilentetramină într-un solvent potrivit, de exemplu acid acetic. 2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehida se transformă în 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril cu hidroclorură de hidroxilamină într-un solvent potrivit, de exemplu în acid formic. Atomul de brom se înlocuiește cu substituentul R_1 , de exemplu, prin reacția de cuplare încrucișată Suzuki. 2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul interacționează cu un derivat de acid boric potrivit într-un solvent potrivit, de exemplu 1,4-dioxan/apă. Compusul intermediar IX obținut apoi se demetilează.
- În mod alternativ, demetilarea se realizează până la înlocuirea atomului de brom cu substituentul R_1 . Demetilarea se realizează cu acid Lewis într-un solvent potrivit, de exemplu în clorură de aluminiu în acetonitril sau cu tribromură de bor în diclormetan. Izolarea compusului intermediar IX din amestecul de reacție nu este necesară. O altă cale de transformare a 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehidei până la produsul I este prezentată în Schema 5.

Schema 3. Pornind de la 2-metoxifenol 5-substituit



In schema 3 R₁ are semnificațiile definite anterior. Compusul XI se diformilează, de exemplu, cu hexametilentetramină într-un solvent potrivit, cum ar fi acid acetic sau acid trifluoracetic, sau se dibromurează, de exemplu, cu brom într-un solvent potrivit, cum ar fi un amestec de diclormetan și acetic acid. Derivatul de dician IX se obține prin reacția derivatului de diformil XII cu hidroclorură de hidroxilamină într-un solvent potrivit, cum ar fi acid formic sau prin reacția derivatului de dibrom XIII cu cianură de cupru (I) într-un solvent potrivit, cum ar fi N,N-dimetilformamidă. Derivatul de dician IX se demetilează cu acid Lewis într-un solvent potrivit, de exemplu cu clorură de aluminiu în acetonitril sau cu tribromură de bor în diclormetan.

Schema 4. Pornind de la 3-benziloxi-4-metoxibenzaldehidă

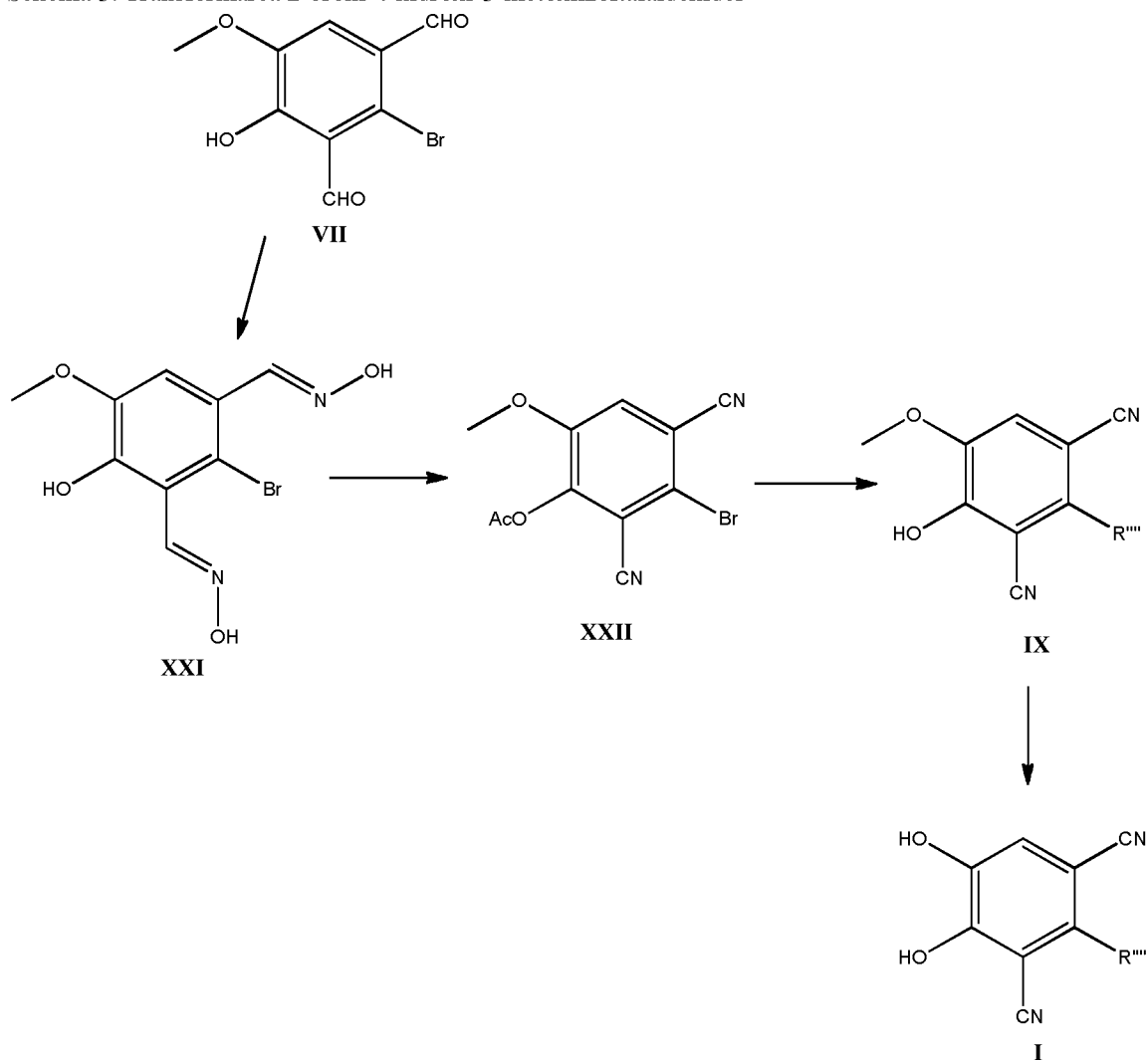


În schema 4 Bn reprezintă benzil, R' reprezintă, de exemplu, (C₁-C₅)alchil sau aril, R'' reprezintă, de exemplu, (C₁-C₅)alchil, R''' reprezintă, de exemplu, aril, și X reprezintă halogen.

5 3-Benziloxi-4-metoxibenzaldehida se transformă în alcoolul XV, utilizând reagentul Grignard

- potrivit. Compusul XVI se obține prin hidrogenarea alcoolului XV. În cazul, în care R' reprezintă, de exemplu, (C₁-C₅)alchil, compusul XVI poate fi diformilat, de exemplu, cu hexametilentetramină într-un solvent potrivit, cum ar fi acid acetic sau acid trifluoracetic. În cazul, în care R' reprezintă, de exemplu, aril, compusul XVI poate fi dibromurat, de exemplu, cu brom într-un solvent potrivit, cum ar fi un amestec de diclorometan și acid acetic. Derivatul de dician XIX se obține prin reacția derivatului de diformil XVII cu hidroclorură de hidroxilamină într-un solvent potrivit, cum ar fi acid formic acid sau prin reacția derivatului de dibrom XVIII cu cianură de cupru(I) într-un solvent potrivit, cum ar fi N,N-dimetilformamidă. Derivatul de dician XIX se demetilează cu acid Lewis într-un solvent potrivit, de exemplu cu clorură de aluminiu în acetonitril sau cu tribromură de bor în diclorometan.

Schema 5. Transformarea 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehidei



- In schema 5 Ac reprezintă acetil și R''' reprezintă, de exemplu, aril-S- sau heteroaril-S-. 2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehida, care poate fi preparată conform Schemei 2, se transformă până la oximă de (1E,1'E)-2-brom-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă cu hidroclorură de hidroxilamină într-un solvent potrivit, de exemplu tetrahidrofuran. Tratarea oximei de (1E,1'E)-2-brom-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă cu anhidridă acetică rezultă cu acetat de 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil. Derivatul de dician IX se obține prin reacția 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil acetatului cu un tiol potrivit într-un solvent potrivit, de exemplu N,N-dimetilformamidă. Derivatul de dician IX se demetilează cu acid Lewis într-un solvent potrivit, de exemplu cu clorură de aluminiu în acetonitril sau cu tribromură de bor în diclorometan.

Este evident pentru un specialist în domeniu, că orice materie primă sau compus intermediar în reacțiile descrise anterior pot fi protejate, dacă este necesar, printr-o modalitate bine cunoscută în domeniul chimic. De exemplu, poate fi utilizată etil vanilină în loc de vanilină. Orice funcționalitate protejată poate fi ulterior deprotejată într-un mod cunoscut în domeniu.

- 5 Pot fi utilizate căi în etape. De exemplu, ținta dician poate fi preparată dintr-un compus de pornire adecvat în următoarea ordine: 1) monobromurare, 2) monoformilare, 3) conversia CHO până la CN și 4) conversia Br până la CN. Ordinea tuturor acestor etape separate de bromurare, formilare, conversie a CHO până la CN și conversiei Br până la CN poate fi opțional modificată. De exemplu, se poate începe cu o formilare. De asemenea, dacă se dorește, conversia Br până la CN poate fi realizată înainte de conversia CHO până la CN.

- 10 Căile de sinteză descrise anterior sunt menite să ilustreze prepararea compușilor cu formula I și prepararea nu este în nici într-un mod limitată la acestea, adică, există și alte metode de sinteză posibile, care sunt parte din cunoștințele generale ale unui specialist în domeniu. De exemplu, formilarea poate fi realizată și prin litierea unei halogenuri metoxi aromatice, de exemplu, unei bromuri metoxi aromatice sau unei dihalogenuri metoxi aromatice, de exemplu, unei dibromuri metoxi aromatice, oxidarea unei grupe metal sau reducerea unei grupe carboxi. O grupă formil aromatică poate fi transformată într-o grupă hidroxi prin reacția Dakin.

- 15 Compușii cu formula I pot fi transformați, dacă se dorește, într-o formă a lor de sare sau de ester farmaceutic acceptabil folosind metode bine cunoscute în domeniu.

- 20 Prezenta invenție va fi explicată mai în detaliu prin următoarele exemple. Exemplele sunt prezentate doar în scop ilustrativ și nu limitează scopul invenției definit în revendicări.

Dacă nu se specifică altfel, toate materiile prime au fost obținute de la furnizori comerciali și folosite fără purificare suplimentară. Abrevierile au semnificațiile indicate în continuare.

AcOH	acid acetic
AIBN	2,2'-azobiizobutironitril
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă
DCM	Diclorometan
DIPEA	N,N-diizopropiletilamină
DMAP	4-dimetilaminopiridină
DMF	N,N-dimetilformamidă
DMSO	Dimetilsulfoxid
DPEPhos	(oxibis(2,1-fenilen))bis(difenilfosfină)
EtOAc	Acetat de etil
mCPBA	acid m-clorperoxibenzoic
NBS	N-bromsuccinimidă
Pd(dppf)Cl ₂	Diclorură de (1,1'-bi(difenilfosfin)ferocen)paladiu
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu0)
TFA	acid trifluoracetic
THF	tetrahidrofur

- 25 **Prepararea compușilor intermediari**

Compusul intermediar A1: 4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalaldehidă

- 30 2-Metoxi-5-metilfenolul (11,0 g) și hexametilentetramina (23,8 g) în AcOH (280 ml) se conduce în reflux timp de 15 h. Se adaugă HCl concentrat (20 ml) și amestecul se conduce în reflux pentru 3 h. Volumul solventului se reduce până la 40-50 ml. Amestecul se răcește timp de 1

h într-o baie de gheață. Precipitatul se filtrează și se spală cu etanol. La filtrat se adaugă apă și amestecul se extrage de trei ori cu DCM. Fazele organice combinate se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă până la sec. Rezidulul se triturează cu etanol și se răcește într-o baie cu gheață. Substanțele solide se filtrează și se spală cu etanol. La substanțele solide se adaugă HCl concentrat (45 ml) și se conduce în reflux timp de 1 h. Amestecul de reacție se răcește într-o baie cu gheață, se filtrează și se spală cu etanol (5 ml). Randamentul 2,9 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12,02 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 2,79 (s, 3 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalaldehida (5,2 g), hidroclorura de hidroxilamină (5,58 g) și acetatul de sodiu anhidru (8,79 g) în acid formic (30 ml) se conduce în reflux timp de 5 h. Amestecul de reacție se răcește într-o baie cu gheață și precipitatul se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 4,6 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,47 (br s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H)

Compusul intermediar A2: 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehidă

2-Brom-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehida (0,75 g) și hexametilentetramina (0,91 g) în AcOH (30 ml) se încălzește în reflux timp de 4 h. AcOH se evaporă și se adaugă 4 M HCl (30 ml). Amestecul se conduce primul în reflux timp de 2 h și se agită peste noapte la temperatura camerei. Produsul solid se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Randamentul 0,38 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10,37 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H)

2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehida (11,6 g) și hidroclorura de hidroxilamină (9,3 g) se dizolvă în acid formic încălzit (155 ml). Soluția se încălzește până la punctul de fierbere, urmată de adăugarea acetatului de sodiu anhidru (22,0 g). Amestecul se conduce în reflux timp de 2 h. Se adaugă în picături anhidridă acetică (18,2 g) până la încălzirea amestecului de reacție și se conduce în reflux timp de 4 h. Amestecul apoi se răcește până la temperatura camerei peste noapte și apoi se agită într-o baie de gheață. Substanța solidă se filtrează, se spală cu apă rece ca gheață (20 ml) și se usucă. Randamentul 10,6 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12,10 (br s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

Compusul intermediar A3: 2-Brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Prepararea 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilului se descrie anterior. Acetonitrilul uscat măcinat (75 ml) se răcește într-o baie cu gheață. Clorură de aluminiu (3,16 g) se adaugă lent la solvent, astfel încât temperatura să se mențină sub 30°C . Amestecul se agită la temperatura camerei pentru 10 min. Se adaugă iodură de sodiu (2,4 g) și soluția se agită timp de 15 min. Se adaugă 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (2,0 g) și amestecul de reacție se încălzește la 70°C timp de 5 h, după care se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție răcit se adaugă succesiv 4 M HCl (20 ml) și o soluție de sulfat de sodiu (1,3 g) în apă (40 ml). Amestecul se extrage de trei ori cu EtOAc (50 ml) și fazele organice combinate se spală cu 2 M HCl (50 ml), apă (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml). Faza organică se spală, se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se evaporă până la sec. Randamentul 1,89 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,15 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

Compusul intermediar A4: 4-Brom- 3,5-dician-1,2-fenilene diacetat

Prepararea 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilului se descrie anterior. 2-Brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (1,80 g), anhidrida acetică (10 ml) și acidul sulfuric (20 μl) se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă lent în apă cu gheață (50 ml), agitând simultan amestecul cu apă. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid (30°C). Randamentul 2,19 g.

^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,79 (s, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

Compusul intermediar A5: 2-brom- 4,5-diizopropoxiizoftalonitril

Prepararea 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilului se descrie anterior. La un amestec cald de 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (10,0 g) și carbonat de potasiu (23,1 g) în DMF (160 ml) se adaugă 2-iodopropan (16,7 ml) în picături timp de 1 h. Amestecul de reacție se încălzește la 85°C timp de 6 h, apoi se toarnă în apă rece și pH se ajustează până la 12. Precipitatul se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 9,3 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8,00 (s, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 1,32 (s, 6 H) 1,30 (s, 6 H)

Compusul intermediar A6: 3-Brom- 2,4-dician-6-metoxifenil acetat

Oximă de (1E,1'E)-2-brom- 6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă

Prepararea 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehidei se descrie anterior. 2-Brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalaldehida (15,9 g) și hidroclorura de hidroxilamină (17,0 g) se dizolvă în THF (500 ml). Se adaugă piridină (19,9 ml). Soluția se încălzește la 90°C timp de 3 h. După concentrare până la jumătate din volumul original, se adaugă gheață și soluție 4 M HCl (40 ml). Amestecul se agită timp de 30 min. Substanța solidă se filtrează, se spală cu 1 M HCl și apă rece și se usucă.

Randamentul 17,4 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,10 (br s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

3-Brom- 2,4-dician-6-metoxifenil acetat

Oxima de (1E,1'E)-2-brom-6-hidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă (15,0 g) se dizolvă în anhidrida acetică (96 ml). Amestecul se conduce în reflux timp de 2 h. Amestecul se lasă să se răcească până la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă toluen și apă și solvenții se evaporă. Peste 30 min se agită cu apă rece ca gheața, substanța solidă se filtrează, se spală cu apă rece ca gheața și se usucă. Randamentul 11,0 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,19 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,44 (s, 3H)

Compusul intermediar A7: 3-Brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonat

Prepararea 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilului se descrie anterior. La o soluție agitată de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (5,57 g) în acetonitril (200 ml) se adaugă o porție de DMAP (1,3 g) și di-terț-butil dicarbonat (33,6 g). După conducere în reflux timp de 4 h, amestecul se răcește într-o baie cu gheață, se filtrează și se evaporă până la sec. Se adaugă EtOAc și amestecul se filtrează prin silica gel. Filtratul se evaporă până la sec. Randamentul 4,79 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,98 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H)

Compusul intermediar A8: 5-(Benziloxi)-2-brom-4-hidroxiizoftalonitril

Prepararea 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilului se descrie anterior. 2-Brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (450 mg) se dizolvă în DMF (7 ml). Se adaugă carbonat de cesiu (1,84 g) și clorură de benzil (0,46 ml) și se agită la 70°C timp de 1,5 h. Amestecul de reacție se stinge cu apă cu gheață și amestecul se agită timp de 10 min. Substanța solidă precipitată se filtrează, se spală cu apă și se usucă sub vid. Randamentul 520 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,31...7,40 (m, 5 H) 6,78 (s, 1 H) 4,94 (s, 2 H)

Prepararea compuşilor invenției

Exemplul 1: 2-Brom- 4,5-dihidroxiizoftalonitril

Prepararea compusului din titlu se descrie anterior.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,15 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

Exemplul 2: 4,5-Dihidroxi-2-(feniletinil)izoftalonitril

2,6-Di-terț-butil-4-metilfenol (13,6 mg) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (28,6 mg) se adaugă la o soluție de 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) în toluen uscat (18 ml). Sub o atmosferă de azot la amestecul de reacție se adaugă o soluție de feniletiniltri-n-butilstaniu (315 mg) în toluen uscat (2 ml). Amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 6 h. Amestecul se filtrează prin celite. Filtratul se evaporă până la sec. La produsul rezultat se adaugă THF (30 ml) și 1 M NaOH (40 ml) și soluția se agită timp de 1 h. Soluția se spală de trei ori cu toluen (10 ml). Faza apoasă se acidulează cu 4 M HCl sub răcire. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă la 40°C in vid. Randamentul 45 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,54...7,60 (m, 2 H) 7,47...7,53 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H)

Exemplul 3: 4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-inil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând tributilpropinilstanan (254 mg), înlocuind feniletiniltri-n-butilstaniu. Randamentul 78 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,40 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H)

Exemplul 4: 4,5-Dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 1-metil-2-(tributilstanil)-1H-pirol (716 mg), înlocuind feniletiniltri-n-butilstaniu. Randamentul 280 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,39 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 6,94...6,97 (m, 1 H) 6,20 (m, *J*=3,50; 1,80 Hz, 1 H) 6,12 (m, *J*=3,50; 2,80 Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H)

Exemplul 5: 4,5-Dihidroxi-2-(tiofen-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 2-(tributilstanil)tiofen (462 mg), înlocuind feniletiniltri-n-butilstaniu. Randamentul 60 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,41 (br s, 2 H) 7,80 (dd, *J*=5,0; 1,3 Hz, 1 H) 7,31...7,36 (m, 2 H) 7,22 (dd, *J*=3,8 Hz, 1 H)

Exemplul 6: 2-(Furan-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 2-(tributilstanil)furan (442 mg), înlocuind feniletiniltri-n-butilstaniu. Randamentul 100 mg.

- 5 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,43 (br s, 2 H) 7,94 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 6,88...7,08 (m, 1 H) 6,72 (br s, 1 H)

Exemplul 7: 3',4',5'-Trifluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

- 10 La o soluție de 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) în acetonitril (3 ml), apă (4 ml) și etanol (3 ml) într-un flacon se adaugă acid 3,4,5-trifluorfenilboric (354 mg), clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (61 mg) și carbonat de sodiu (492 mg). Amestecul de reacție se iradiază cu microunde timp de 60 min la 130°C. Amestecul se filtrează printr-un filtru pall, se alcalinizează cu 2 M NaOH (50 ml), se spală cu toluen(50 ml). Faza apoasă se acidulează apoi cu 4 M HCl cu răcire. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează cu amestec de apă/etanol, 10/2. Randamentul 140 mg.

- 15 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,58...7,69 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Exemplul 8: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-1-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid naftalen-1-boric (149 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Randamentul 126 mg.

- 20 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,47 (br s, 2 H) 8,08 (dd, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,56...7,67 (m, 2 H) 7,49...7,56 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H)

Exemplul 9: 4'-terț-Butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

- 25 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 4-terț-butilfenilboric (248 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 115 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,67 (br s, 1 H) 11,06 (br s, 1 H) 7,52...7,59 (m, 2 H) 7,39...7,43 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 1,34 (s, 9 H)

Exemplul 10: 3,4-Dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril

- 30 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (1 g) și acid 4-(hidroximetil)benzenboric (564 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 639 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,34 (br s, 1 H) 7,44 (m, $J=8,10$; 8,10; 8,10 Hz, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 5,33 (br s, 1 H) 4,59 (s, 2 H)

Exemplul 11: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-2-il)izoftalonitril

- 35 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid naftalen-2-boric (138 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Randamentul 160 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,77 (br s, 1 H) 11,06 (br s, 1 H) 7,98...8,11 (m, 4 H) 7,56...7,67 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H)

- 40 **Exemplul 12: 3,4-Dihidroxi-4'-(izopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-izopropiltiofenilboric (158 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 135 mg.

- 45 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,72 (br s, 1 H) 11,08 (br s, 1 H) 7,45...7,49 (m, 2 H) 7,40...7,44 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 3,64 (m, $J=13,30$; 6,70; 6,70 Hz, 1 H) 1,30 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H)

Exemplul 13: 3,4-Dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-(metiltio)fenilboric (135 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Randamentul 151 mg.

- 50 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,32...12,19 (m, 1 H) 10,74...11,28 (m, 1 H) 7,36...7,44 (m, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,54 (s, 3 H)

Exemplul 14: 3,4-Dihidroxi-4'-izopropoxibifenil-2,6-dicarbonitril

- 55 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (600 mg) și acid 4-izopropoxifenilboric (334 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 365 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,25 (br s, 1 H) 7,25...7,44 (m, 3 H) 7,03 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 4,65...4,76 (m, 1 H) 1,31 (d, $J=5,77$ Hz, 6 H)

Exemplul 15: 4'-(Etiltio)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-(etiltio)benzenboric (146 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Randamentul 143 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,76 (br s, 1 H) 11,05 (br s, 1 H) 7,41 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,07 (m, *J*=7,30; 7,30; 7,30 Hz, 2 H) 1,29 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H)

Exemplul 16: 3,4-Dihidroxi-4'-izopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 3,5-dimetil-4-izopropoxifenilboric (167 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Randamentul 109 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,63 (br s, 1 H) 10,98 (br s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 4,22...4,30 (m, 1 H) 2,26 (s, 6 H) 1,26 (d, *J*=6,27 Hz, 6 H)

Exemplul 17: 4'-Butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-n-butilbenzenboric (143 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 88 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,28 (br s, 2 H) 7,29...7,41 (m, 5 H) 2,66 (t, *J*=7,65 Hz, 2 H) 1,61 (m, *J*=7,70; 7,70 Hz, 2 H) 1,29...1,40 (m, 2 H) 0,92 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H)

Exemplul 18: 3,4-Dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 2,4,5-trimetilfenilboric (132 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 122 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,37 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H)

Exemplul 19: 3,4-Dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 2,5-dimetilbenzenboric (121 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 102 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,37...12,37 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,23...7,27 (m, 1 H) 7,18...7,23 (m, 1 H) 7,00...7,04 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H)

Exemplul 20: 2-Ciclohexenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid ciclohexen-1-ilboric (94 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 112 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,57...11,63 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 5,78 (br s, 1 H) 2,22 (br s, 2 H) 2,15 (br s, 2 H) 1,72 (m, *J*=4,30 Hz, 2 H) 1,63 (m, *J*=4,50 Hz, 2 H)

Exemplul 21: 3'-Etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (250 mg) și acid 3-etilfenilboric (116 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 204 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,86...11,94 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,29...7,37 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 2,68 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H) 1,22 (t, *J*=7,65 Hz, 3 H)

Exemplul 22: 3,4-Dihidroxibifenil-2,4',6-tricarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-cianfenilboric (109 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 127 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,49 (br s, 2 H) 8,00...8,04 (m, 2 H) 7,69...7,74 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Exemplul 23: 3,4-Dihidroxi-4'-(izopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-(izopropilsulfonil)fenilboric (169 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 148 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,83...12,08 (m, 2 H) 7,95...8,07 (m, 2 H) 7,75...7,83 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 3,48...3,60 (m, 1 H) 1,19 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H)

Exemplul 24: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și N,N-dimetil-4-borbenzensulfonamidă (170 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 159 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,51 (br s, 2 H) 7,88...7,93 (m, 2 H) 7,75...7,80 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 2,67 (s, 6 H)

Exemplul 25: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(pent-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 1-pentenilboric (85 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 150°C. Randamentul 100 mg.

- 5 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,18 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44...6,50 (m, 2 H) 2,21-2,28 (m, 2 H) 1,49 (m, 2 H) 0,95 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H)

Exemplul 26: acidul 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilic

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 3-carboxifenilboric (308 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 388 mg.

- 10 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13,20 (br s, 1 H) 11,47 (br s, 2 H) 8,08 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H) 7,67 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H)

Exemplul 27: 3,4-Dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (250 mg) și acid (4-(1-metoxietil)fenil)boric (139 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 130°C. Randamentul 63 mg.

- 15 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (br s, 2 H) 7,45 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 1,39 (d, $J=6,27$ Hz, 3 H)

Exemplul 28: (E)-2-(3,3-Dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 3,3-dimetil-1-butenilboric (297 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 280 mg.

- 20 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,13 (br s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 6,47 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 6,36 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 1,11 (s, 9 H)

Exemplul 29: 3,4-Dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (250 mg) și acid o-tolilboric (105 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 17 mg.

- 25 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,00...7,87 (m, 4 H) 7,27 (s, 1 H) 2,51 (s, 3 H)

Exemplul 30: (E)-2-(2-Ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 2-ciclohexiletenilboric (95 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 15 min la 130°C. Randamentul 92 mg.

- 30 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,62 (br s, 1 H) 10,92 (br s, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 6,43 (d, $J=2,26$ Hz, 2 H) 2,17...2,27 (m, 1 H) 1,68...1,81 (m, 4 H) 1,63 (d, $J=11,54$ Hz, 1 H) 1,13...1,37 (m, 5 H)

Exemplul 31: (Z)-4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (2 g) și acid (Z)-prop-1-enilboric (744 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 120°C. Randamentul 990 mg.

- 40 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (br s, 2 H) 11,19 (br s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,40...6,53 (m, 1 H) 6,05...6,17 (m, 1 H) 1,63 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H)

Exemplul acidul 32: 3-(2',6'-Dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)propanoic

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-(2-carboxietil)benzenboric (144 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 33 mg.

- 45 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,89...12,43 (m, 1 H) 10,78...11,86 (m, 2 H) 7,38 (s, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 2,91 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H) 2,61 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H)

Exemplul 33: 3,4-Dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 3-(hidroximetil)benzenboric (282 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 256 mg.

- 50 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (br s, 2 H) 7,42...7,52 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 5,30 (br s, 1 H) 4,58 (s, 2 H)

Exemplul 34: 3,4-Dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 3-metoxietilfenilboric (308 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 150°C. Randamentul 370 mg.

55

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,48...7,54 (m, 1 H) 7,42...7,48 (m, 1 H) 7,35...7,42 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 3,31 (s, 3 H)

Exemplul 35: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 4-(dipropilcarbamoil)fenilboric (301 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 150°C. Randamentul 150 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,50...7,56 (m, 2 H) 7,43...7,50 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 3,39 (br s, 2 H) 3,11 (br s, 2 H) 1,62 (br s, 2 H) 1,49 (br s, 2 H) 0,92 (br s, 3 H) 0,65 (br s, 3 H)

Exemplul 36: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (1 g) și acid trans-propenilboric (372 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Produsul se recristalizează din soluție etanol-apă. Randamentul 564 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,38...6,61 (m, 2 H) 1,93 (d, *J*=4,02 Hz, 3 H)

Exemplul 37: 3,4-Dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

3-Hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,25 g) și acid fenilboric (0,15 g) în etanol (1 ml) și apă (5 ml) se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0,04 mg) și 2 M carbonat de sodiu (1,63 ml). Amestecul de reacție agitat se conduce în reflux timp de 3 h. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează prin filtrul Pall. După răcire precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (5 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril. Randamentul 0,14 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96...7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

3,4-Dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

La un amestec uscat de 3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril (141 mg) în DCM (5 ml) sub o atmosferă de azot se adaugă 1 M soluție de tribromură de bor în DCM (2,82 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se încălzește lent până la temperatura camerei cu agitare timp de 3 h. Amestecul de reacție se toarnă în amestec de metanol (5 ml)/gheață. După evaporarea solventului, se adaugă apă (10 ml) și amestecul se agită timp de 1 h, urmată de filtrare, spălare cu apă și uscare în vid, se obține compusul din titlu. Randamentul 115 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,50...7,55 (m, 3 H) 7,44...7,49 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H)

Exemplul 38: 3',4'-Diclor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 3',4'-diclor-3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilul (107 mg) se prepară din acid 3,4-diclorfenilboric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 96 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,84 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J*=8,28; 2,26 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Exemplul 39: 3,4-Dihidroxi-3'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 3-hidroxi-4-metoxi-3'-(trifluormetil) bifenil-2,6-dicarbonitrilul (320 mg) se prepară din acid 3-(trifluormetil)fenilboric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 239 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,19 (br s, 2H) 7,87...7,92 (m, 2 H) 7,75...7,85 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Exemplul 40: 2-(Furan-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 2-(furan-3-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (60 mg) se prepară din acid furan-3-boric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 56 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,68 (br s, 1 H) 11,15 (br s, 1 H) 8,00...8,12 (m, 1 H) 7,82...7,91 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 6,75...6,84 (m, 1 H)

Exemplul 41: 3,4-Dihidroxi-4'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 3-hidroxi-4-metoxi-4'-(trifluormetil) bifenil-2,6-dicarbonitrilul (145 mg) se prepară din acid 4-tri(fluormetil)fenilboric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 139 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,41 (br s, 2H) 7,92 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Exemplul 42: 4,5-Dihidroxi-2-(tiofen-3-il)izoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(tiofen-3-il) izoftalonitrilul (210 mg) se prepară din acid tiofen-3-boric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 110 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,56 (br s, 1 H) 11,12 (br s, 1 H) 7,83 (dd, *J*=3,0; 1,2 Hz, 1 H) 7,72 (dd, *J*=5,0 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,30 (dd, 1 H)

Exemplul 43: 4,5-Dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)izoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)izoftalonitrilul (150 mg) se prepară din acid 5-metilfuran-2-boric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 90 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,39 (br s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 6,88 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H) 6,21...6,48 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Exemplul 44: 4,5-Dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)izoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(5-metiltiofen-2-il)izoftalonitrilul (250 mg) se prepară din acid 5-metiltiofen-2-boric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 130 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,41 (br s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,13 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H) 6,88...6,95 (m, 1 H) 2,52 (br s, 3 H)

Exemplul 45: 2-Benzil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-Benzil-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (1,0 g) și ester pinacolic al acidului benzilboric (0,53 ml) în 1,4-dioxan (5 ml) și apă (5 ml) se adaugă complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,260 g) și carbonat de cesiu (3,8 g). Amestecul de reacție agitat se iradiază cu microunde la 120°C timp de 30 min. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează printr-un filtru pall. După răcire, precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (5 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 2-benzil-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 0,77 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96...7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

2-Benzil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-Benzil-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (1,5 g) se demetilează utilizând tribromură de bor cum se descrie în exemplul 37, se obține compusul din titlu. Randamentul 0,77 g

¹H RNM (DMSO-*d*₆) ppm 10,8...11,6 (br, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,15...7,35 (m, 5 H) 4,16 (s, 2 H)

Exemplul 46: 2-(Benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 2-(benzofuran-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (320 mg) se prepară din acid 2-benzofuranboric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 200 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,60 (br s, 2 H) 7,80 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 7,40...7,48 (m, 3 H) 7,32...7,39 (m, 1 H)

Exemplul 47: 2-(5-Clortiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 2-(5-clortiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (27 mg) se prepară din acid 5-clortiofen-2-boric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 20 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H) 7,24 (d, 1 H)

Exemplul 48: 2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (70 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid tianaften-2-boric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 50 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,43...12,58 (m, 2 H) 8,04...8,11 (m, 1 H) 7,94...8,01 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,44...7,51 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Exemplul 49: (E)-4,5-Dihidroxi-2-styirilizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-styirilizoftalonitrilul (100 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid trans-2-fenilvinilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 79 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,61 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H) 7,41...7,48 (m, 2 H) 7,21...7,41 (m, 4 H)

Exemplul 50: 4'-Etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 4'-etil-3-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-dicarbonitrilul (150 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 4-etilbenzenboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 100 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,33...7,41 (m, 5 H) 2,70 (m, *J*=7,50; 7,50; 7,50 Hz, 2 H) 1,25 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

Exemplul 51: 3,4-Dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 3-hidroxi-4-metoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilul (115 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 3,5-dimetilbenzenboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 70 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 6 H)

Exemplul 52: 4,5-Dihidroxi-2-(feniltio)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(feniltio)izoftalonitril

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,5 g) în THF (8 ml) se adaugă disulfură de fenil (0,26 g) și complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,13 g). Amestecul de reacție agitat se conduce în reflux timp de 24 h. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează prin filtrul pall. După răcire precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (5 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 4-hidroxi-5-metoxi-2-(feniltio)izoftalonitril. Randamentul 0,45 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,01...7,18 (m, 4 H) 3,68 (s, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(feniltio)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(feniltio)izoftalonitrilul (400 mg) se demetilează utilizând tribromură de bor, cum se descrie în exemplul 37, se obține compusul din titlu. Randamentul 164 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,25...7,40 (m, 6 H)

Exemplul 53: 4,5-Dihidroxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(p-toliltio)izoftalonitrilul (400 mg), care se prepară cum se descrie în exemplul 52, cu excepția că disulfura de p-tolil se utilizează în locul disulfurii de fenil, se demetilează utilizând tribromură de bor cum se descrie în exemplul 37, se obține compusul din titlu. Randamentul 65 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,45 (br s, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,17 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Exemplul 54: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (1,00 g) și 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbenzil)-1,3,2-dioxaborolan (1,38 g) în etanol (2,5 ml) și apă (22 ml) se adaugă complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,26 g) și carbonat acid de sodiu (1,32 g). Amestecul de reacție agitat se conduce în reflux timp de 3 h. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează prin filtru pall. După răcire precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (10 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril. Randamentul 0,53 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,66 (s, 1 H) 6,96...7,24 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril (1,00 g) în acetonitril (15 ml) se adaugă lent la o soluție de clorură de aluminiu (0,95 g) și iodură de sodiu (1,07 g) în acetonitril (15 ml) 0°C. Amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 3 h. Se adaugă metanol (50 ml) și soluția se evaporă până la sec. Se adaugă 2 M NaOH (10 ml) și toluen (20 ml) și amestecul se agită timp de 1 h. Faza apoasă se spală de două ori cu toluen (10 ml) și se acidulează cu HCl concentrat la 0°C. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține compusul din titlu. Randamentul 0,90 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,29 (s, 1 H) 6,92...7,21 (m, 4 H) 4,10 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H)

Exemplul 55: 2-(4-Fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

2-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (1,00 g) și 2-(4-fluorbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran (1,30 g), înlocuind 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbenzil)-1,3,2-dioxaboranul, utilizând o metodă similară celei din exemplul 54. Randamentul 0,53 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,68 (s, 1 H) 7,04...7,29 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)

2-(4-Fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (200 mg) se transformă în compusul din titlu, utilizând o metodă similară celei din exemplul 54. Randamentul 96 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,12...7,23 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H)

Exemplul 56: 4,5-Dihidroxi-2-(4-hidroxibenzil)izoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metoxibenzil)izoftalonitrilul (250 mg) se prepară din ester pinacolic al acidului 4-metoxibenzilboric și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (1,00 g), se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 96 mg.

- 5 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,37 (s, 1 H) 6,96 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 6,69 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H)

Exemplul 57: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxibenzil)izoftalonitril

- 10 Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxibenzil)izoftalonitrilul (116 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(2-metoxibenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 17,6 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,23 (t, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 6,84 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H)

Exemplul 58: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetoxi)benzil)izoftalonitril

- 15 Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluormetoxi)benzil)izoftalonitrilul (260 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și ester pinacolic al acidului 4-(trifluormetoxi)benzilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 130 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25...7,36 (m, 5 H) 4,18 (s, 2 H)

- 20 **Exemplul 59: 2-(3-Fluor-4-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(3-fluor-4-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(3-fluor-4-metoxibenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 175 mg.

- 25 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,11 (t, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J=1,00$ Hz, 1 H) 6,91 (br d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 4,09 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H)

Exemplul 60: 2-(2-Fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- 30 Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(2-fluorbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (200 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(2-fluorbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 86 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27...7,34 (m, 2 H) 7,16...7,24 (m, 1 H) 7,13 (t, $J=7,53$ Hz, 1 H) 6,95 (t, $J=7,53$ Hz, 1 H) 4,17 (s, 2 H)

- 35 **Exemplul 61: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metilbenzil)izoftalonitril**

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metilbenzil)izoftalonitrilul (550 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbenzil)-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 152 mg.

- 40 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,22 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,47 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 4,10 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Exemplul 62: 2-(2,5-Dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- 45 Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, (2,5-dimetilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (578 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(2,5-dimetilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 39 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) 6,28 (br s, 1 H) 4,06 (br s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H)

Exemplul 63: 2-(3-Fluor-5-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- 50 Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(3-fluor-5-metilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(3-fluor-5-metilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 91 mg.

- 55 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,91 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,75 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Exemplul 64: acidul 3-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)benzoic

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, acidul 3-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)benzoic (300 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și metil 3-

((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)benzoat, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 43 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,75 (s, 1 H) 7,26...7,56 (m, 4 H) 4,22 (s, 2 H)

Exemplul 65: 2-(4-Fluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(4-fluor-3-metilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(4-fluor-3-metilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 24 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,03...7,12 (m, 2 H) 6,99 (br s, 1 H) 4,10 (br s, 2 H) 2,19 (br s, 3 H)

Exemplul 66: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbenzil)izoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metilbenzil)izoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbenzil)-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 43 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,57 (br s, 1 H) 10,93 (br s, 1 H) 7,29 (br s, 1 H) 7,19 (br s, 1 H) 6,79...7,09 (m, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H)

Exemplul 67: 2-(5-Fluor-2-metoxibenil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(5-fluor-2-metoxibenil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (400 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(5-fluor-2-metoxibenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 7 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,09 (br s, 1 H) 10,95 (br s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 6,92...7,11 (m, 2 H) 6,55 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H) 4,06 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H)

Exemplul 68: 2-(3,5-Dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(3,5-dimetilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (578 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(3,5-dimetilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 120 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 2,21 (s, 6 H)

Exemplul 69: 4,5-Dihidroxi-2-(4-izopropilbenzil)izoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-2-(4-izopropilbenzil)-5-metoxiizoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(4-izopropilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 21 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,18 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,10 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 2,79...2,88 (m, 1 H) 1,17 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H)

Exemplul 70: 2-(4-Etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(4-Etilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (2,57 g) și 2-(4-etilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (3,75 g) în etanol (5 ml) și apă (40 ml) se adaugă complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,67 g) și carbonat acid de sodiu (3,40 g). Amestecul de reacție agitat se conduce în reflux timp de 3 h. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează printr-un filtru pall. După răcire precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (20 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 2-(4-etilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 2,31 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,08...7,17 (m, 4 H) 4,08 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 2,55 (q, *J*=7,61 Hz, 2 H) 1,14 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

2-(4-Etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 54, 2-(4-etilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (2,31 g) se transformă în compusul din titlu. Randamentul 2,15 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,12...7,17 (m, 2 H) 7,07...7,12 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 2,53...2,59 (m, 2 H) 1,14 (t, *J*=7,65 Hz, 3 H)

Exemplul 71: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)izoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(naftalen-1-ilmetil)izoftalonitrilul (100 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 4,4,5,5-tetrametil-2-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 40 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,50...6,50 (m, 8 H) 4,72 (m, 2 H)

Exemplul 72: acidul 5-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)-2-hidroxibenzoic

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, acidul 5-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)-2-hidroxibenzoic (300 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acidul 2-hidroxi-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)benzoic, se demetilează, se

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,29...11,80 (m, 1 H) 10,95 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 4,06 (s, 2 H)

Exemplul 73: 2-(2,4-Dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**2-(2,4-Dimetilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril**

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,86 g) și 2-(2,4-dimetilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,13 g) în etanol (2,5 ml) și apă (22 ml) se adaugă complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,21 g) și carbonat acid de sodiu (1,10 g). Amestecul de reacție agitat se conduce în reflux timp de 3 h. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează prin filtrul pall. După răcire precipitatul obținut se acidulează cu 2 M HCl (10 ml), se filtrează, se spală cu apă și se usucă, se obține 2-(2,4-dimetilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 0,43 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,70 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)

2-(2,4-Dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 54, 2-(2,4-dimetilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (0,43 g) se transformă în compusul din titlu. Randamentul 0,40 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,86 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H)

Exemplul 74: 2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric (156 mg), clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (24 mg) și carbonatul de sodiu (197 mg) în soluție de apă (2 ml) se adaugă la o soluție de 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg), etanol (2 ml) și acetonitril (2 ml). Amestecul de reacție se iradiază cu microunde timp de 15 min la 130°C. Amestecul de reacție se toarnă în apă cu gheață și se adaugă 2 M NaOH (15 ml) și toluen (20 ml). Amestecul se agită pentru jumătate de oră. Faza apoasă se spală cu toluen (20 ml) și apoi se acidulează prin adăugarea 4 M HCl (10 ml) cu răcire. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă se obține compusul din titlu. Randamentul 133 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,26 (s, 1 H) 5,95 (br s, 1 H) 4,21 (d, *J*=2,51 Hz, 2 H) 3,81 (t, *J*=5,14 Hz, 2 H) 2,30...2,37 (m, 2 H)

Exemplul 75: 2-Ciclopentenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 1-ciclopentenilboric (144 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 0,4 h la 130°C. Randamentul 114 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,25 (s, 1 H) 6,02 (br s, 1 H) 2,60...2,76 (m, 2 H) 2,10...2,30 (m, 2 H) 1,92...2,08 (m, 2 H)

Exemplul 76: (E)-3-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifenil)acrilic acid

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 2-(etoxicarbonil)vinilboric (420 mg) înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 0,4 h la 150°C. Randamentul 260 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,65 (d, *J*=16,31 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,74 (d, *J*=16,06 Hz, 1 H)

Exemplul 77: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-3-metoxi-1-propenilboric (147 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 70 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,40...6,77 (m, 2 H) 4,02...4,20 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H)

Exemplul 78: 4,5-Dihidroxi-2-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 5-(morfolinmetil)-2-

tiofenboric (249 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 150°C. Randamentul 80 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,48 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=3,76 Hz, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 3,87 (br s, 4 H) 3,18 (br s, 4 H)

5 **Exemplul 79: 3,4-Dihidroxi-4'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului (4-(morfolin-4-carbonil)fenil)boric (383 mg) înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 120 mg.

10 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,99...8,12 (m, 2 H) 7,58...7,68 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,16...3,74 (m, 4 H)

15 **Exemplul 80: 2-(5'-Hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-boric (303 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 22 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=3,76 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H) 2,80 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 1,58...1,68 (m, 2 H) 1,23...1,39 (m, 6 H) 0,81...0,91 (m, 3 H)

20 **Exemplul 81: 2-(1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând 1-benzil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (317 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 82 mg.

25 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,37 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,33...7,50 (m, 6 H) 5,54 (s, 2 H)

30 **Exemplul 82: 2-(5-Hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 5-hexil-2-tiofenboric (355 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 40 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,14 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 6,93 (br s, 1 H) 2,84 (t, *J*=7,15 Hz, 2 H) 1,61...1,70 (m, 2 H) 1,23...1,36 (m, 6 H) 0,86 (br s, 3 H)

35 **Exemplul 83: (Z)-2-(But-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Esterul pinacolic al acidului cis-crotilboric (99 mg), clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (29 mg) și carbonatul de sodiu (133 mg) se adaugă la o soluție de 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (100 mg) conținând etanol (1 ml), acetonitril (1 ml) și apă (1 ml) ca solvent. Amestecul de reacție se agită și se iradiază cu microunde timp de 45 min la 120°C. Amestecul de reacție se filtrează prin celite și se toarnă în apă rece ca gheața. Se adaugă 2 M NaOH (15 ml) și toluen (20 ml). Amestecul se agită timp de jumătate de oră. Faza apoasă se spală de două ori cu toluen (20 ml) și se acidulează prin adiția a 4 M HCl, menținând temperatura la 0...5°C. Substanța solidă se filtrează, se spală cu apă și toluen și se usucă. Randamentul 36,6 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, *J*=10,29; 5,77 Hz, 1 H) 5,54 (dd, *J*=10,42; 5,65 Hz, 1 H) 3,73...3,74 (d, *J*=5,00 Hz, 2 H) 1,68 (d, *J*=5,02 Hz, 3 H)

45 **Exemplul 84: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)izoftalonitril**

Esterul pinacolic al acidului 3-metil-2-butenilboric (392 mg), clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (47 mg) și carbonatul de sodiu (426 mg) se adaugă la o soluție de 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (320 mg), conținând etanol (5 ml), acetonitril (5 ml) și apă (5 ml) ca solvent. Amestecul de reacție se agită și se iradiază cu microunde timp de 60 min la 120°C. Amestecul de reacție se filtrează prin celite și solvenții organici se evaporă. Se adaugă 0,1 M NaOH și amestecul se spală cu toluen și EtOAc. Faza apoasă se acidulează prin adiția HCl. Substanța solidă se filtrează, se spală cu apă și toluen și se usucă. Randamentul 306 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,23 (s, 1 H) 5,09 (t, *J*=7,03 Hz, 1 H) 3,49 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H) 1,75 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H)

55 **Exemplul 85: (E)-2-(But-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (100 mg) cum se descrie în exemplul 83, utilizând ester pinacolic al acidului trans-crotilboric (99 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului cis-crotilboric. Condițiile de reacție: 60 min la 120°C. Randamentul 30 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, *J*=10,29; 5,77 Hz, 1 H) 5,56 (dd, *J*=10,42; 5,65 Hz, 1 H) 3,73...3,75 (d, *J*=5,00 Hz, 2 H) 1,72 (d, *J*=5,02 Hz, 3 H)

Exemplul 86: 4,5-Dihidroxi-2-metilizoftalonitril

La un amestec de 4-hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitril (565 mg), DCM (30 ml) și acetonitril (30 ml) sub o atmosferă de azot se adaugă soluție 1 M de tribromură de bor în DCM (6.0 ml) la -20°C. Amestecul de reacție se încălzește apoi peste noapte până la temperatura camerei. La amestecul de reacție se adaugă apă (0,3 ml), urmată de adăugarea metanolului până se obține un amestec de reacție transparent. Amestecul se evaporă până la sec și restul se cromatografiază pe silica gel cu amestec de solvenți EtOAc/AcOH. Randamentul 0,27 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,97 (br s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 2,44 (s, 3 H)

Exemplul 87: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (395 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 2-metilpropen-1-tributilstanan (528 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 198 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,20 (br s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 6,20...6,26 (m, 1 H) 1,92 (d, *J*=1,25 Hz, 3 H) 1,62 (d, *J*=1,00 Hz, 3 H)

Exemplul 88: 3,4-Dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (352 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând tributil(m-tolil)stanan (235 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 273 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,31 (br s, 2 H) 7,37...7,44 (m, 1 H) 7,29...7,36 (m, 2 H) 7,21...7,29 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Exemplul 89: 4,5-Dihidroxi-2-vinilizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând tributil(vinil)stanan (255 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 50 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,30 (br s, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 6,83 (dd, *J*=17,57; 11,54 Hz, 1 H) 6,03 (d, *J*=17,57 Hz, 1 H) 5,78 (d, *J*=11,54 Hz, 1 H)

Exemplul 90: 4,5-Dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 2-(tributilstanil)propen (641 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 210 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,35 (br s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 2,07 (s, 3 H)

Exemplul 91: 2-(2-Etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând 2-etoxi-5-(tributilstanil)tiazol (311 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 60 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,36 (br s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,50 (m, *J*=7,00; 7,00; 7,00 Hz, 2 H) 1,40 (t, *J*=6,90 Hz, 3 H)

Exemplul 92: 2-Alil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (250 mg) prin metoda din exemplul 2, utilizând aliltri-*n*-butilstanian (512 mg), înlocuind feniletiniltri-*n*-butilstanian. Randamentul 28 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,7...11,8 (br, s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 5,90 (m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 3,52 (m, 2 H)

Exemplul 93: 3'-(terț-Butoximetil)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid (3-(terț-butoximetil)fenil)boric (322 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 150°C. Randamentul 250 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,27 (br s, 2 H) 7,41...7,53 (m, 2 H) 7,29...7,41 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 1,24 (s, 9 H)

Exemplul 94: terț-Butil 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilat

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 3-terț-butoxicarbonilfenilboric (344 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 150°C. Randamentul 67 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,43 (br s, 2 H) 8,03 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,67 (t, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 1,56 (s, 9 H)

Exemplul 95: 3,4-Dihidroxibifenil-2,3',6'-tricarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 3-cianfenilboric (227 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 150°C. Randamentul 141 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,39 (br s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 7,76 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Exemplul 96: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 3-(dipropilcarbamoil)fenilboric (231 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 150°C. Randamentul 40 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,36 (br s, 2 H) 7,59 (t, *J*=7,65 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,34...7,40 (m, 2 H) 3,27...3,35 (m, 2 H) 3,19 (br s, 2 H) 1,60 (br s, 2 H) 1,45 (br s, 2 H) 0,91 (br s, 3 H) 0,65 (br s, 3 H)

Exemplul 97: 2',6'-Dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 4-(ciclohexilaminocarbonil)fenilboric (275 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 5 min la 150°C. Randamentul 190 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,38 (br s, 2 H) 8,36 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,79 (br s, 1 H) 1,84 (br s, 2 H) 1,76 (br s, 2 H) 1,62 (d, *J*=12,05 Hz, 1 H) 1,30...1,40 (m, 4 H) 1,14 (m, *J*=8,50 Hz, 1 H)

Exemplul 98: 2',6'-Dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 3-(ciclohexilaminocarbonil)fenilboric (275 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 5 min la 150°C. Randamentul 120 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,35 (br s, 2 H) 8,29 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,99 (br s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,61 (d, *J*=4,52 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,78 (br s, 1 H) 1,83 (br s, 2 H) 1,74 (br s, 2 H) 1,61 (d, *J*=12,05 Hz, 1 H) 1,31 (m, *J*=9,50; 9,50 Hz, 4 H) 1,14 (br s, 1 H)

Exemplul 99: 2',6'-Dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 4-(N,N-dietilaminocarbonil)fenilboric (246 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 100 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,42...7,62 (m, 4 H) 7,36 (s, 1 H) 3,44 (t, *J*=1,00 Hz, 4 H) 1,15 (br q, *J*=1,00; 1,00; 1,00 Hz, 6 H)

Exemplul 100: 2',6'-Dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 3-(N,N-dietilaminocarbonil)fenilboric (246 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 100 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,34 (br s, 2 H) 7,56...7,63 (m, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,44 (br s, 4 H) 1,14 (br s, 3 H) 1,05 (br s, 3 H)

Exemplul 101: 2',6'-Dician-N-etil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 3-(N-etilaminocarbonil)fenilboric (215 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 100 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,40 (br s, 2 H) 8,56 (m, *J*=5,00; 5,00 Hz, 1 H) 7,96...8,02 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,62 (d, *J*=4,77 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,25...3,35 (m, 2 H) 1,14 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H)

Exemplul 102: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamidă

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid N,N-dimetilbenzamide-3-boric (215 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 60 mg

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,57...7,63 (m, 1 H) 7,51...7,57 (m, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 3,00 (br s, 3 H) 2,95 (br s, 3 H)

Exemplul 103: 4'-Fluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) și acid 4-fluorbenzenboric (43 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 130°C. Randamentul 50 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,50...7,57 (m, 2 H) 7,37 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H)

Exemplul 104: 3',4'-Difluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) și acid 3,4-difluorfenilboric (49 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 130°C. Randamentul 34 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,66...7,73 (m, 1 H) 7,57...7,66 (m, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H)

Exemplul 105: 4'-Fluor-3,3',4-trihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) și acid 4-fluor-3-hidroxifenilboric (48 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 130°C. Randamentul 32 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,23...7,31 (m, 3 H) 7,00 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 6,86 (br s, 1 H)

Exemplul 106: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) și acid (E)-3-fenilpropen-1-il-boric (65 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 57 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,26...7,35 (m, 4 H) 7,20...7,26 (m, 2 H) 6,54...6,69 (m, 2 H) 3,63 (d, *J*=6,27 Hz, 2 H)

Exemplul 107: 4'-Fluor-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (106 mg) și acid 3-fluor-4-metoxifenilboric (72 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 63.5 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,41 (d, *J*=10,79 Hz, 1 H) 7,24...7,35 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H)

Exemplul 108: 5-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifenil)tiofen-2-carboxilic acid

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid 5-bortiofen-2-carboxilic (208 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 127 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,79 (d, *J*=3,76 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=4,02 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Exemplul 109: 3,4-Dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (108 mg) și acid 4-(metansulfonil)fenilboric (87 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 60 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,72...12,36 (m, 2 H) 8,08 (br d, *J*=8,30 Hz, 2 H) 7,78 (br d, *J*=8,50 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,33 (s, 3 H)

Exemplul 110: 3,4-Dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 3-propoxifenilboric (167 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 30 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,38 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,06 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 4,00 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H) 1,71...1,81 (m, 2 H) 1,01 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H)

Exemplul 111: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxilic acid

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (400 mg) și acid 4-carboxifenilboric (247 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 30 min la 140°C. Randamentul 270 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,07 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,61 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Exemplul 112: 4'-Clor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid (4-clor-3-metilfenil)boric (127 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 54 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,57 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

Exemplul 113: 4,5-Dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 5-fenil-2-tienilboric (164 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 71 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,72 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H) 7,63 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 7,44...7,50 (m, 2 H) 7,34...7,40 (m, 3 H)

Exemplul 114: 3,4-Dihidroxi-4'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-izopropilfenilboric (152 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 66 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,39 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,92...3,03 (m, 1 H) 1,26 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H)

Exemplul 115: 3,4-Dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 4-propilfenilboric (152 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 80 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,31...7,40 (m, 5 H) 2,64 (t, *J*=7,65 Hz, 2 H) 1,60...1,71 (m, 2 H) 0,93 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H)

Exemplul 116: 4,5-Dihidroxi-2-(1-fenilvinil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (500 mg) și acid 1-fenilvinilboric (321 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 130°C. Randamentul 370 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,32...7,40 (m, 4 H) 7,24...7,28 (m, 2 H) 6,17 (s, 1 H) 5,44 (s, 1 H)

Exemplul 117: Acidul 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-2-carboxilic

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 2-carboxifenilboric (134 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 130°C. Randamentul 106 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,08 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,67 (m, *J*=7,70; 7,70 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H)

Exemplul 118: Acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)benzoic 2-((4-(Clormetil)benzil)oxi)tetrahidro-2H-piran

Un amestec de (4-(clormetil)fenil)metanol (25,3 g), DCM (280 ml), 3,4-dihidro-2H-piran (39,6 ml) și piridin-1-*iu* 4-metilbenzensulfonat (4,1 g) se agită la temperatura camerei timp de 3 h. La amestecul de reacție se adaugă soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (250 ml) și DCM (550 ml) și straturile se separă. Faza organică se extrage cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (250 ml) și o soluție salină saturată (250 ml), se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. La reziduu se adaugă toluen (350 ml) și soluția se concentrează, se obține compusul din titlu. Randamentul 43,0 g.

¹H NRM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,32...7,44 (m, 4H) 4,75 (s, 2H) 4,67...4,73 (m, 1H) 4,56 (dd, 2H) 3,73...3,84 (m, 1H) 3,42...3,52 (m, 1H) 1,47...1,79 (m, 6H)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan

Clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,75 g), N-etil-N-izopropilpropan-2-amina (30,95 g) și 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul (17,5 ml) se adaugă la o soluție de 2-((4-(clormetil)benzil)oxi)tetrahidro-2H-piran (21,2 g) în 1,2-diclorețan (320 ml) sub o atmosferă de azot. Amestecul se încălzește în reflux timp de 10 h. La temperatura camerei se adaugă toluen (1000 ml). Amestecul de reacție se spală cu o soluție salină saturată (1150 ml), se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se dizolvă în *n*-heptan (800 ml). Precipitatul format se filtrează și se spală cu *n*-heptan. Filtratele de *n*-heptan combinate se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de siliciu (*n*-heptan/EtOAc, 9:1 + 0.5% trietilamină). Randamentul 13,72.

¹H NRM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,06...7,21 (m, 4H) 4,64...4,68 (m, 1H) 4,48 (dd, 2H) 3,74...3,85 (m, 1H) 3,41...3,52 (m, 1H) 2,19 (s, 2H) 1,41...1,80 (m, 6H) 1,17 (s, 12H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil) izoftalonitril

Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan (5,03 g), 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (3,06 g), complex de Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (1,11 g), carbonat acid de sodiu (5,09 g), apă (84 ml) și etanol (7,5 ml) se barbotează cu azot gazos la temperatura camerei. Amestecul se încălzește în reflux sub o atmosferă de azot timp de 1,5 h. La amestec se adaugă DCM (130 ml) la temperatura camerei și amestecul se filtrează prin celite. Celite se spală cu apă (100 ml) și DCM (100 ml) și pH filtratelor combinate se ajustează până la 7 cu soluție 0,5 M de HCl. Straturile se separă și separarea se facilitează prin adiția apei (200 ml). Faza apoasă se extrage cu DCM (2x100 ml, 2x50 ml) și fazele organice combinate se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de siliciu (DCM/metanol 100:0 → 90:10 + 0.5% trietilamină). Randamentul 3,68 g.

¹H RNM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,17...7,28 (m, 4H) 6,82 (s, 1H) 4,61...4,68 (m, 1H) 4,49 (dd, 2H) 3,96 (s, 2H) 3,73...3,84 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 3,61 (s, 1H) 3,39...3,50 (m, 1H) 1,45...1,77 (m, 6H)

Acidul 4-(2,6-Dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)benzoic acid

- 5 Un amestec de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)izoftalonitril (4.70 g) în acetonă (96 ml) se răcește într-o baie de gheață și în porții mici se adaugă reagentul Jones (24.0 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h. La amestec se adaugă izopropanol (5 ml) și soluția se filtrează pentru a elimina sărurile de crom. Sărurile de crom se spală cu acetonă (150 ml) și acetona se combină cu filtratul. La soluție
- 10 se adaugă apă (200 ml) și soluția se concentrează până produsul începe să se sedimenteze. Concentratul se filtrează și precipitatul se spală cu apă (100 ml). Precipitatul se dizolvă în EtOAc (50 ml) și se spală cu soluție 0,5 M de HCl (2x40 ml) și o soluție salină saturată (20 ml). La faza organică se adaugă apă (50 ml) și pH soluției se ajustează până la mai mare de 10 cu 15% soluție de NaOH. Fazele se separă și faza organică se spală cu apă (30 ml). pH soluțiilor apoase
- 15 combinate se ajustează până la 1...2 cu soluție 4 M de HCl. Precipitatul se filtrează, se spală cu apă (30 ml) și DCM (20 ml) și se usucă în vid la 50°C. Randamentul 1,47 g.

¹H RNM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,89 (br s, 1H) 12,02 (br s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,71 (s, 1H) 7,27 (d, 2H) 4,27 (s, 2H) 3,91 (s, 3H)

Acidul 4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)benzoic

- 20 Soluția 1 M de tribromură de bor (5,6 ml) se adaugă lent la acidul 4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)benzoic (1.45 g) în DCM (36 ml) sub o atmosferă de azot la 0°C. Agitarea se continuă la temperatura camerei și de șase ori se mai adaugă soluție 1 M de tribromură de bor [peste 1,5 h (5,6 ml), peste 2,5 h (5,6 ml), peste 4 h (5,6 ml), peste 5.5 h (5,3 ml), peste 22 h (5,3 ml) și peste 25,5 h (5,3 ml)]. După un total de 47 ore de agitare, amestecul de reacție se toarnă în
- 25 apă cu gheață (140 ml) și se agită timp de 1,5 ore. Amestecul se filtrează și precipitatul se spală cu apă (100 ml) și n-heptan (20 ml). Precipitatul se dizolvă în 1 M soluție de NaOH (60 ml) și soluția se extrage de trei ori cu EtOAc (35 ml). pH soluției apoase se ajustează până la 1...2 cu soluție 4 M de HCl și soluția se extrage de două ori cu EtOAc (30 ml). Fazele organice combinate se spală cu apă (30 ml) și o soluție salină saturată (30 ml), se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și
- 30 concentrează, se obține compusul din titlu. Randamentul 1,55 g.

¹H RNM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,9 (br s, 1H) 11,4 (br s, 1H) 7,2...8,0 (m, 5H) 4,25 (s, 2H)

Exemplul 119: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxistiril)izoftalonitril

- 35 Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metoxistiril)izoftalonitrilul (117 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid trans-2-(4-metoxifenil)vinilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 56 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,29 (br s, 2 H) 6,78...7,60 (m, 7 H) 3,80 (s, 3 H)

Exemplul 120: 3,4-Dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril

- 40 Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 3-hidroxi-4-metoxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitrilul (50 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 3,4-dimetilbenzenboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 36 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,14...7,19 (m, 1 H) 2,29 (d, *J*=5,27 Hz, 6 H)

- 45 **Exemplul 121: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metilstiril)izoftalonitril**

Utilizand metoda descrisă în exemplul 37, (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metilstiril)izoftalonitrilul (95 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid trans-2-(4-metilfenil)vinilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 71 mg.

- 50 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,50 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,32 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,25 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H)

Exemplul 122: 4,5-Dihidroxi-2-(6-hidroxinaftalen-2-il)izoftalonitril

- 55 Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)izoftalonitrilul (105 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 6-metoxi-2-naftaleneboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 45 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,88 (s, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,44 (m, *J*=8,50; 1,80 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,19...7,22 (m, 1 H) 7,17 (m, *J*=8,80; 2,30 Hz, 1 H)

Exemplul 123: 4'-Fluor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril

Utilizand metoda descrisă în exemplul 37, 4'-fluor-3-hidroxi-4-metoxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitrilul (215 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 4-fluor-3-metilfenilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 140 mg.

5 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,25...7,36 (m, 3 H) 2,28...2,31 (m, 3 H)

Exemplul 124: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)izoftalonitril

La un amestec uscat de clorură de aluminiu (66 mg), iodură de sodiu (74 mg) și acetonitril (1 ml) sub o atmosferă de azot se adaugă 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)izoftalonitril (12 mg), care se prepară prin metoda descrisă în exemplul 54, cu excepția că acidul 3-metilbut-2-en-2-ilboric se utilizează înlocuind 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbenzil)-1,3,2-dioxaborolanul. Amestecul se încălzește timp de 3 h la 60°C și se agită peste noapte la temperatura camerei. La amestec se adaugă 2 M HCl (0.3 ml) și sulfat de sodiu (31 mg) și soluția se încălzește timp de 30 min la 50°C. Produsul se extrage cu EtOAc, solventul se evaporă și reziduul se usucă. Produsul se

15 recristalizează din soluția de toluen-izopropanol. Randamentul 6 mg.

^1H RNM (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,15 (s, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 1,48...1,55 (m, 3 H)

Exemplul 125: 2-(2,5-Dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(2,5-Dimetiltiofen-2-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (65 mg), care se prepară prin metoda descrisă în exemplul 54, cu excepția că 2,5-dimetiltiofen-3-trifluorboratul de potasiu se utilizează înlocuind 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbenzil)-1,3,2-dioxaborolanul, se transformă în compusul din titlu utilizând o metodă similară celei din exemplul 54. Randamentul 36 mg.

^1H RNM (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,62 (d, $J=1,14$ Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H)

Exemplul 126: 2-(2,3-Difluor-4-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (200 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 30 mg.

30 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,02 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 6,65 (t, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H)

Exemplul 127: acidul 2-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, acidul 2-(4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)fenil)propanoic (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 2-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)propanoic, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 27,5 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26...7,31 (m, 1 H) 7,09...7,26 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 3,62 (quin, $J=7,15$ Hz, 1 H) 1,34 (d, $J=1,00$ Hz, 3 H)

Exemplul 128: (E)-2-(3-Ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

40 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-3-ciclopentilpropen-1-ilboric (285 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 25 mg.

45 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,47 (s, 2 H) 2,21...2,32 (m, 2 H) 1,95 (m, $J=14,70$; 7,30; 7,30 Hz, 1 H) 1,70...1,86 (m, 2 H) 1,56...1,66 (m, 2 H) 1,42...1,54 (m, 2 H) 1,13...1,27 (m, 2 H)

Exemplul 129: 4,5-Dihidroxi-2-(1-izobutil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând 1-izobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (279 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 70 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,00 (d, $J=7,28$ Hz, 2 H) 2,13 (m, $J=13,60$; 6,90; 6,90 Hz, 1 H) 0,86 (d, $J=6,53$ Hz, 6 H).

Exemplul 130: acidul 2-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il) acetic

55 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (310 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul etilic al acidului (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il)-acetic (121 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Amestecul de reacție se filtrează prin celite și se toarnă în apă cu gheață și la amestec se adaugă 2 M NaOH și toluen. Faza apoasă

se spală cu toluen și se acidulează cu HCl concentrat. Produsul se filtrează, se spală cu apă și toluen și se usucă. Randamentul 57 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,14 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 5,06 (s, 2 H).

Exemplul 131: 4,5-Dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril

- 5 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (90 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 51 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

- 10 **Exemplul 132: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-inil)izoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului 3-metoxi-1-propin-1-ilboric (80 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 36 mg.

- 15 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,28 (s, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,33 (br s, 3 H)

Exemplul 133: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)izoftalonitril

- Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-2-(tiofen-3-il)vinilboric (95 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 59 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,74 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,62 (m, *J*=4,90; 2,90 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=5,02 Hz, 1 H) 7,26...7,37 (m, 2 H) 7,08 (d, *J*=16,56 Hz, 1 H)

Exemplul 134: (E)-2-(2-Ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (100 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând as esterul pinacolic al acidului (E)-2-ciclopropilvinilboric (72 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 52 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,21 (s, 1 H) 6,57 (dd, *J*=15,81; 9,54 Hz, 1 H) 5,97 (dd, *J*=15,81; 9,54 Hz, 1 H) 1,58...1,79 (m, 1 H) 0,77...0,96 (m, 2 H) 0,47...0,68 (m, 2 H)

- 30 **Exemplul 135: 2',6'-Dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă**

- Acidul 4-aminocarbonilfenilboric (173 mg), clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II)(73 mg) și carbonatul de sodiu (333 mg) se adaugă la 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (250 mg) dizolvat în acetonitril (2 ml), etanol (2 ml) și apă (1 ml). Amestecul de reacție se agită și se iriază cu microunde timp de 60 min la 130°C. Se adaugă 2 N NaOH și amestecul de reacție se spală cu toluen. Faza apoasă se acidulează prin adiția HCl. Produsul solid se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Randamentul 166 mg.

¹H RNM (DMSO-*d*₆) ppm 11,0...11,8 (br s, 2 H) 8,13 (br s, 1H) 7,98 (d, *J*=8,28 Hz, 1H) 7,56 (d, *J*=8,36 Hz, 1H) 7,52 (br s, 1H) 7,36 (s, 1H)

Exemplul 136: 3,4-Dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitril

- 40 Acidul 3,4-dimetoxifenilboric (152 mg), paladiu(II) acetat (7,5 mg) și DBU (166 mg) se adaugă la 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (200 mg) dizolvat în etanol (1 ml) și apă (1 ml). Amestecul de reacție se agită și se iriază cu microunde timp de 10 min la 150°C. Amestecul de reacție se filtrează prin celite și solventul organic se evaporă. Se adaugă 0,1 M NaOH și amestecul se spală cu toluen și EtOAc. Faza apoasă se acidulează prin adiția HCl. Produsul solid se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Randamentul 100 mg.

¹H RNM (DMSO-*d*₆) ppm 10,8...11,7 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1H) 7,09 (d, *J*=8,36 Hz, 1H) 7,09 (d, *J*=2,04 Hz, 1H) 7,01 (dd, *J*=8,28; 2,04 Hz, 1H) 3,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H)

Exemplul 137: 3,4-Dihidroxi-3'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril

- 50 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 3-izopropilfenilboric (122 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 20 min la 150°C. Randamentul 86 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,00...11,63 (m, 2 H) 7,10...7,51 (m, 5 H) 2,97 (dt, *J*=13,80; 6,90 Hz, 1 H) 1,24 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H)

Exemplul 138: 2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- 55 Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 2,3-dihidrobenzofuran-5-boric (132 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 127 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,17 (dd, *J*=8,16; 1,63 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 4,61...4,67 (m, 2 H) 3,21...3,27 (m, 2 H)

Exemplul 139: 4,5-Dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) și acid 6-metoxi-2-naftaleneboric (150 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 45 min la 150°C. Randamentul 64 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,99 (s, 3 H) 6,96...8,22 (m, 7 H)

Exemplul 140: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)benzil)izoftalonitril**4-Brom- 3,5-dician-1,2-fenilene dimetansulfonat**

Trietilamina (17,0 ml) se adaugă la 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (10,1 g) în amestec 1:1 de DCM și THF (100 ml) la 0°C sub atmosferă de azot. La amestec se adaugă lent clorură de metansulfonil (12,92 g), urmată de adiția DMAP (0,52 g). Agitarea se continue la temperatura camerei timp de 21 h și amestecul se concentrează. Se adaugă EtOAc (300 ml) și materialul insolubil se filtrează și se spală cu EtOAc (50 ml). Fazele organice combinate se spală cu soluție 1 M HCl (2x150 ml), apă (150 ml) și o soluție salină saturată (150 ml), se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Randamentul 15,2 g. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie (EtOAc/n-heptan). Frațiile combinate se concentrează până la cel mai mic volum și precipitatul se filtrează. Precipitatul se recrystalizează din amestecul EtOAc și n-heptan (adiționat la soluția fierbinte) și se usucă in vid la 50°C.

¹H NRM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,88 (s, 1H) 3,46 (s, 3H) 2,38 (s, 3H)

3,5-Dician-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,2-fenilen dimetansulfonat

Prepararea 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,3,2-dioxaborolanului se descrie în exemplul 118. Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan (8,00 g), 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen dimetansulfonat (7,61 g), complex de Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (1,77 g), carbonat acid de sodiu (8,09 g), apă (128 ml) și etanol (16 ml) se barbotează cu azot gazos la temperatura camerei. Amestecul se încălzește în reflux sub o atmosferă de azot timp de 2 h. La amestec se adaugă DCM (240 ml) la temperatura camerei și amestecul se filtrează prin celite. Celite se spală cu apă (120 ml) și DCM (120 ml) și straturile de filtrate combinate se separă. Faza organică se spală cu apă (150 ml) și la faza apoasă se adaugă EtOAc (150 ml) până la ajustarea pH până la 7 cu soluție 15% de HCl. Straturile se separă și faza apoasă se extrage de trei ori cu EtOAc (150 ml). Fazele organice combinate se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se recrystalizează din etanol (75 ml, totul nu se dizolvă). Precipitatul se usucă în vid la 25°C peste noapte. Randamentul 2,74 g.

¹H NRM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,10...7,40 (m, 5H) 4,50...4,70 (m, 2H) 4,30...4,45 (d, 1H) 3,98 (s, 2H) 3,70...3,85 (m, 1H) 3,20...3,55 (m, 5H) 1,30...1,85 (m, 6H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)benzil)izoftalonitril

pH unei soluții de 3,5-dician-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,2-fenilen dimetansulfonat (4,60 g) în metanol (100 ml) se ajustează până la aproximativ 2 prin adiția soluției de 25% HCl în izopropanol (2,25 ml). Se mai adaugă metanol (50 ml), dar 3,5-dician-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)benzil)-1,2-fenilen dimetansulfonatul nu se dizolvă complet. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 5 h. pH se ajustează până la aproximativ 12 prin adiția 5 M soluției de NaOH. Amestecul se încălzește în reflux timp de 35 min și apoi pH se ajustează cu acidulare (circa pH 1) prin adiția HCl (55 ml). Amestecul se agită în baie de gheață și apoi precipitatul se filtrează și se spală de două ori cu apă (10 ml). Precipitatul se usucă în vid la 25°C peste noapte și la 40°C timp de altă noapte. Randamentul 2,19 g.

¹H NRM (200 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,2 (br s, 1H) 6,9...7,3 (m, 5H) 4,4 (s, 2H) 4,1 (s, 2H)

Exemplul 141: 2-(2,6-Difluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(2,6-difluor-3-metilbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (600 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(2,6-difluor-3-metilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 20 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,12...6,85 (m, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H)

Exemplul 142: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitril**4,5-Diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitril**

4-(Trifluormetil)tiofenol (0,28 g) se adaugă la un amestec de 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,51 g) și carbonat de cesiu (2 echiv.) în DMF, urmată de agitarea la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă în apă rece și pH se ajustează până la 12. Precipitatul se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,67 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,09 (s, 1 H) 7,70 (d, 2 H) 7,35 (d, 2 H) 4,86...4,95 (m, 1 H) 4,77...4,89 (m, 1 H) 1,36 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitril

La un amestec de 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitril (0,3 g) în DCM sub atmosferă de azot se adaugă 1 M soluție de tribromură de bor în DCM (2-5 echiv.) la 0°C. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei cu agitare timp de 2 h. Amestecul de reacție se toarnă în metanol. După evaporarea solventului, se adaugă o soluție 2 M NaOH și amestecul se agită timp de 30 min, se spală cu EtOAc, se răcește și se acidulează cu HCl, se obține un produs brut, care se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,16 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,68 (d, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,30 (d, 2 H)

Exemplul 143: 2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 2,4-dimetiltiofenol (0,12 ml), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,28 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,33 (d, 1 H) 6,92...7,13 (m, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 4,83...4,91 (m, 1 H) 4,76...4,86 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 1,36 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(2,4-dimetilfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril, înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. 2-(2,4-Dimetilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 80 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,34 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 6,70 (d, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H)

Exemplul 144: Metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoat

Acid 3-(4-(2,6-Dician-3,4-diizopropoxifeniltio)fenil)propanoic

Acidul 3-(4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifeniltio)fenil)propanoic se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,75 g) și acid 3-(4-mercaptiofenil)propanoic (0,43 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,99 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,12 (br s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,19...7,27 (m, 2 H) 7,10...7,18 (m, 2 H) 4,82...4,86 (m, 1 H) 4,74...4,83 (m, 1 H) 2,79 (t, 2 H) 2,51...2,56 (m, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

Metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifeniltio)fenil)propanoat

La un amestec de acid 3-(4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifeniltio)fenil)propanoic (1,0 g) în metanol (14 ml) se adaugă clorură de tionil (0,2 ml) timp de 30 min la 0°C, urmată de conducerea în reflux timp de 30 min. Produsul se extrage cu EtOAc și se spală cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și o soluție salină saturată. Faza organică se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă. Randamentul 0,85 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,15...7,25 (m, 2 H) 7,12...7,18 (m, 2 H) 4,82...4,90 (m, 1 H) 4,75...4,84 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 2,82 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

Metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoat

Compusul din titlu se prepară din metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifeniltio)fenil)propanoat (0,8 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoatul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,33 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 2,81 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H)

Exemplul 145: 4,5-Dihidroxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitril

4,5-Diizopropoxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitril

4,5-Diizopropoxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,5 g) și p-cresol (0,18 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. După adăugarea apei, 4,5-diizopropoxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,54 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,13...7,23 (m, 2 H) 6,81...6,91 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 4,79 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitril (0,3 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)fenil)tio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Produsul se purifică ulterior prin extragere cu EtOAc și apă. Randamentul 0,16 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,5...11,5 (br s, 2H) 7,29 (s, 1 H) 7,15 (d, 2 H) 6,82 (d, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Exemplul 146: (E)-2-(2,4-Difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-2-(2,4-difluorfenil)vinilboric (231 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 52 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,81...7,90 (m, 1 H) 7,27...7,46 (m, 4 H) 7,20 (t, *J*=8,03 Hz, 1 H)

Exemplul 147: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(3-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-2-(3-trifluormetilfenil)vinilboric (240 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 46 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,93...8,01 (m, 2 H) 7,65...7,77 (m, 2 H) 7,42 (s, 2 H) 7,37 (s, 1 H)

Exemplul 148: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (300 mg) și acid trans-4-metil-1-pentenilboric (154 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 10 min la 140°C. Randamentul 40 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,19 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44...6,49 (m, 2 H) 2,14...2,19 (m, 2 H) 1,75 (dt, *J*=13,30; 6,65 Hz, 1 H) 0,95 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H)

Exemplul 149: (E)-2-(3,5-Difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (200 mg) printr-o metodă similară celei din exemplul 74, utilizând esterul pinacolic al acidului trans-2-(3,5-difluorfenil)vinilboric (214 mg), înlocuind esterul pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric. Condițiile de reacție: 30 min la 130°C. Randamentul 91 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,62 (s, 1 H) 7,17...7,32 (m, 4 H) 6,51 (m, 1H)

Exemplul 150: 2-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic acid

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, acidul 2-(4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)fenil)acetic (700 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid 2-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)acetic, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 490 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,19 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 7,10 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H)

Exemplul 151: 2-(4-Clorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 2-(4-clorbenzil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (580 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 2-(4-clorbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 280 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,36...7,43 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H)

Exemplul 152: 3,4-Dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (1,63 g) și 4,4,5,5-tetrametil-2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolan (1,10 g), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 120 min la 130°C. Randamentul 0,21 g

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,13...7,32 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 2,36 (s, 3 H)

Exemplul 153: 3-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic acid

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, acidul 3-(4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxibenzil)fenil)propanoic (100 mg) se prepară din acidul 3-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)fenil)propanoic și 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 12 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,10...7,24 (m, 5 H) 4,20 (s, 2 H) 2,82...2,94 (m, 2 H) 2,51...2,65 (m, 2 H)

Exemplul 154: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril

Utilizând o metodă similară celei din exemplul 54, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluormetil)benzil)izoftalonitrilul (200 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluormetil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 96 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,59 (d, *J*=8,07 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,07 Hz, 2 H) 6,96 (br s, 1 H) 4,24 (s, 2 H)

Exemplul 155: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril

Utilizând metoda descrisă în exemplul 37, (E)-4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluormetil)stiril)izoftalonitrilul (43 mg) se prepară din 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril și acid trans-2-(4-(trifluormetil)fenil)vinilboric, se demetilează, se obține compusul din titlu. Randamentul 10 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,50 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,29...7,35 (m, 2 H) 7,25 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H)

Exemplul 156: 4,5-Dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitril

Prepararea 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril se descrie în exemplul 53. La un amestec de 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril (0,15 g) în DCM se adaugă mCPBA (0,08 g) la 0°C. Peste 2 h solventul se evaporă. Purificarea cromatografică dă compusul din titlu. Randamentul 0,1 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,52 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Exemplul 157: acidul 4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic**Acidul 4-(2,6-Dician-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoic**

La un amestec de acetat de 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil (1,0 g), zinc (1,2 echiv.) și acid p-mercaptobenzoic (0,62 g) în DMF (20 ml) se adaugă un complex de Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,9 echiv.). Amestecul de reacție agitat se iradiază cu microunde la 160°C timp de 30 min, după care se adaugă apă și solventii se evaporă. La reziduu se adaugă soluție 5M de NaOH și amestecul se agită timp de 30 min, se extrage cu EtOAc, se filtrează prin filtru pall, se răcește și se acidulează cu HCl, se obține o substanță solidă, care se filtrează și se spală cu apă și eter dietilic. Randamentul 818 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,85 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 3,71 (s, 3H)

Acidul 4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic

La un amestec de acid 4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoic (0,7 g) în DCM sub atmosferă de azot se adaugă 1 M soluție de tribromură de bor în DCM (3...5 echiv.) la 0°C. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei cu agitare timp de 2 h. Amestecul de reacție se toarnă în metanol. După evaporarea solventului, se adaugă 5 M soluție de NaOH și amestecul se agită timp de 30 min, se spală cu EtOAc, se răcește și se acidulează cu HCl, se obține un produs solid, care se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,2 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,87 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,19 (m, 2 H)

Exemplul 158: 2-(4-Etilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**2-(4-Etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril**

2-(4-Etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul se prepară din acetat de 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil (1,0 g) și 4-etiltiofenol (0,5 ml), înlocuind acidul p-mercaptobenzoic cum se descrie în exemplul 157. Randamentul 1,01 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,26...6,90 (m, 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,56 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

2-(4-Etilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(4-etilfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,7 g), înlocuind acidul 4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoic cum se descrie în exemplul 157. Randamentul 0,213 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 2,57 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

Exemplul 159: 2-(4-Clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**2-(4-Clorfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril**

2-(4-Clorfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul se prepară din acetat de 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil (1,0 g) și bis(p-clorfenil)-disulfură (0,58 g), înlocuind acidul p-mercaptobenzoic cum se descrie în exemplul 157. Randamentul 0,99 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,41 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H)

2-(4-Clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(4-clorfeniltio)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,7 g) înlocuind acidul 4-(2,6-dician-3-hidroxi-4-metoxifeniltio)benzoic cum se descrie în exemplul 157. Randamentul 0,494 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,34 (m, 2 H) 7,02 (m, 2 H) 6,40 (s, 1 H)

5 **Exemplul 160: 4,5-Dihidroxi-2-(o-toliltio)izoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din acetat de 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil (1,0 g) și 2-metiltiofenol (0,42 g), înlocuind acidul p-mercaptobenzoic cum se descrie în exemplul 157, urmată de demetilare cum se descrie în exemplul 157. 4,5-Dihidroxi-2-(o-toliltio)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,31 g.

10 ¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,39 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,14 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

Exemplul 161: Metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoat

Prepararea acidului 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic se descrie în exemplul 157. La acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic (1,0 g) în metanol (16 ml) se adaugă clorură de tionil (0,28 ml) timp de 30 min la 0°C, urmată de conducere în reflux timp de 30 min. Produsul se extrage în EtOAc și se spală cu o soluție salină saturată și apă. Faza organică se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă. Randamentul 0,73 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,88 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Exemplul 162: 2-(2-Clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

20 La un amestec de 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,4 g), zinc (1,2 echiv.) și 2-clortiofenol (0,19 ml) în DMF (20 ml) se adaugă un complex de Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (0,9 echiv.). Amestecul de reacție agitat se iriază cu microunde la 160°C timp de 30 min, după care solventul se evaporă. Se adaugă apă și substanța solidă se filtrează și se dizolvă în 5 M soluție de NaOH. Materialul insolubil se filtrează și filtratul se acidulează cu 37% HCl, se obține un produs solid, care se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. 2-(2-clorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,22 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,74 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 6,70 (m, 1 H)

Exemplul 163: Metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoat

30 Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,9 g) și metil tiosalicilat (0,63 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. Metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoatul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,43 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,96...8,07 (m, 1 H) 7,45...7,51 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,28...7,37 (m, 1 H) 6,57...6,68 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

Exemplul 164: Acidul 2-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acetic

35 Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,9 g) și acid 4-mercaptofenilacetic (0,63 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. Acidul 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)acetic se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,36 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,37 (s, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H)

40 **Exemplul 165: Acidul 2-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic**

Prepararea metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoatului se descrie în exemplul 163. Amestecul de metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoat (0,3 g) și 2,5 M NaOH se agită timp de 30 min, după care materialul solid se filtrează și se acidulează cu 37% HCl, se obține un produs solid, care se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,103 g.

45 ¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,00 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,38...7,48 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 6,57 (d, 1 H)

Exemplul 166: Acidul 3-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoic

50 Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,6 g) și acid 3-(4-mercaptofenil)propanoic (0,46 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. Acidul 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)fenil)propanoic se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,12 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,22 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 2,78 (t, 2 H) 2,45...2,55 (m, 2 H)

Exemplul 167: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)izoftalonitril

55 Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,9 g) și 4-metoxibenzotiol (0,53 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. 4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,42 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 6,94 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H)

Exemplul 168: Metil 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetat

Prepararea acidului 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic se descrie în exemplul 150. Acidul 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic (100 mg) se esterifică utilizând clorură de tionil și metanol, se obține compusul din titlu. Randamentul 38 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,18...7,25 (m, 5 H) 4,23 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H)

Exemplul 169: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (1,0 g) și 3-metoxibenzotriol (0,64 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxifeniltio)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,34 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 6,74 (m, 1 H) 6,67 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H)

Exemplul 170: Metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoat**Metil 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoat**

Metil 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoatul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,1 g) și metil 4-hidroxibenzoat (0,047 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția că amestecul de reacție se agită la 80°C, înlocuind temperatura camerei. După adăugarea apei, metil 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoatul se colectează prin filtrare, se spală cu apă, și se usucă în vid. Randamentul 0,1 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,03 (s, 1 H) 7,99 (m, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 4,86...4,97 (m, 1 H) 4,76...4,87 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 1,34 (d, 6 H) 1,32 (d, 6 H)

Metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoat

Compusul din titlu se prepară din metil 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoat (0,1 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,024 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,98 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Exemplul 171: 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitril**4,5-Diizopropoxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitril**

4,5-Diizopropoxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 4-mercaptopiridină (0,095 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. După adăugarea apei, 4,5-diizopropoxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă, și se usucă în vid. Randamentul 0,22 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,43 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 4,85...4,95 (m, 1 H) 4,79...4,86 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-(piridin-4-iltio)izoftalonitril (0,21 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,06 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,56 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,44 (m, 2 H)

Exemplul 172: Acidul 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,75 g) și acid m-mercaptobenzoic (0,48 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. Acidul 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxifeniltio)benzoic se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,28 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,81 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,36...7,54 (m, 3 H)

Exemplul 173: 2-(4-Cianfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (1,0 g) și 4-mercaptobenzonitril (0,62 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. 2-(4-Cianfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,03 g.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,61...7,69 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,23...7,29 (m, 2 H)

Exemplul 174: 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (0,8 g) și 2-naftalenetiol (0,59 g), înlocuind 2-clortiofenolul cum se descrie în exemplul 162. 4,5-Dihidroxi-2-(naftalen-2-iltio)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,04 g.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,71...7,86 (m, 5 H) 7,42...7,52 (m, 2 H) 7,31 (m, 1 H)

Exemplul 175: 2-(4-(2,6-Dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)-N,N-dietilacetamidă

Prepararea acidului 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic se descrie în exemplul 150. Compusul din titlu se prepară din acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic (120 mg) și dietilamină în prezența clorurii de tionil. Randamentul 36 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,12...7,29 (m, 5 H) 4,21 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,37 (qd, *J*=7,12; 2,66 Hz, 4 H) 1,09 (dt, *J*=11,43; 7,12 Hz, 6 H)

Exemplul 176: 2-(4-Etilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(4-Etilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(4-Etilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 4-etilfenol (0,095 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. După aditia apei, 2-(4-etilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,27 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 6,89 (m, 2 H) 4,80...5,00 (m, 1 H) 4,60...4,78 (m, 1 H) 2,59 (q, 2 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H) 1,17 (t, 3 H)

2-(4-Etilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(4-etilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,29 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,18 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,31 (s, 1H) 7,19 (m, 2 H) 6,85 (m, 2 H) 2,58 (q, 2 H) 1,17 (t, 3 H)

Exemplul 177: 2-(4-Acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (250 mg) și 4'-hidroxiacetofenonă (116 mg), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, urmând o demetilare cum se descrie în exemplul 142. Condițiile de reacție pentru realizarea reacției 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilului cu 4'-hidroxiacetofenonă: 1 zi la temperatura camerei și 1 zi la 50°C. 2-(4-Acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin CLÎP preparativă cu fază inversă. Randamentul 23 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 8,03...8,09 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00...7,06 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H)

Exemplul 178: 4,5-Dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (250 mg) și 5-hidroxi-1-indanonă (155 mg), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, urmând o demetilare cum se descrie în exemplul 142. Condițiile de reacție pentru reacția 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilului cu 5-hidroxi-1-indanonă: 1 zi la temperatura camerei și 3 zile la 50°C. 4,5-Dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)izoftalonitrilul se purifică CLÎP preparativă cu fază inversă. Randamentul 19 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,71...7,78 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00...7,07 (m, 2 H) 3,08...3,19 (m, 2 H) 2,67...2,82 (m, 2 H)

Exemplul 179: Acidul 2-(2',6'-Dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)acetic

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (1,63 g) și etil 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetat (2,19 g), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. Condițiile de reacție: 120 min la 130°C. Randamentul 1,12 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,26...7,49 (m, 5 H) 3,68 (s, 2 H)

Exemplul 180: 2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,50 g) și 2,4-dimetilfenol (0,19 ml), înlocuind of 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția, că amestecul de reacție se încălzește la 60°C pentru adițional 2 h. După evaporarea solvenților și aditia soluției 2 M de NaOH, 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,52 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,95 (s, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 6,49 (m, 1 H) 4,85...4,93 (m, 1 H) 4,75...4,82 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

2-(2,4-Dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,52 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,35 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,30 (s, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 6,42 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H)

Exemplul 181: 2-(4-Clorfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**2-(4-Clorfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril**

2-(4-Clorfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,50 g) și 4-clorfenol (0.20 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția că amestecul de reacție se încălzește la 60°C timp de

aditional 2 h. După aditia apei, 2-(4-clorfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul (0,54 g) se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,54 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,41...7,48 (m, 2 H) 7,04...7,10 (m, 2 H) 4,85...4,93 (m, 1 H) 4,76...4,84 (m, 1 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

2-(4-Clorfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(4-clorfenoxi)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0.25 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în Exemplul 142. Randamentul 0.070 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,40...7,45 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 6,98...7,04 (m, 2 H)

Exemplul 182: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)fenoxi)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (500 mg) și p-hidroxibenzotrifluorură (276 mg), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în Exemplul 142, urmând o demetilare cum se descrie în Exemplul 142. Condițiile de reacție pentru reacția 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilului cu p-hidroxibenzotrifluoridă: 4 zile la temperatura camerei și 5 h la 50°C. 4,5-Dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)fenoxi)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă. Randamentul 196 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,04 (br s, 2 H) 7,71...7,80 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,14...7,22 (m, 2 H)

Exemplul 183: 4,5-Dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4-brom-3,5-dician-1,2-fenilen diacetat (350 mg) și acid 3H-inden-1-boric (220 mg), înlocuind acidul 3,4,5-trifluorfenilboric cum se descrie în exemplul 7. 4,5-Dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă. Randamentul 21 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,54...7,58 (m, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,23...7,29 (m, 2 H) 7,06...7,10 (m, 1 H) 6,75 (t, 1 H) 3,64 (d, 2 H)

Exemplul 184: 4,5-Dihidroxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril**2-(Brom metil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril**

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitrilul (1,32 g), NBS (2,48 g) și AIBN (164 mg) în DCM (50 ml) se conduc în reflux timp de 6 h 30 min. Amestecul de reacție apoi se răcește peste noapte până la temperatura camerei. Amestecul se răcește într-o baie cu gheață și materialul insolubil se filtrează. Filtratul se evaporă până la sec. La reziduu se adaugă EtOAc (10 ml) și heptan (10 ml) și amestecul se încălzește în reflux. Uleiul insolubil se elimină din solvenul fierbinte. Amestecul se răcește apoi până la temperatura camerei și precipitatul se filtrează. Filtratul se evaporă până la sec. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel (EtOAc/heptan/AcOH). Compusul se utilizează fără purificare ulterioară. Randamentul 646 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,05 (br s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril

Hidrua de sodiu (60% în ulei, 116 mg), morfolina (0,25 ml), DMF (1 ml) se răcesc într-o baie cu gheață. Se adaugă în picături 2-(brommetil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (365 mg) în DMF (9 ml). Amestecul se agită timp de 15 min într-o baie de gheață și 2 h 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție se stinge cu câteva picături de apă. Amestecul se evaporă până la sec. Se adaugă EtOAc (25 ml) și materialul insolubil se filtrează. Filtratul se evaporă până la sec și reziduu format se cromatografiază pe silica gel (EtOAc/heptan/AcOH). Randamentul 148 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,79 (br s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,51...3,56 (m, 4 H) 2,40...2,46 (m, 4 H)

4,5-Dihidroxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril

Se amestecă 4-hidroxi-5-metoxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril (140 mg) și acetoneitril (5 ml). La amestec se adaugă în picături tribromură de bor (2,05 ml, 1 M în DCM) în DCM (15 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 2 h și apoi se stinge cu apă (0,22 ml). Amestecul se agită într-o baie de gheață. Precipitatul se filtrează și se spală cu o cantitate mică de DCM. La substanța solidă se adaugă etanol (4 ml) și amestecul se încălzește în reflux. Materialul insolubil se filtrează din soluția fierbinte. Cantitatea de solvent se reduce până la circa 1,5 ml și amestecul se încălzește în reflux, urmând o răcire până la temperatura camerei. Etanolul se

evaporă lent cu un flux de aer până la formarea unui precipitat. Amestecul se agită într-o baie de gheață, se filtrează și se spală cu câteva picături de etanol. Randamentul 45 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 9,98 (br s, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 4,43 (s, 2 H) 3,69...3,98 (m, 4 H) 3,39 (br s, 4 H)

5 **Exemplul 185: Hidroclorură de 2-((Dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Hidroclorură de 2-((Dietilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitrilul (188 mg), NBS (354 mg) și AIBN (41 mg) în EtOAc (10 ml) se conduc în reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă dietilamină (0,52 ml) în metanol (10 ml). Amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei și se evaporă până la sec. Reziduul se amestecă cu toluen și se evaporă până la sec. Materialul rezultat se dizolvă în EtOAc și se răcește într-o baie cu gheață. Se adaugă în picături HCl în EtOAc. Precipitatul se filtrează și se spală cu EtOAc rece. Produsul brut se recrystalizează din EtOAc/etanol. Randamentul 180 mg.

15 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,69 (br s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,21 (q, 4 H) 1,33 (t, 6 H)

Hidroclorură de 2-((Dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

20 Hidroclorura de 2-((dietilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (170 mg) și acetonitrilul (20 ml) se răcesc până la -20°C. La amestec se adaugă în picături tribromură de bor (1,7 ml, 1 M în DCM). Apoi amestecul de reacție se încălzește peste noapte până la temperatura camerei și apoi se răcește într-o baie cu gheață. Se adaugă metanol (10 ml), urmând o încălzire în reflux timp de 1 h. Amestecul se evaporă până la sec. Se adaugă în picături 1 M HCl în eter dietilic. Precipitatul se filtrează. Substanța solidă se triturează cu EtOAc/etanol, toluen/EtOAc/AcOH și EtOAc. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel (DCM/metanol). Produsul se dizolvă în EtOAc și se răcește într-o baie cu gheață. Se adaugă în picături 1 M HCl în EtOAc. Precipitatul se filtrează și se spală cu EtOAc rece. Randamentul 20 mg.

25 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,37 (br s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 4,36 (br s, 2 H) 3,20 (br s, 4 H) 1,31 (t, 6 H)

Exemplul 186: Hidroclorură de 4,5-Dihidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)izoftalonitril (1:1)

30 **4-Hidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)-5-metoxiizoftalonitril**

4-Hidroxi-5-metoxi-2-metilizoftalonitrilul (188 mg), NBS (356 mg) și AIBN (41 mg) în EtOAc (10 ml) se conduc în reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție se răcește într-o baie cu gheață. Etanolamina (0,18 ml) se dizolvă în metanol (10 ml) și se adaugă la amestec. Amestecul de reacție se agită timp de 2 h la temperatura camerei și se evaporă până la sec. Reziduul se triturează cu EtOAc și metanol. Randamentul 47 mg.

35 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,68 (br s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 5,04 (br s, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,57...3,65 (m, 4 H)

Hidroclorură de 4,5-Dihidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)izoftalonitril (1:1)

40 4-Hidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)-5-metoxiizoftalonitrilul (47 mg), clorura de aluminiu (76 mg) și iodura de sodiu (57 mg) în acetonitril se conduc în reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție se răcește și se stinge cu 2 N HCl (1ml). Faza organică se separă și faza apoasă se spală cu acetonitril. Fazele organice combinate se evaporă până la sec. Reziduul se tratează cu metanol și apoi se decantează solventul. Soluția se tratează cu 1 M HCl în EtOAc într-o baie de gheață. Produsul se filtrează. Randamentul 18 mg.

45 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,21 (br s, 1 H) 9,94 (br s, 1 H) 9,29 (br s, 1 H) 7,86 (br s, 1 H) 4,95 (br s, 2 H) 3,82 (br s, 2 H) 3,72 (br s, 2 H)

Exemplul 187: 4,5-Dihidroxi-2-(3-hidroxiopropil)izoftalonitril

4-Hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxiizoftalaldehidă

50 5-(3-Hidroxiopropil)-2-metoxifenolul (4,51 g) și hexametilentetramina (7,29 g) în AcOH (50 ml) se conduce în reflux timp de 8 h. Se adaugă HCl concentrat (9,1 ml) și amestecul se conduce în reflux timp de 2 h. Se adaugă o soluție salină saturată (50 ml) și amestecul se extrage de trei ori cu DCM (75 ml). Fazele organice combinate se usucă (Na₂SO₄) și se evaporă până la sec. Reziduul se filtrează prin silica gel, utilizând amestec de solvenți toluen/EtOAc/AcOH (8:1:1). Amestecul se evaporă până la sec. Compusul se utilizează fără purificare ulterioară. Randamentul 8,86 g.

55 **4-Hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxiizoftalonitril**

4-Hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxiizoftalaldehida (8,86 g), hidroclorura de hidroxilamină (7,75 g) și acetatul de sodiu anhidru (12,20 g) în acid formic (50 ml) se conduc în reflux timp de 5 h. Amestecul de reacție se evaporă până la sec. La reziduu se adaugă acetonă (100 ml) și

materialul insolubil se filtrează. Filtratul se evaporă până la sec. Se adaugă THF (100 ml), anhidridă acetică (18,99 g) și trietilamină (51,9 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei până când încetează reacția (TLC). Amestecul se evaporă până la sec. Substanța restantă se răcește într-o baie cu gheață. La reziduu se adaugă apă (100 ml) și pH se ajustează până la

5 circa 1 cu HCl concentrat. Faza apoasă se extrage de trei ori cu EtOAc (100 ml) și fazele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (25 ml). Faza organică se extrage de două ori cu 2 N NaOH (75 ml). Fazele apoase combinate se răcesc într-o baie cu gheață și pH se ajustează până la circa 1 cu HCl concentrat. Precipitatul se filtrează și se spală cu apă rece. Randamentul 870 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,78 (br s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,46 (t, 2 H) 2,81...2,87 (m, 2 H) 1,68...1,77 (m, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(3-hidroxiopropil)izoftalonitril

La un amestec de 4-hidroxi-2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxiizoftalonitril (570 mg), DCM (50 ml) sub o atmosferă de azot se adaugă soluție 1 M de tribromură de bor în DCM (8,1 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se conduce în reflux timp de 10 h. La amestecul de

15 reacție se adaugă 5% sulfat de sodiu până nu se mai observă nici o schimbare de culoare. Precipitatul se filtrează și se spală cu apă. Substanța solidă se dizolvă în 1 M carbonat acid de sodiu și se spală cu EtOAc. Faza apoasă se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă 6 N HCl. Produsul se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 300 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,06 (br s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 3,45 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 2,71...2,94 (m, 2 H) 1,55...1,80 (m, 2 H)

Exemplul 188: 2-Amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril

3-(Benzilamino)-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonat

Hidrua de sodiu (2,48 g) și benzilamina (11,29 ml) în toluen (50 ml) se încălzesc la 70°C timp de 15 min sub atmosferă de azot. Amestecul se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă Pd₂(dba)₃

25 (0,14 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftalenă (0,23 g) și 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonat (3,65 g). Amestecul se încălzește la 85°C timp de 3 h și apoi se răcește într-o baie cu gheață. La amestec se adaugă 4 N HCl și amestecul se extrage de trei ori cu EtOAc. Fazele organice combinate se spală de trei ori cu o soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă până la sec. Reziduu se triturează cu 75% etanol fierbinte și se răcește într-o baie cu

30 gheață. Produsul se filtrează și se spală cu 50% etanol. Randamentul 2,96 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,47 (s, 1 H) 7,25...7,35 (m, 4 H) 7,17...7,25 (m, 1 H) 6,56 (t, *J*=6,90 Hz, 1 H) 4,74 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 1,32 (s, 9 H)

2-(Benzilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

3-(Benzilamino)-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul și DCM (40 ml) se agită la temperatura camerei. Se adaugă acid fosforic (2,1 g, 85%, apos.) și amestecul de reacție se agită la 40°C până la finalizarea reacției. Amestecul se răcește într-o baie cu gheață. Solventul se decantează și reziduu se spală cu DCM rece. Substanța restantă se triturează cu 10% etanol și se răcește într-o baie cu gheață. Substanțele solide se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 1,03 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,54 (br s, 1 H) 7,27...7,36 (m, 5 H) 7,19...7,26 (m, 1 H) 6,48 (t, *J*=6,90 Hz, 1 H) 4,74 (d, *J*=6,78 Hz, 2 H) 3,68...3,80 (m, 3 H)

2-Amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(Benzilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (520 mg) se adaugă lent la o soluție de clorură de aluminiu (993 mg) și iodură de sodiu (1116 mg) în acetonitril (15 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul se evaporă până la

45 sec. Se adaugă 1 N HCl (21 ml), urmată de adăugarea 1 M sulfat de sodiu până nu se mai observă nici o schimbare de culoare. Faza organică se separă. Faza apoasă se extrage de trei ori cu EtOAc. Fazele organice se combină, se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă până la sec. Se adaugă heptan (9 ml) și EtOAc (1 ml) și se încălzește în reflux. Produsul brut se filtrează din soluția fierbinte și se cromatografiază pe silica gel. Randamentul 160 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,98 (br s, 1 H) 9,7 (br s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,85 (s, 2 H)

Exemplul 189: 4,5-Dihidroxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril

terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pirolidin-1-il)fenil carbonat

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (1,06 g) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pirolidin-1-il)fenil carbonat. Produsul brut se triturează cu etanol fierbinte. Randamentul 1,03 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,53 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,68...3,73 (m, 4 H) 1,88...1,96 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pirolidin-1-il)fenil carbonatul (530 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril. Randamentul 260 mg.

- 5 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,48 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,70 (t, $J=6,40$ Hz, 4 H) 1,88...1,93 (m, 4 H)

4,5-Dihidroxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril

- 10 Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitrilul se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril. Produsul brut se dizolvă în 8 N NaOH și se spală de două ori cu EtOAc. Faza apoasă se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă HCl concentrat. Precipitatul se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 32 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,61 (br s, 2H) 7,02 (s, 1 H) 3,64 (t, $J=6,30$ Hz, 4 H) 1,90 (m, 4 H)

- 15 **Exemplul 190: 2-(2,6-Dimetilmorfolin)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**
terț-Butil 2,4-dician-3-(2,6-dimetilmorfolin)-6-metoxifenil carbonat

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-3-(2,6-dimetilmorfolin)-6-metoxifenil carbonat. Randamentul 159 mg.

- 20 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,69 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,67...3,77 (m, 2 H) 3,26 (d, $J=11,29$ Hz, 2 H) 2,94 (dd, $J=11,80$; 10,04 Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,11 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

2-(2,6-Dimetilmorfolin)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

- 25 Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-3-(2,6-dimetilmorfolin)-6-metoxifenil carbonatul (159 mg) se transformă până la 2-(2,6-dimetilmorfolin)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. La produsul brut, izolat din amestecul de reacție, se adaugă o soluție salină saturată. Amestecul se extrage de trei ori cu EtOAc. Fazele organice combinate se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se evaporă până la sec. Randamentul 139 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,74 (br s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,66...3,75 (m, 2 H) 3,23 (d, $J=11,54$ Hz, 2 H) 2,88...2,96 (m, 2 H) 1,10 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

- 30 **2-(2,6-Dimetilmorfolin)-4,5-dihidroxiizoftalonitril**

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 2-(2,6-dimetilmorfolin)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (139 mg) se transformă până la 2-(2,6-dimetilmorfolin)-4,5-dihidroxiizoftalonitril. Produsul brut se triturează cu toluen fierbinte. Randamentul 5,7 mg.

- 35 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (br s, 1 H) 10,63 (br s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,53...3,80 (m, 2 H) 3,16 (d, $J=11,29$ Hz, 2 H) 2,89 (d, $J=11,05$ Hz, 2 H) 1,09 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

Exemplul 191: 4,5-Dihidroxi-2-morfolinizoftalonitril**terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-morfolinifenil carbonat**

- 40 Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-morfolinifenil carbonat. Produsul brut se cristalizează din etanol. Randamentul 312 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,70 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,69...3,77 (m, 4 H) 3,28...3,34 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-morfolinizoftalonitril

- 45 Utilizand metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-morfolinifenil carbonatul (312 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-morfolinizoftalonitril. Produsul brut se triturează cu eter dietilic. Randamentul 109 mg.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,76 (br s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,71 (t, $J=4,02$ Hz, 4 H) 3,28 (t, $J=4,52$ Hz, 4 H)

4,5-Dihidroxi-2-morfolinizoftalonitril

- 50 Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-morfolinizoftalonitrilul (109 mg) se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-morfolinizoftalonitril. Produsul brut se dizolvă în 4 N NaOH (5 ml) și se spală de două ori cu EtOAc (5 ml). Faza apoasă se răcește într-o baie cu gheață și pH se ajustează până la < 3 cu HCl concentrat. Precipitatul se filtrează și se spală de trei ori cu apă rece. Randamentul 26 mg.

- 55 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,91 (br s, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 3,56...3,83 (m, 4 H) 3,21...3,26 (m, 4 H)

Exemplul 192: 4,5-Dihidroxi-2-(izopropilamino)izoftalonitril**terț-Butil 2,4-dician-3-(izopropilamino)-6-metoxifenil carbonat**

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (1,41 g) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-3-(izopropilamino)-6-metoxifenil carbonat. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel utilizând amestec de solvenți heptan/EtOAc. Randamentul 541 mg.

- 5 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,58 (s, 1 H) 5,07 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 3,98...4,15 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 1,21 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

4-Hidroxi-2-(izopropilamino)-5-metoxiizoftalonitril

- Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-3-(izopropilamino)-6-metoxifenil carbonatul (535 mg) se transformă până la 4-hidroxi-2-(izopropilamino)-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 265 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,57 (br s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,94 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 4,09 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,20 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(izopropilamino)izoftalonitril

- Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-2-(izopropilamino)-5-metoxiizoftalonitrilul (250 mg) se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(izopropilamino)izoftalonitril. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel, utilizând amestec de solvenți heptan/EtOAc cu conținut de 0,05% TFA. Randamentul 175 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (br s, 1 H) 9,98 (br s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 4,71 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 3,94...4,06 (m, 1 H) 1,18 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

- 20 **Exemplul 193: 4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(3-metoxipropilamino)fenil carbonat**

- Utilizand metode similar celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(3-metoxipropilamino)fenil carbonat. Produsul se cromatografiază pe silica gel, utilizand amestec de solvenți toluen/EtOAc. Randamentul 355 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,52 (s, 1 H) 5,98 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,58 (q, $J=6,53$ Hz, 2 H) 3,42 (t, $J=5,90$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,82 (quin, $J=6,34$ Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril

- Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(3-metoxipropilamino)fenil carbonatul (320 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril. Randamentul 188 mg.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 5,89 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,57 (q, $J=6,53$ Hz, 2 H) 3,42 (t, $J=6,02$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,81 (m, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril

- 35 Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitrilul (188 mg) se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril. Produsul se triturează cu amestec de toluen/EtOAc (1:1). Randamentul 57 mg.

- 40 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,20 (br s, 1 H) 9,82 (br s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 5,68 (br s, 1 H) 3,53 (q, $J=6,02$ Hz, 2 H) 3,41 (t, $J=5,90$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,69...1,85 (m, 2 H)

Exemplul 194: 2,4,5-Trihidroxiizoftalonitril

2,4-Dihidroxi-5-metoxiizoftalaldehidă

- 45 4-Metoxibenzen-1,3-diolul (2,00 g) se dizolvă în TFA (50 ml). Se adaugă hexametilentetramină (8,00 g) și amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 6 h. TFA se evaporă și se adaugă 4 M HCl (60 ml). Amestecul se conduce în reflux timp de 3 h și apoi se agită peste noapte la temperatura camerei. Produsul solid se filtrează, se spală cu soluție 4 M de HCl și se usucă. Randamentul 0.64 g.

^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,98 (br s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H)

- 50 **Oximă de (1E,1'E)-2,6-dihidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă**

2,4-Dihidroxi-5-metoxiizoftalaldehida (0,60 g) se dizolvă în THF (25 ml). Se adaugă hidroclorură de hidroxilamină (0,85 g) și piridină (1,48 ml). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 3½ h. THF se evaporă și se adaugă gheață. Substanța solidă se filtrează, se spală cu apă rece cu gheață și se usucă. Randamentul 0,41 g.

- 55 ^1H NRM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,68 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,74 (s, 3 H)

2,4-Dihidroxi-5-metoxiizoftalonitril

Oxima de (1E,1'E)-2,6-dihidroxi-3-((E)-(hidroxiimino)metil)-5-metoxibenzaldehidă (0,41 g) se dizolvă în anhidridă acetică (20 ml). Amestecul se conduce în reflux timp de 4 h, după care se

lasă să se răcească până la temperatura camerei. Se adaugă toluen și apă și solvenții se evaporă. După agitare cu gheață, substanța solidă se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Substanța solidă se dizolvă în metanol (10 ml). Se adaugă metilat de sodiu (1,68 ml, 21% soluție în metanol) la 0°C. Soluția se agită la 0°C timp de 30 min. Metanolul se evaporă. Se adaugă gheață și pH se

ajustează până la 2 cu HCl concentrat. Amestecul se extrage cu EtOAc, se spală cu apă și o soluție salină saturată. Faza organică se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se evaporă. Randamentul 0,32 g.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,69 (br s, 1 H) 11,52 (br s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 3,81 (s, 3 H)

2,4,5-Trihidroxiizoftalonitril

Acetonitrilul uscat cernut (20 ml) se răcește într-o baie cu gheață. Clorură de aluminiu (210 mg) se adaugă lent la solvent, astfel încât temperatura să se mențină sub 30°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 10 min. Se adaugă iodură de sodiu (158 mg) și soluția se agită timp de 15 min. Se adaugă 2,4-dihidroxi-5-metoxiizoftalonitril (100 mg) și amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 45 min, după care el se răcește până la temperatura camerei. La

amestecul de reacție se adaugă succesiv 2 M HCl (10 ml) și sulfat de sodiu (50 mg). Amestecul se extrage cu EtOAc. Faza organică se spală de două ori cu 2 M HCl, de două ori cu apă și o dată cu o soluție salină saturată. Faza organică se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se evaporă până la sec. Reziduul se triturează cu DCM. Substanțele solide se filtrează și se spală cu DCM. Randamentul 49 mg.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,22 (br s, 2 H) 10,15 (br s, 1 H) 7,08 (s, 1 H)

Exemplul 195: 2-Etil-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Prepararea 4,5-dihidroxi-2-vinilizoftalonitrilului se descrie în exemplul 89. 4,5-Dihidroxi-2-vinilizoftalonitrilul (70 mg) se dizolvă în metanol (8 ml). Sistemul H-Cube se încarcă cu cartuș Pd/C 10 %. Soluția se filtrează și se pompează de două ori prin sistemul H-Cube cu un debit al fluxului de 1 ml/min. Soluția colectată se evaporă. Randamentul 30 mg.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,09 (br s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 2,78 (q, 2 H) 1,19 (t, 3 H)

Exemplul 196: 3,4-Dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril

La un amestec de 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril (200 mg) și acid 4-metoxifenilboric (127 mg) în etanol (1 ml) și apă (1 ml) se adaugă acetat de paladiu(II) (7.5 mg) și DBU (120 mg). Amestecul de reacție agitat se iradiază cu microunde timp de 10 min la 150°C. Amestecul de reacție fierbinte se filtrează. După răcire filtratul se acidulează cu 1 M HCl (1 ml). Recristalizarea se realizează cu etanol (1 ml). Substanța solidă se filtrează și se spală cu apă-etanol, 2:1. Randamentul 72 mg.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,23 (br s, 2 H) 7,37...7,45 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,02...7,12 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Exemplul 197: 3,4-Dihidroxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Acidul 2',6'-dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-3-carboxilic

La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (500 mg) și acid 3-carboxifenilboric (426 mg) în etanol (3 ml) și acetonitril (6 ml) se adaugă clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (76 mg) și 2 M carbonat de sodiu (3 ml). Amestecul de reacție se iradiază cu microunde timp de 10 min la 150°C. Se adaugă 1 M NaOH (30 ml) și amestecul se agită timp de 2 h. Etanolul și acetonitrilul se evaporă. Faza apoasă se spală de trei ori cu toluen și apoi se acidulează prin adăugarea 4 M HCl cu răcire. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Randamentul 570 mg.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8,08 (d, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,72...7,78 (m, 2 H) 7,64...7,72 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H)

3-Hidroxi-4-metoxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril

Acidul 2',6'-dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-3-carboxilic (200 mg), morfolina (0,12 ml), hidrociorura de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (130 mg), DIPEA (0,30 ml) și 1-hidroxibenzotriazol hidratul (104 mg) se dizolvă în DMF (5 ml) și amestecul de reacție se agită peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție se toarnă în gheață (50 g) și se adaugă 1 M HCl (5 ml). Substanțele solide se filtrează și se spală cu apă. Amestecul brut se purifică prin flash cromatografie pe coloană (DCM/metanol). Randamentul 70 mg.

^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,49...7,66 (m, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 3,50...3,77 (m, 8 H)

3,4-Dihidroxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril

La un amestec uscat de 3-hidroxi-4-metoxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril (70 mg) în DCM (5 ml) sub atmosferă de azot se adaugă soluție 1 M de tribromură de bor în DCM (0,96 ml) la -10°C. Amestecul de reacție se încălzește lent până la temperatura camerei cu agitare timp de 3 h. Amestecul de reacție se toarnă în amestec de metanol (1 ml)/gheață. Substanța solidă se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 30 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,26 (br s, 2 H) 7,44...7,70 (m, 4 H) 7,37 (s, 1 H) 3,45...3,75 (m, 8 H)

Exemplul 198: N-Butil-2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă

Acidul 2',6'-Dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxilic

- 5 La un amestec de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (500 mg) și acid 4- carboxifenilboric (329 mg) în etanol (3 ml) și acetonitril (6 ml) se adaugă clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II)(76 mg) și 2 M carbonat de sodiu (3 ml). Amestecul de reacție se iradiază cu microunde timp de 10 min la 150°C. Se adaugă 1 M NaOH (30 ml) și amestecul se agită timp de 2 h. Etanolul și acetonitrilul se evaporă. Faza apoasă se spală de trei ori cu toluen și apoi se acidulează prin adăugarea 4 M HCl cu răcire. Produsul se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Randamentul 560 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 13,09 (br s, 1 H) 7,93...8,06 (m, 2 H) 7,41...7,54 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 3,69 (s, 3 H)

N-Butil-2',6'-dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxamidă

- 15 Acidul 2',6'-dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxilic (200 mg), butilamina (0,13 ml), hidrociorura de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (130 mg), DIPEA (0,30 ml) și 1-hidroxibenzotriazol hidratul (104 mg) se dizolvă în DMF (5 ml) și amestecul de reacție se agită timp de 72 h la temperatura camerei. Se adaugă 1 M NaOH (20 ml). Amestecul de reacție se spală de trei ori cu toluen și apoi se acidulează prin adăugarea 4 M HCl. Se adaugă EtOAc și faza organică se spală cu 1 M HCl, 1 M carbonat acid de sodiu, apă și o soluție salină saturată. Faza organică se

- 20 spală, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă până la sec. Randamentul 100 mg.
¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,58 (m, 1 H) 7,88...8,03 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,51...7,65 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,25...3,28 (m, 2 H) 1,47...1,59 (m, 2 H) 1,35 (m, 2 H) 0,91 (t, 3 H)

N-Butil-2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă

- 25 La un amestec uscat de N-butil-2',6'-dician-3'-hidroxi-4'-metoxibifenil-4-carboxamidă (90 mg) în DCM (5 ml) sub atmosferă de azot se adaugă o soluție 1 M de tribromură de bor în DCM (1,23 ml) la -10°C. Amestecul de reacție se încălzește lent până la temperatura camerei cu agitare timp de 3 h. Amestecul de reacție se toarnă în amestec de metanol (1 ml)/gheață. Substanța solidă se filtrează și se spală cu apă. Randamentul 58 mg.

- 30 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,9 (br s, 2 H) 8,47...8,71 (m, 1 H) 7,85...8,08 (m, 2 H) 7,49...7,70 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,26...3,32 (m, 2 H) 1,46...1,64 (m, 2 H) 1,27...1,44 (m, 2 H) 0,92 (t, 3 H)

Exemplul 199: 2-(3,3-Dimetilbutil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

- 35 Prepararea (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilului se descrie în exemplul 28. (E)-2-(3,3-Dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (150 mg) se dizolvă în metanol (12 ml). Sistemul H-Cube se încarcă cu un cartuș Pd/C 10%. Soluția se filtrează și se pompează prin sistemul H-Cube cu debitul fluxului de 1 ml/min. Soluția colectată se evaporă. Recristalizarea se realizează din soluție etanol-apă. Randamentul 30 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,17 (s, 1 H) 2,73 (dt, 2 H) 1,38 (dt, 2 H) 0,96 (s, 9 H)

- 40 **Exemplul 200: 4,5-Dihidroxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril**

terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenil carbonat

- Utilizând metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (353 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenil carbonat. Produsul brut se triturează cu 90% etanol fierbinte. Randamentul 145 mg.

- 45 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆-clorform-*d*) ppm 7,43 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,23...3,42 (m, 4 H) 1,70...1,80 (m, 4 H) 1,60...1,70 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril

- 50 Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(piperidin-1-il)fenil carbonatul (140 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril. La produsul brut, izolat din amestecul de reacție, se adaugă apă. Amestecul se extrage de trei ori cu EtOAc. Faza organică se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă până la sec. Randamentul 54 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,62 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,20...3,26 (m, 4 H) 1,60...1,68 (m, 4 H) 1,52...1,59 (m, 2 H)

- 55 **4,5-Dihidroxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril**

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitrilul se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril. Produsul brut se dizolvă în 2 M NaOH și se spală cu EtOAc. Se adaugă HCl concentrat și faza apoasă se evaporă până la sec. Rezidul se triturează cu toluen/EtOAc/AcOH (8/3/3) și CDCl₃. Randamentul 10 mg.

¹H RNM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,05 (s, 1 H) 3,25...3,30 (m, 4 H) 1,70...1,80 (m, 4 H) 1,60...1,65 (m, 2 H)

**Exemplul 201: 2-(Hexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril
terț-Butil 2,4-dician-3-(hexilamino)-6-metoxifenil carbonat**

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-3-(hexilamino)-6-metoxifenil carbonat. Produsul brut se triturează cu 90% etanol fierbinte. Randamentul 324 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,92 (t, *J*=6,27 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,49 (q, *J*=6,78 Hz, 2 H) 1,50...1,60 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,19...1,35 (m, 6 H) 0,85 (t, *J*=6,78 Hz, 3 H)

2-(Hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-3-(hexilamino)-6-metoxifenil carbonatul (320 mg) se transformă până la 2-(hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 251 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,49 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 5,81 (t, *J*=5,90 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,48 (q, *J*=6,69 Hz, 2 H) 1,49...1,59 (m, 2 H) 1,26 (br s, 6 H) 0,85 (t, *J*=6,53 Hz, 3 H)

2-(Hexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 2-(hexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (251 mg) se transformă până la 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril. Produsul brut se triturează cu amestec de solvenți heptan/EtOAc (5/2). Randamentul 36 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,24 (br s, 1 H) 9,81 (br s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,61 (t, *J*=6,32 Hz, 1 H) 3,39...3,48 (m, 2 H) 1,42...1,59 (m, 2 H) 1,20...1,40 (m, 6 H) 0,78...0,90 (m, 3 H)

**Exemplul 202: 2-(Ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril
terț-Butil 2,4-dician-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenil carbonat**

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenil carbonat. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel (toluen). Randamentul 257 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,56 (s, 1 H) 5,12 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65...3,74 (m, 1 H) 1,91 (d, *J*=10,54 Hz, 2 H) 1,66...1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,13...1,37 (m, 5 H)

2-(Ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-3-(ciclohexilamino)-6-metoxifenil carbonatul (257 mg) se transformă până la 2-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Produsul brut se izolează din amestecul de reacție, amestecul se evaporă până la sec. Se adaugă apă. Amestecul se extrage de trei ori cu EtOAc. Faza organică se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se evaporă până la sec. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel (toluen/EtOAc). Randamentul 94 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,58 (br s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,99 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,66...3,75 (m, 1 H) 1,86...1,96 (m, 2 H) 1,65...1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, *J*=10,29 Hz, 1 H) 1,11...1,41 (m, 5 H)

2-(Ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 2-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (85 mg) se transformă până la 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril. Produsul brut se triturează cu amestec de solvenți heptan/EtOAc (3/1). Randamentul 19 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,27 (br s, 1 H) 9,95 (br s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 4,78 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H) 3,65 (br s, 1 H) 1,90 (m, 2 H) 1,65...1,73 (m, 2 H) 1,56 (d, *J*=11,80 Hz, 1 H) 1,19...1,35 (m, 5 H)

**Exemplul 203: 4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril
terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenil carbonat**

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenil carbonat. Produsul brut se dizolvă în amestec de solvenți toluen/EtOAc (9/1). Materialul insolubil se filtrează. Amestecul se evaporă până la sec. Randamentul 410 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,54 (s, 1 H) 5,62 (t, *J*=6,27 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65 (q, *J*=5,60 Hz, 2 H) 3,51 (t, *J*=5,63 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(2-metoxietilamino)fenil carbonatul (400 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril. Produsul brut se triturează cu heptan. Randamentul 45 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,61 (br s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 5,56 (t, *J*=6,06 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,65 (q, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,50 (t, *J*=5,48 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitrilul (40 mg) se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril. Produsul brut se triturează cu amestec de solvenți toluen/EtOAc (4/1). Randamentul 18 mg.

¹H NRM (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 6,99 (s, 1 H) 3,71 (t, *J*=1,00 Hz, 2 H) 3,59 (t, *J*=1,00 Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H)

Exemplul 204: 2-(4-Benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

3-(4-Benzilpiperidin-1-il)-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonat

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la 3-(4-benzilpiperidin-1-il)-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonat. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel utilizând amestec de solvenți toluen/EtOAc. Randamentul 562 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,64 (s, 1 H) 7,11...7,34 (m, 5 H) 3,80 (s, 3 H) 3,39 (m, 2 H) 3,16 (t, *J*=11,12 Hz, 2 H) 2,57 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,59...1,77 (m, 3 H) 1,29...1,46 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H)

2-(4-Benzilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-(4-benzilpiperidin-1-il)-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (550 mg) se transformă până la 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Produsul brut se izolează din amestecul de reacție, amestecul se evaporă până la sec. Substanța restantă se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă apă. Produsul se filtrează și se spală cu apă rece cu gheață. Randamentul 267 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,64 (br s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,26...7,32 (m, 2 H) 7,18...7,23 (m, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,33...3,39 (m, 2 H) 3,09...3,19 (m, 2 H) 2,57 (d, *J*=6,78 Hz, 2 H) 1,66 (m, 3 H) 1,34 (m, 2 H)

2-(4-Benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (269 mg) se transformă până la 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril. Produsul brut se cristalizează din heptan/EtOAc (10/1). Randamentul 80 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,31 (br s, 1 H) 10,60 (br s, 1 H) 7,25...7,33 (m, 2 H) 7,16...7,25 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 3,30 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 3,12 (t, *J*=1,00 Hz, 2 H) 2,56 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 1,64 (d, *J*=10,11 Hz, 3 H) 1,26...1,39 (m, 2 H)

Exemplul 205: 4,5-Dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril

terț-Butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenil carbonat

Utilizand metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenil carbonat. Produsul brut se cromatografiază pe silica gel, utilizând amestec de solvenți heptan/EtOAc. Randamentul 709 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,57 (s, 1 H) 5,06 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 3,77...3,84 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 1,51...1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H) 0,89 (t, *J*=7,58 Hz, 6 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-6-metoxi-3-(pentan-3-ilamino)fenil carbonatul (780 mg) se transformă până la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril. Produsul se izolează, amestecul se evaporă până la sec. Substanța restantă se răcește într-o baie cu gheață și se adaugă apă. Produsul se filtrează și se spală cu apă rece cu gheață. Randamentul 551 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,61 (br s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,93 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 3,81...3,87 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,50...1,63 (m, 4 H) 0,85...0,92 (m, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril

Utilizand metode similare celor din Exemplul 188, 4-hidroxi-5-metoxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitrilul (540 mg) se transformă până la 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril. Produsul brut se cristalizează din heptan/EtOAc (7/3) și se cromatografiază pe silica gel, utilizând amestec de solvenți heptan/EtOAc. Randamentul 64 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,29 (br s, 1 H) 10,28 (br s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 4,73 (d, *J*=10,04 Hz, 1 H) 3,75 (dt, *J*=10,16; 5,96 Hz, 1 H) 1,46...1,59 (m, 4 H) 0,88 (t, *J*=7,40 Hz, 6 H)

Exemplul 206: (E)-2-(4-Etilbenzilideneamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Prepararea 2-amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril se descrie în exemplul 188. 2-Amino-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (100 mg), 4-etilbenzaldehida (306 mg) și etanolul (4 ml) se iradiază cu microunde timp de 15 min la 125°C. Amestecul se evaporă până la sec și reziduu se triturează cu heptan. Produsul se filtrează și se spală cu heptan. Randamentul 14 mg.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 8,52 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,78 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 2,73 (q, *J*=7,61 Hz, 2 H) 1,27 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H)

Exemplul 207: (E)-4,5-Dihidroxi-2-(4-metoxibenzilideneamino)izoftalonitril

Prepararea 2-amino-4,5-dihidroxiizoftalonitrilului se descrie în exemplul 188. 2-Amino-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (100 mg), 4-metoxibenzaldehida (306 mg) și etanolul (4 ml) se iradiază cu microunde timp de 30 min la 130°C. Amestecul se evaporă până la sec și substanța restantă se spală cu heptan. Produsul se cristalizează din heptan/EtOAc (3/1). Randamentul 46 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,94 (br s, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 7,92 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,13 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Exemplul 208: (E)-2-(4-Fluorbenzilideneamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Prepararea 2-amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril se descrie în exemplul 188. 2-Amino-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul (100 mg), 4-fluorbenzaldehida (283 mg) și etanolul (4 ml) se iradiază cu microunde timp de 30 min la 130°C. Amestecul se evaporă până la sec și substanța restantă se triturează cu heptan/EtOAc (3/1). Produsul se cristalizează din heptan/EtOAc (3/1). Randamentul 56 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,03 (br s, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,05 (dd, *J*=8,66; 5,65 Hz, 2 H) 7,48 (t, *J*=9,03 Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H)

Exemplul 209: 4,5-Dihidroxi-2-tosilizoftalonitril

4,5-Diizopropoxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril

4,5-Diizopropoxi-2-(p-toliltio)izoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 4-metilbenzotiol (0,11 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția că amestecul de reacție se încălzește la 60°C timp de adițional 2 h. După aditia apei, 4,5-diizopropoxi-2-(p-toliltio)izoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,28 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,08...7,24 (m, 4 H) 4,82...4,93 (m, 1 H) 4,72...4,85 (m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

4,5-Diizopropoxi-2-tosilizoftalonitril

La un amestec de 4,5-diizopropoxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril (0,27 g) în DCM (4 ml) se adaugă mCPBA (0,66 g) la temperatura camerei. Peste 8 h solventul se evaporă. Se adaugă soluție 1 M de NaOH și materialul solid se colectează, se spală cu 1 M NaOH și se usucă în vid. Randamentul 0,29 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,45 (m, 2 H) 7,06 (m, 2 H) 4,85...4,93 (m, 1 H) 4,77...4,86 (m, 1 H) 2,47...2,53 (s, 3 H, se suprapun cu semnalul solventului) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

MS-ES *m/z* 399 (M+1)

4,5-Dihidroxi-2-tosilizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-tosilizoftalonitril (0,29 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Randamentul 0,08 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,90 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 2,41 (s, 3 H)

Exemplul 210: Acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoic

Acidul 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoic

Acidul 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoic se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și acid 4-hidroxibenzoic (0,11 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția că se utilizează 3 echivalenți de carbonat de cesiu și amestecul de reacție se încălzește la 80°C timp de 35 h. După aditia apei și 37% HCl până la un pH acid, acidul 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoic se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,24 g.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 12,5...13,3 (br s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,93...8,02 (m, 2 H) 7,07...7,16 (m, 2 H) 4,86...4,94 (m, 1 H) 4,77...4,85 (m, 1 H) 1,34 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

Acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoic

Compusul din titlu se prepară din acid 4-(2,6-dician-3,4-diizopropoxifenoxi)benzoic (0,24 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. Acidul 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoic se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,050 g.

5 ^1H NRM (400 MHz, CD_3OD) ppm 8,04...8,10 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 6,98...7,04 (m, 2 H)

Exemplul 211: 2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril
2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 2-mercaptobenzotiazol (0,13 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, cu excepția că amestecul de reacție se încălzește la 80°C timp de 33 h. După adăugarea apei și 37% HCl până la un pH acid, 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,27 g.

15 ^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8,19 (s, 1 H) 7,96...8,08 (m, 1 H) 7,82...7,91 (m, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 4,92...5,01 (m, 1 H) 4,83...4,89 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,33 (d, 6 H)

2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,26 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. 2-(Benzo[d]tiazol-2-iltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,035 g.

20 ^1H NRM (400 MHz, CD_3OD) ppm 7,85 (m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,39 (m, 1 H)

Exemplul 212: 2-(4-Fluorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril
2-(4-Fluorfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(4-Fluorfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,30 g) și 4-fluorbenzotiazol (0,10 ml), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în Exemplul 142. După adăugarea apei, 2-(4-fluorfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,33 g.

30 ^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,29...7,39 (m, 2 H) 7,16...7,29 (m, 2 H) 4,84...4,89 (m, 1 H) 4,71...4,84 (m, 1 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

2-(4-Fluorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-(4-fluorfeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,33 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. 2-(4-Fluorfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,11 g.

35 ^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,0...12,2 (br s 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26...7,32 (m, 2 H) 7,18...7,25 (m, 2 H)

Exemplul 213: 2-(Bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

2-(Bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul (655 mg), complexul $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ cu CH_2Cl_2 (1:1) (0,09 echiv.) și carbonatul acid de sodiu (4 echiv.) se adaugă succesiv la un amestec de 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (650 mg) în acetonitril, etanol și apă. Amestecul de reacție se iradiază cu microunde timp de 3...4 h la 130°C. După răcire se adaugă EtOAc și amestecul se filtrează prin celite. Faza organică se spală cu soluție 1 M de NaOH, apă și o soluție salină saturată, se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se evaporă până la sec. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă, se obține 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul. La un amestec de 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril în DCM sub atmosferă de azot se adaugă soluție 1 M de tribromură de bor în DCM (2,5 echiv.) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1...2 h și se toarnă în metanol. După evaporarea solventului, se adaugă o soluție 4 M de HCl și amestecul se agită timp de 30 min la 0°C, se obține un produs solid, care se filtrează, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 217 mg.

50 ^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,51 (br s, 1 H) 11,02 (br s, 1 H) 7,59...7,66 (m, 4 H) 7,42...7,48 (m, 2 H) 7,32...7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,24...7,29 (m, 2 H) 4,20 (s, 2 H)

Exemplul 214: 2-(4-Clor-2-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (650 mg) și 2-(4-clor-2-metilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1072 mg), înlocuind 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul cum se descrie în exemplul 213. Randamentul 187 mg.

55 ^1H NRM (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11,16 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,50 (d, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Exemplul 215: 2-(2-Etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (750 mg) și 2-(2-etilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1028 mg), înlocuind 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul cum se descrie în exemplul 213. Randamentul 111 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,26 (br s, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 7,17 (td, 1 H) 7,06 (td, 1 H) 6,43 (dd, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,75 (q, 2 H) 1,22 (t, 3 H)

Exemplul 216: 2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (400 mg) și 5-indanol (183 mg), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142, urmând demetilarea cum se descrie în exemplul 142. Condițiile de reacție pentru reacția 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilului cu 5-indanol: 3 zile la temperatura camerei. 2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitrilul se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă. Randamentul 150 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 10,97 (br s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 2,82 (q, 4 H) 1,97...2,07 (m, 2 H)

Exemplul 217: Enantiomerul A și enantiomerul B al 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului

Prepararea 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului se descrie în exemplul 156. Enantiomerii sulfoxid ai 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului se separă utilizând CI preparativă pe coloană chiralpak cu eludare izocratică 25% etanol (0,2% TFA) în n-hexan (0,1% TFA) cu debitul fluxului de 20 ml/min. Timpul de retenție al enantiomerului A: 9,99 min. Timpul de retenție al enantiomerului B: 21,03 min.

**Exemplul 218: 2-((Ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril
terț-Butil 2,4-dician-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenil carbonat**

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, 3-brom-2,4-dician-6-metoxifenil terț-butil carbonatul (706 mg) se transformă până la terț-butil 2,4-dician-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenil carbonat. Produsul se triturează cu 90% etanol fierbinte. Randamentul 355 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,94 (t, *J*=6,27 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,35 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 1,64...1,77 (m, 4 H) 1,51...1,64 (m, 2 H) 1,39 (s, 9H) 1,12...1,21 (m, 3 H) 0,86...0,97 (m, 2 H)

2-((Ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, terț-butil 2,4-dician-3-((ciclohexilmetil)amino)-6-metoxifenil carbonatul (355 mg) se transformă până la 2-((ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril. Randamentul 156 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,50 (br s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 5,84 (t, *J*=6,02 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,36 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H) 1,70 (t, *J*=12,92 Hz, 4 H) 1,51...1,64 (m, 2 H) 1,09...1,25 (m, 3 H) 0,82...0,97 (m, 2 H)

2-((Ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril

Utilizând metode similare celor din exemplul 188, 2-((ciclohexilmetil)amino)-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitrilul (156 mg) se transformă până la 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril. Produsul brut se triturează cu toluen/EtOAc (3:2). Randamentul 65 mg.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11,19 (br s, 1 H) 9,81 (br s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,60 (t, *J*=6,06 Hz, 1 H) 3,25...3,35 (2 H, se suprapun cu semnalul solventului) 1,70 (t, *J*=13,39 Hz, 4 H) 1,46...1,64 (m, 2 H) 1,05...1,25 (m, 3 H) 0,82...0,98 (m, 2 H)

MS-ES *m/z* 272 (M+1)

Exemplul 219: 4,5-Dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitril

2-(4-Hidroxifeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril

2-(4-Hidroxifeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril se prepară din 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,25 g) și 4-hidroxitiofenol (0,10 g), înlocuind 4-(trifluormetil)tiofenolul cum se descrie în exemplul 142. După adăugarea apei, 2-(4-hidroxifeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid. Randamentul 0,27 g.

¹H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 9,81 (br s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 6,76 (m, 2 H) 4,80...4,87 (m, 1 H) 4,73...4,81 (m, 1 H) 1,30 (d, 6 H) 1,28 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitril

La un amestec de 2-(4-hidroxifeniltio)-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,1 g), acetat de cupru(II) (0,05 g), trietilamină (0,19 ml) în DCM (2,5 ml) cu conținut de site molecular de 4 Å (0,1 g) se adaugă acid fenilboric (0,21 g) în porții. După agitare timp de 14 zile la temperatura camerei, produsul se extrage din EtOAc și se spală cu 1 M HCl, 1 M NaOH, o soluție salină saturată și apă. Faza organică se colectează, se usucă (Na₂SO₄) și se filtrează. Solventul se evaporă, se obține 4,5-

diizopropoxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitril (0,090 g). Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitril, înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. 4,5-Dihidroxi-2-(4-fenoxifeniltio)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,11 g.

- 5 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36...7,43 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,25...7,31 (m, 2 H) 7,12...7,20 (m, 1 H) 6,95...7,05 (m, 4 H)

Exemplul 220: 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril

4,5-Diizopropoxiizoftalonitril

- 10 Un balon se încarcă cu 4,5-dihidroxiizoftalonitril (1,29 g), carbonat de potasiu (3,34 g), 2-iodpropan (2,41 ml) și DMF (20 ml). Amestecul se agită la 85°C timp de 6,5 h. Amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei. Se adaugă o altă porție de 2-iodpropan (0,80 ml) și amestecul se agită la 85°C timp de 6 h. Amestecul se răcește apoi până la temperatura camerei. Se adaugă apă și EtOAc. Faza apoasă se extrage cu EtOAc. Fazele organice combinate se spală cu 1 M
- 15 NaOH, se usucă (Na_2SO_4) și solvenții se evaporă. Produsul brut se recristalizează din etanol absolut. Randamentul 1,03 g.

^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,91...7,93 (m, 1 H) 7,87...7,91 (m, 1 H) 4,72...4,86 (m, 2 H) 1,26...1,33 (m, 12 H)

4,5-Diizopropoxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril

- 20 Un tub de presiune se încarcă cu 4,5-diizopropoxiizoftalonitril (0,244 g), carbonat de potasiu (0,207 g), trifenilfosfină (0,052 g), acetat de paladiu(II) (0,011 g), acid 2-etilhexanoic (0,016 ml), xilenă (3 ml) și 3-brompiridină (0,12 ml). Atmosferă de aer se îndepărtează și vasul de reacție etanșat se încălzește până la 130°C și se agită timp de 22 h. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei și apoi se diluează cu EtOAc. Amestecul se filtrează printr-un filtru celite și solvenții se elimină sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin
- 25 cromatografia pe colană (SiO_2 , 20...50% EtOAc/heptan). Randamentul 0,14 g.

^1H RNM (400 MHz, cloroform- d) ppm 8,70...8,80 (m, 2 H) 7,83 (m, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 1,45 (d, 6 H) 1,42 (d, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril

- 30 Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril (0,14 g), înlocuind 4,5-diizopropoxi-2-(4-(trifluormetil)feniltio)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 142. 4,5-Dihidroxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitrilul se purifică prin cromatografie. Randamentul 0,039 g.

- 35 ^1H RNM (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,0...12,0 (br s, 2 H) 8,70 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Exemplul 221: 4,5-Dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril

Metil 4-(2,2,2-trifluoretil)benzoat

- 40 1,1,1-Trifluor-2-iodetan (5,5 ml), xantfos (1,6 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,3 g) și carbonat de cesiu (36,2 g) se adaugă la o soluție de acid 4-(metoxycarbonil)fenilboric (5 g) în 1,4-dioxan (75 ml) și apă (9 ml) sub o atmosferă de argon. Amestecul de reacție se încălzește la 80°C timp de 24 h. Amestecul de reacție se stinge cu apă și amestecul se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 4,56 g.

- 45 ^1H RNM (400 MHz, cloroform- d) ppm 8,03 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,42 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H)

(4-(2,2,2-Trifluoretil)fenil)metanol

- Metil 4-(2,2,2-trifluoretil)benzoatul (11,0 g) dizolvat în THF (40 ml) se adaugă la o suspensie hidrură de litiu aluminiu (2,3 g) în THF (100 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se agită timp de 1 h la temperatura camerei și apoi amestecul de reacție se stinge cu soluție apoasă saturată de sulfat de sodiu. Masa de reacție se filtrează prin celite. Filtratul se evaporă pentru eliminarea THF, se extrage cu EtOAc și se spală cu apă. Stratul organic se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub vid. Randamentul 9,6 g.
- 50

^1H RNM (400 MHz, cloroform- d) ppm 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 4,71 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,37 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H) 1,67 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H)

- 55 **1-(Clormetil)-4-(2,2,2-trifluoretil)benzen**

Pentaclorura de fosfor (8,2 g) se adaugă în porții la o soluție de (4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)metanol (5 g) în cloroform (100 ml) la 0°C. După agitare timp de 1 h la 0°C, amestecul de reacție se toarnă în apă rece și se extrage cu DCM. Stratul organic se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub vid. Randamentul 5,2 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,39 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,37 (q, *J*=10,4 Hz, 2 H)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan

Un balon conținând magneziu (9,0 g) se încălzește la 250°C pentru 30 min sub vid. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă THF (300 ml) și se încălzește la 60°C timp de 30 min. Balonul se răcește din nou până la temperatura camerei și se adaugă lent 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (16,3 ml). Se adaugă lent o soluție de 1-(clormetil)-4-(2,2,2-trifluoretil)benzen (15,6 g) în THF (60 ml) sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 8 h. Masa de reacție se toarnă în apă cu gheață și se filtrează prin celite. Filtratul se extrage cu EtOAc și se spală cu o soluție salină saturată. Stratul organic se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană. Randamentul 9,5 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,17 (br s, 4 H) 3,31 (q, *J*=10,8 Hz, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 1,24 (s, 12 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)-1,3,2-dioxaborolanul (498 mg), complexul Pd(dppf)Cl₂ cu CH₂Cl₂ (1:1) (75 mg) și carbonatul acid de sodiu (350 mg) se adaugă la o soluție de 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (210 mg) în etanol (1 ml) și apă (10 ml) sub atmosferă de azot și se conduce în reflux timp de 4 h. Amestecul de reacție se filtrează prin celite. Filtratul se evaporă până la sec. Masa de reacție brută se acidulează cu 1 N HCl și se extrage cu DCM. Stratul organic se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub presiune redusă. Produsul se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 88 mg.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,35 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 6,70 (br s, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,33 (q, *J*=10,8 Hz, 2 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril

O soluție de tribromură de bor în DCM (3 M, 2,5 ml) se adaugă la o soluție de 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril (88 mg) în DCM (10 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul de reacție se stinge cu metanol și amestecul se evaporă până la sec. Produsul brut se tratează cu apă și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează sub presiune redusă. Randamentul 60 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,28...7,33 (m, 3 H) 7,17 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 3,59 (q, *J*=10,8 Hz, 2 H)

Exemplul 222: 4,5-Dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril

Metil 4-brom-2-(trifluormetil)benzoat

Acidul 4-brom-2-trifluormetil benzoic (25 g) se dizolvă în metanol (300 ml) și se răcește până la 0°C. Se adaugă clorură de tionil (88,8 g) și amestecul se conduce în reflux timp de 18 h. Amestecul de reacție se concentrează în vid. Randamentul 25,8 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,89 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H)

Metil 4-metil-2-(trifluormetil)benzoat

Trimetilboroxină (16,2 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (8,2 g) și carbonat de cesiu (69,0 g) se adaugă la o soluție de metil 4-brom-2-(trifluormetil)benzoat (20,0 g) în 1,4-dioxan (500 ml) într-o atmosferă de argon. Amestecul de reacție se încălzește la 120°C timp de 18 h. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu apă, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează la 40°C în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană. Randamentul 12,4 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,71 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,40 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H)

(4-Metil-2-(trifluormetil)fenil)metanol

(4-Metil-2-(trifluormetil)fenil)metanolul se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la metil 4-metil-2-(trifluormetil)benzoat (24,0 g). Randamentul 17,9 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,82 (br s, 1 H)

1-(Clormetil)-4-metil-2-(trifluormetil)benzen

1-(Clormetil)-4-metil-2-(trifluormetil)benzenul se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la (4-metil-2-(trifluormetil)fenil)metanol (28,9 g) și pentaclorură de fosfor (79,0 g). Randamentul 24,1 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,50 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 2,72 (s, 3 H)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)-1,3,2-dioxaborolanul se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la 1-(clormetil)-4-metil-2-(trifluormetil)benzen (12 g) și 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10 g). Produsul brut se purifică prin flash

cromatografie. Randamentul 7,2 g.

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,21 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 2,41 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,17 (s, 12 H)

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril

4-Hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la 2-brom-4-hidroxi-5-metoxiizoftalonitril (0,40 g) și 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)-1,3,2-dioxaborolan (0,71 g). Produsul brut se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 33 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,54 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril (33 mg). Randamentul 22 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,60 (s, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 2,35 (s, 3 H)

Exemplul 223: 4,5-Dihidroxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril (Disulfanediilbis(4,1-fenilene))bis(morfolinmetanonă)

Clorura de oxalil (0,7 ml) și DMF catalitică se adaugă la o soluție de acid 4,4'-disulfanediildibenzoic (0,5 g) în THF (10 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 h sub atmosferă de azot. Solventul se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se dizolvă în DCM (10 ml) și se răcește până la 0°C. Se adaugă trietilamină (2,26 ml) și morfolină (0,7 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul de reacție se stinge cu apă și amestecul se extrage cu DCM. Stratul organic se spală cu apă, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează în vid. Randamentul 650 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,60 (d, *J*=8,4 Hz, 4 H) 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 4 H) 3,57 (br s, 16 H)

(4-Mercaptofenil)(morfolin)metanonă

Borhidru de sodiu (139 mg) se adaugă la o soluție de (disulfanediilbis(4,1-fenilene))bis(morfolinmetanonă) (0,65 g) în etanol (10 ml) sub atmosferă de azot și se agită la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul de reacție se stinge cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Etanolul se elimină prin distilare și soluția apoasă se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează în vid. Randamentul 300 mg (brut).

¹H RNM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,30 (br s, 5 H) 3,68 (br s, 8 H)

4,5-Diizopropoxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril

2-Brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitrilul (270 mg) și (4-mercaptofenil)(morfolin)metanona (187 mg) se dizolvă în toluen uscat (10 ml) sub atmosferă de azot. Se adaugă diizopropilamină (0,23 ml), DPEFos (34 mg) și Pd₂(dba)₃ (38 mg). Amestecul de reacție se încălzește la 110°C timp de 12 h. Se adaugă apă pentru a stinge reacția și amestecul se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează în vid. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 200 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,06 (s, 1 H) 7,39 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,22 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 4,79...4,92 (m, 2 H) 3,57 (br s, 8 H) 1,34 (d, *J*=6,4 Hz, 6 H) 1,30 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H)

4,5-Dihidroxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril

Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril (160 mg), înlocuind 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 221. Randamentul 60 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,36...7,40 (m, 3 H) 7,18 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 3,56 (br s, 8 H)

Exemplul 224: 4,5-Dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril**4,5-Diizopropoxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril**

N,4-dimetilanilina (124 mg), acetatul de paladiu(II) (21 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftalena (87 mg) și carbonatul de cesiu (911 mg) se adaugă la o soluție 2-brom-4,5-diizopropoxiizoftalonitril (300 mg) în THF (15 ml) sub atmosferă de argon și se încălzește la 75°C pentru 16 h. Amestecul de reacție se stinge cu apă și amestecul se extrage cu EtOAc. Stratul

organic se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană. Randamentul 130 mg.

^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,24 (s, 1 H) 7,04 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 6,56 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 4,86...4,92 (m, 1 H) 4,53...4,58 (m, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 1,34...1,41 (m, 12 H)

5 **4,5-Dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril**

Compusul din titlu se prepară din 4,5-diizopropoxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril (120 mg), înlocuind 4-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitrilul cum se descrie în exemplul 221. 4,5-Dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitrilul se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 35 mg.

10 ^1H NRM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,00 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 6,46 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H)

Exemplul 225: 4,5-Dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril

6-Metoxi-2-naftaldehidă

15 *n*-Butilitiu (18,5 ml) se adaugă lent la o soluție de 2-brom-6-metoxinaftalenă (10,0 g) în eter dietilic (200 ml) la -78°C . Amestecul de reacție se agită la -78°C timp de 1 h. DMF (3,25 ml) se adaugă în picături și amestecul se agită timp de încă 30 min. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la 0°C . Amestecul de reacție se stinge cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și amestecul se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează la 40°C în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană. Randamentul 7,4 g.

20 ^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 10,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,88...7,94 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,15...7,24 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H)

(6-Metoxinaftalen-2-il)metanol

25 Borhidru de sodiu (1,8 g) se adaugă în porții la o soluție de 6-metoxi-2-naftaldehidă (7,4 g) în metanol (80 ml) la 0°C . Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1,5 h și amestecul de reacție se stinge cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Metanolul se elimină sub vid și soluția apoasă se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează la 40°C în vid. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 7,1 g.

30 ^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,72...7,77 (m, 3 H) 7,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,09...7,19 (m, 2 H) 4,82 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 1,70 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H)

2-(Clormetil)-6-metoxinaftalenă

2-(Clormetil)-6-metoxinaftalena se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la (6-metoxinaftalen-2-il)metanol (6,0 g) și pentaclorură de fosfor (9,95 g). Randamentul 5,0 g.

35 ^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,71...7,79 (m, 3 H) 7,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,12...7,18 (m, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H)

2-((6-Metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

40 2-((6-Metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul se prepară utilizând metoda descrisă în exemplul 221, pornind de la 2-(clormetil)-6-metoxinaftalenă (15,2 g) și 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (16,0 ml). Randamentul 18,9 g.

^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,60...7,68 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,07...7,10 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 1,23 (s, 12 H)

5-(Benziloxi)-4-hidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril

45 2-((6-Metoxinaftalen-2-il)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul (700 mg), complexul de Pd(dppf) Cl_2 cu CH_2Cl_2 (1:1) (83 mg) și carbonatul de sodiu (493 mg) se adaugă la o soluție de 5-(benziloxi)-2-brom-4-hidroxiizoftalonitril (300 mg) în izopropanol (2,5 ml) și apă (10 ml) sub atmosferă de azot și se conduce în reflux timp de 1,5 h. Amestecul de reacție se filtrează prin celite. Filtratul se evaporă până la sec. Masa de reacție brută se acidulează cu 1 N HCl și se extrage cu DCM. Stratul organic se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează sub presiune redusă. Produsul se purifică prin flash cromatografie. Randamentul 450 mg (brut).

50 ^1H NRM (400 MHz, cloroform-*d*) ppm 7,63...7,73 (m, 3 H) 7,37...7,48 (m, 6 H) 7,27 (s, 1 H) 7,08...7,14 (m, 2 H) 6,86 (br s, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)

4,5-Dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril

55 Paladiu pe carbon (10%, 300 mg) se adaugă la o soluție de 5-(benziloxi)-4-hidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril (450 mg) în etanol (20 ml) și se agită într-o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 30 min. Amestecul de reacție se filtrează prin celite. Filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică CLÎP cu fază inversă. Randamentul 75 mg.

¹H RNM (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,72...7,79 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,26...7,33 (m, 3 H) 7,13 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H)

După cum s-a menționat deja anterior, compușii cu formula I prezintă proprietăți farmacologice interesante, și anume ei prezintă o activitate de inhibare a COMT și asigură în terapia cu levodopa o concentrație îmbunătățită de levodopa în plasmă. Proprietățile menționate sunt demonstrate prin testele farmacologice prezentate în continuare.

Experimentul 1: Determinarea activității de inhibare a COMT *in vitro*

Puterea de inhibare a fost determinată prin măsurarea activității COMT recombinante umane solubile (S-COMT) la concentrații diferite de compus. Măsurările activității COMT au fost efectuate în conformitate cu metoda cunoscută din literatura de specialitate (Kurkela, M. et al. Analytical Biochemistry, 331, 2004, p. 198), cu ușoare modificări, conform testului 1 sau testului 2, prezentate în continuare.

Testul 1

S-COMT recombinantă umană (12 nM) a fost preincubată cu inhibitor al COMT și 400 pM S-adenosil-L-metionina în 100 mM tampon Na₂HPO₄, pH 7,4, cu conținut de 5 mM MgCl₂ timp de 60 min la 37°C. Reacția a fost pornită prin adăugarea substratului de esculetină pentru o concentrație finală de 2 μM și producerea esculetinei O-metilate a fost determinată cu cititorul de fluorescență a plăcii FlexStation (Molecular Probes, SUA), utilizând excitația la 355 nm și emisia la 460 nm. Constanta de disociere a inhibitorului, *K_i*, a compușilor studiați a fost calculată utilizând ecuația Morrison, care ia în considerare inhibarea în mod obligatoriu (Copeland R. A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J., 2005, p. 185-187):

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + K_i) - \sqrt{(E + I + K_i)^2 - 4E \cdot I}}{2E}$$

în care *v*₀ și *v_i* reprezintă vitezele reacției în absența și prezența, respectiv, a inhibitorului, *E* este concentrația de enzimă activă și *I* reprezintă concentrația de inhibitor. Datele au fost analizate cu software GraphPad Prism versiunea 4,00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Testul 2

S-COMT recombinantă umană (0,8 nM) a fost incubată cu inhibitor al COMT și 200 μM S-adenosil-L-metionină în 100 mM tampon Na₂HPO₄, pH 7,4, cu conținut de 5 mM MgCl₂ timp de 30 min la 37°C. Reacția a fost pornită cu adăugarea esculetinei pentru o concentrație finală de 0,5 μM și amestecul de reacție cu un volum total de 200 μl a fost incubat pentru 30 min la 37°C. Reacția a fost stopată cu 20 μl de 4 M HClO₄ și precipitatul proteic s-a eliminat cu placa de precipitare a proteinei Sirocco (centrifugată la 4°C timp de 10 min la 3000g). Esculetina O-metilată a fost detectată prin HPLC cu dispozitivul Waters HT Alliance HPLC cu detector de fluorescență Waters 474 (Ex 460 nm, Em 460 nm, Gain 100). Substanțele analizate au fost separate izocratic utilizând 0,1 M Na₂HPO₄, 20 mM acid citric, 0,15 mM EDTA, pH 3,2, în 40% metanol ca fază mobilă și coloană Waters Spherisorb ODS2 (3 μm, 4,6 mm x 100 mm). Concentrațiile esculetinei O-metilate au fost calculate pe baza curbei standard și valorile *K_i* s-au calculat utilizând ecuația Morrison ca în testul 1.

Rezultatele determinării activității de inhibare a COMT *in vitro* sunt prezentate în tabelul 1. Rezultatele atestă, că compușii cu formula I sunt capabili să inhibe activitatea COMT *in vitro*.

Tabelul 1

Activitatea de inhibare a COMT *in vitro*.

Compusul	<i>K_i</i> /nM	Metodă
Compusul din exemplul 5	0,84	testul 1
Compusul din exemplul 23	0,19	testul 1
Compusul din exemplul 26	0,12	testul 1
Compusul din exemplul 32	2,0	testul 1
Compusul din exemplul 38	9,5	testul 1
Compusul din exemplul 45	8,2	testul 1
Compusul din exemplul 74	2,0	testul 1
Compusul din exemplul 76	3,3	testul 1
Compusul din exemplul 89	2,0	testul 1
Compusul din exemplul 100	6,5	testul 1
Compusul din exemplul 118	0,33	testul 2
Compusul din exemplul 121	18	testul 1

Compusul din exemplul 122	1,5	testul 1
Compusul din exemplul 144	0,7	testul 2
Compusul din exemplul 152	1,6	testul 2
Compusul din exemplul 153	0,4	testul 2
Compusul din exemplul 154	1,3	testul 2
Compusul din exemplul 156	0,26	testul 2
Compusul din exemplul 158	0,53	testul 2
Compusul din exemplul 159	0,94	testul 2
Compusul din exemplul 160	0,7	testul 2
Compusul din exemplul 161	0,3	testul 2
Compusul din exemplul 164	0,2	testul 2
Compusul din exemplul 167	0,3	testul 2
Compusul din exemplul 171	0,9	testul 2
Compusul din exemplul 172	0,2	testul 2
Compusul din exemplul 174	0,5	testul 2
Compusul din exemplul 177	0,8	testul 2
Compusul din exemplul 180	0,5	testul 2
Compusul din exemplul 187	3,2	testul 1
Compusul din exemplul 191	2,9	testul 1
Compusul din exemplul 209	0,1	testul 2

Experimentul 2: Determinarea concentrației de levodopa în plasma șobolanilor

Concentrația de Levodopa în plasma de șobolani a fost determinată în mod substanțial așa cum este descris, de exemplu în literatura de specialitate (Kim, T. K. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38, 2009, p. 525). Studiile au fost realizate cu șobolani Wistar masculi adulți. Inhibitorul COMT a fost administrat oral într-un interval de doze și câteva eșantioane au fost selectate în intervalul între 0 minute și 300 de minute după administrarea medicamentului (levodopa + carbidopa și inhibitorul COMT). Probele de sânge au fost colectate prin puncție cardiacă sub anestezie cu CO₂ în tuburi K₂EDTA pre-răcite și păstrate pe gheață până la separarea plasmei prin centrifugare. Pentru analiza levodopa, 75 μ l de plasmă separat se pipetează fără întârziere în tuburi de polipropilenă pre-răcite conținând un agent de conservare. Toate probele au fost depozitate la -80 ° C până la analiză nominală. Concentrațiile plasmatice de levodopa au fost determinate prin CL-SM/SM (sau CLÎP). Pentru a evalua concentrația au fost utilizate metode farmacocinetice standard - datele de timp prin modelarea analizei necompartimentale. Analizele au fost realizate folosind WinNonlin® Professional v 5.0.1.

Rezultatele determinării concentrației de levodopa în plasma șobolanilor sunt prezentate în tabelul 2. Rezultatele atestă, că compușii cu formula I asigură o concentrație de levodopa îmbunătățită în plasmă.

Tabelul 2

Concentrația relativă de levodopa în plasma șobolanilor (entacaponă = 1,00).

Compusul	Concentrația relativă de levodopa
Compusul din exemplul 1	1,65
Compusul din exemplul 6	1,64
Compusul din exemplul 23	1,34
Compusul din exemplul 28	2,69
Compusul din exemplul 55	1,31
Compusul din exemplul 60	1,13
Compusul din exemplul 87	1,51
Compusul din exemplul 92	1,42
Entacaponă	1,00

Compușii cu formula I exercită o activitate de inhibare a COMT. Prezenta invenție se referă la astfel de compuși pentru utilizare ca medicament. Se prevăd, de asemenea, compuși pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni în care este indicată folosirea unui agent de inhibare a COMT. Mai mult decât atât, se prevede o metodă pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni în care este indicată folosirea unui agent de inhibare a COMT. În metoda menționată se administrează o cantitate terapeutic eficientă de cel puțin un compus cu formula I la un mamifer, de exemplu, la o ființă umană, care necesită un astfel de tratament. Este de asemenea prevăzută

aplicarea compuşilor cu formula I pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau afecţiuni, în care este indicată folosirea unui agent de inhibare a COMT.

Intr-un exemplu de realizare a invenţiei boala, în care este indicată folosirea unui agent de inhibare a COMT, este boala Parkinson.

5 Intr-o realizare a invenţiei se prevede potenţarea tratamentului cu un precursor de dopamină, de exemplu, cu levodopa.

Compuşii cu formula I pot fi administraţi, de exemplu, enteral, topic sau parenteral prin oricare formulare farmaceutică utilă pentru administrarea menţionată şi care conţine ca ingredient activ, cel puţin, un compus cu formula I în cantităţi farmaceutic acceptabile şi eficiente împreună cu diluanţi, purtători şi/sau excipienţi farmaceutic acceptabili cunoscuţi în domeniu.

10 Doza terapeutică pentru administrare unui pacient, care necesită tratament, va varia în funcţie de compusul care urmează a fi administrat, vârsta şi sexul subiectului tratat, starea particulară care este tratată, precum şi de calea şi metoda de administrare, şi este uşor determinată de către un specialist în domeniu. Prin urmare, doza specifică pentru administrare orală este de la 5 µg/kg până la 100 mg/kg pe zi şi pentru administrare parenterală de la 0,5 µg/kg până la 10 mg/kg pentru un mamifer adult.

Compuşii, conform prezentei invenţii, sunt administraţi unui pacient de unii singuri sau în combinaţie cu unul sau mai multe alte ingrediente active şi/sau excipienţi farmaceutic acceptabili. Această din urmă grupă cuprinde excipienţi utilizaţi în mod obişnuit şi ajutoare de formulare, cum ar fi umpluturi, lianţi, agenţi de dezintegrare, lubrifianţi, solvenţi, agenţi de formare de gel, emulgatori, stabilizatori, coloranţi şi/sau conservanţi.

Compuşii cu formula I sunt formulaţi în forme de dozare utilizând metode cunoscute de preparare farmaceutică. Formele de dozare pot fi, de exemplu, tablete, capsule, granule, supozitoare, emulsii, suspensii sau soluţii. În funcţie de calea de administrare şi forma galenică, cantitatea de ingredient activ într-o formulare poate varia în mod tipic între 0,01% şi 100% (g/g).

25 Pentru tratamentul bolii Parkinson compuşii cu formula I pot fi administraţi împreună cu levodopa sau cu alt precursor al dopaminei, fiecare în propria sa structură sau în combinaţie într-o singură compoziţie. De asemenea, mai poate fi prezent un inhibitor al dopa decarboxilazei (DDC), cum ar fi benserazida sau carbidopa şi/sau un inhibitor al unei monoamino oxidazei de tip B (MAO-B), cum ar fi lazabemida, rasagilina, safinamida sau selegilina. Cantitatea de levodopa poate fi de la 50 mg la 400 mg, de exemplu de la 50 mg până la 300 mg, cum ar fi de la 50 mg la 200 mg. Cantitatea de carbidopa poate fi de la 5 mg până la 200 mg, de exemplu, de la 10 mg până la 150 mg, cum ar fi de la 20 mg până la 110 mg.

35 În cazul, în care toate ingredientele active nu sunt combinate într-o singură compoziţie, cantitatea de ingrediente active administrate pe zi poate varia. De exemplu, compoziţia care cuprinde un compus cu formula I poate fi administrat o dată pe zi şi compoziţia cuprinzând un precursor al dopaminei şi un inhibitor DDC poate fi administrată de trei ori pe zi.

Inhibitorul DDC şi precursorul dopaminei, cum ar fi levodopa, se administrează, de obicei, într-un raport de la 1:1 până la 1:40, de exemplu, de la 1:4 până la 1:10.

40 Doza zilnică de lazabemidă constituie de obicei de la 100 mg până la 800 mg, de exemplu de la 100 mg până la 200 mg, împărţită în 1 până la 10 doze individuale, de exemplu, 1 până la 2 doze individuale. Doza zilnică de rasagilină constituie de obicei de la 0,1 mg până la 5 mg, de exemplu, de la 0,5 mg până la 2 mg, împărţită în 1 până la 10 doze individuale, de exemplu, 1 până la 2 doze individuale. Doza zilnică de safinamidă constituie de obicei de la 10 mg până la 600 mg, de exemplu, de la 50 mg până la 150 mg, împărţită în 1 până la 10 doze individuale, de exemplu, 1 până la 2 doze individuale. Doza zilnică de selegilină constituie de obicei de la 1 mg până la 20 mg, de exemplu, de la 2 mg până la 10 mg, împărţită în 1 până la 10 doze individuale, de exemplu, 1 până la 2 doze individuale.

50 O persoană calificată în domeniu va aprecia, că exemplele de realizare descrise în această cerere pot fi modificate fără îndepărtarea de la conceptul inventiv. Un specialist în domeniu înţelege, de asemenea, că invenţia nu se limitează la realizările particulare descrise, ci este destinată să acopere, de asemenea, modificări ale exemplurilor de realizare, care sunt în spiritul şi în scopul invenţiei.

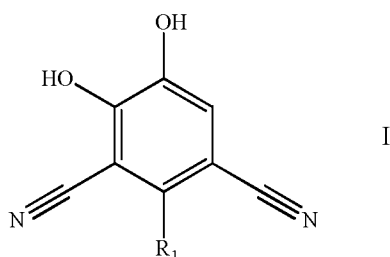
55

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 5446194 A 1995.08.29
2. WO 9827973 A1 1998.07.02
3. WO 0168083 A1 2001.09.20
4. WO 2006051154 A1 2006.05.18
5. US 3974184 A 1976.08.10
6. US 5236952 A 1993.08.17
7. WO 2011109254 A1 2011.09.09
8. Kurkela M. et al. Analytical Biochemistry, no 331, 2004, p. 198

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula I,



in care: R_1 reprezintă (C_1-C_6) alchil, (C_2-C_6) alchenil, (C_2-C_6) alchinil, (C_3-C_7) cicloalchil, (C_4-C_{10}) cicloalchenil, aril, $(R_2)_2C=C-$, halogen, hidroxi, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alchil-S-, (C_4-C_{10}) cicloalcheniloxi, (C_4-C_{10}) cicloalchenil-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heterocicilil, heteroaril, aril (C_1-C_6) alchil, (1-amino-1-carboximetil)- (C_1-C_6) alchil, halo (C_1-C_6) alchil, hidroxi (C_1-C_6) alchil, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil, (C_1-C_6) alchil-S- (C_1-C_6) alchil, $(R_3)_2N$ - (C_1-C_6) alchil, heterocicilil (C_1-C_6) alchil, carboxi (C_2-C_6) alchenil, (C_3-C_7) cicloalchil (C_2-C_6) alchenil, aril (C_2-C_6) alchenil, (C_1-C_6) alcoxi (C_2-C_6) alchenil, heterocicilil (C_2-C_6) alchenil, heteroaril (C_2-C_6) alchenil, carboxi (C_2-C_6) alchinil, (C_3-C_7) cicloalchil (C_2-C_6) alchinil, aril (C_2-C_6) alchinil, (C_1-C_6) alcoxi (C_2-C_6) alchinil, heterocicilil (C_2-C_6) alchinil, heteroaril (C_2-C_6) alchinil, halo (C_1-C_6) alcoxi, hidroxi (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alchil-(C=O)-O-, R_5 -(S=O)-, R_5 -(O=S=O)-, hidroxi (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil, (C_1-C_6) alcoxi-(C=O)- (C_2-C_6) alchenil sau (C_1-C_6) alchil-(C=O)-O- (C_1-C_6) alchil, in care (C_4-C_{10}) cicloalchenil, aril, heterocicilil, heteroaril sau (C_3-C_7) cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R_6 ; R_2 reprezintă, independent la fiecare apariție, carboxi sau aril, în care aril menționat, independent la fiecare apariție, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R_6 ; R_3 reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C_1-C_6) alchil, (C_3-C_7) cicloalchil, aril, (C_3-C_7) cicloalchil (C_1-C_6) alchil, hidroxi (C_1-C_6) alchil sau (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil, in care (C_3-C_7) cicloalchil sau aril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, independent la fiecare apariție, este nesubstituit sau substituit cu 1 substituent reprezentând (C_1-C_6) alchil, halogen, hidroxi, (C_1-C_6) alcoxi sau hidroxi (C_1-C_6) alchil;

R_4 reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent reprezentând (C_1-C_6) alchil, halogen sau (C_1-C_6) alcoxi; R_5 reprezintă (C_1-C_6) alchil, aril, hidroxi sau (C_1-C_6) alcoxi, in care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R_6 ; R_6 reprezintă, independent la fiecare apariție, (C_1-C_6) alchil, (C_2-C_6) alchenil, carboxi, cian, aril, halogen, hidroxi, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) alchil-S-, (C_4-C_{10}) cicloalcheniloxi, (C_4-C_{10}) cicloalchenil-S-, ariloxi, aril-S-, heteroariloxi, heteroaril-S-, $(R_7)_2N-$, heteroaril, carboxi (C_1-C_6) alchil, aril (C_1-C_6) alchil, halo (C_1-C_6) alchil, hidroxi (C_1-C_6) alchil, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil, heterocicilil (C_1-C_6) alchil, (C_1-C_6) alchil-(C=O)-, (C_1-C_6) alcoxi-(C=O)-, heterocicilil-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)-, halo (C_1-C_6) alcoxi, R_8 -(S=O)-, R_8 -(O=S=O)-, (C_1-C_6) alcoxi-(C=O)- (C_1-C_6) alchil, $(R_7)_2N$ -(C=O)- (C_1-C_6) alchil sau (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi-(C=O)-, in care aril, heteroaril sau heterocicilil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este, independent la fiecare apariție, nesubstituit

sau substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil; sau R₆ și R₆ ambii atașați la același atom de carbon din ciclu, împreună cu atomul de carbon din ciclu la care ei sunt atașați, reprezintă grupa -(C=O)-; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil sau carboxi(C₁-C₆)alchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil; R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi sau (R₉)₂N-;

R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil; sau o sare sau un ester farmaceutic acceptabil al acestuia.

2. Compus, conform revendicării 1, în care R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, (C₂-C₆)alchinil, (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, halogen, hidroxi, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (R₃)₂N-(C₁-C₆)alchil, heterocicil(C₁-C₆)alchil, carboxi(C₂-C₆)alchenil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil, aril(C₂-C₆)alchenil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchenil, heteroaril(C₂-C₆)alchenil, aril(C₂-C₆)alchinil, (C₁-C₆)alcoxi(C₂-C₆)alchinil, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)- sau (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₂-C₆)alchenil, în care (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, heterocicil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆; R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil, aril, (C₃-C₇)cicloalchil(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil sau aril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil; R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi; R₅ reprezintă aril, în care aril menționat este substituit cu 1 substituent R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, carboxi, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, ariloxi, heteroaril, carboxi(C₁-C₆)alchil, aril(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicil(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alchil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, heterocicil-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, halo(C₁-C₆)alcoxi, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₁-C₆)alchil, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-, în care aril, heteroaril sau heterocicil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este, independent la fiecare apariție, nesubstituit sau substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil; sau R₆ și R₆ ambii atașați la același atom de carbon din ciclu, împreună cu atomul de carbon din ciclu la care ei sunt atașați reprezintă grupa -(C=O)-; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil sau carboxi(C₁-C₆)alchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este nesubstituit; R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (R₉)₂N-; R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

3. Compus, conform revendicării 2, în care R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, (C₂-C₆)alchinil, (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, halogen, (C₄-C₁₀)cicloalcheniloxi, ariloxi, aril-S-, heteroaril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, (R₃)₂N-(C₁-C₆)alchil, carboxi(C₂-C₆)alchenil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil sau aril(C₂-C₆)alchenil, în care (C₄-C₁₀)cicloalchenil, aril, heterocicil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆; R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil; R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent reprezentand (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, carboxi(C₁-C₆)alchil, aril(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterocicil-(C=O), (R₇)₂N-(C=O)- R₈-(O=S=O)- sau (C₁-C₆)alcoxi-(C=O)-(C₁-C₆)alchil, în care aril sau heterocicil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H, (C₁-C₆)alchil sau (C₃-C₇)cicloalchil, în care (C₃-C₇)cicloalchil menționat este nesubstituit; R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (R₉)₂N-; R₉ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

4. Compus, conform revendicării 3, în care R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, (R₄)₂C=N-, heterocicil, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil, (C₃-C₇)cicloalchil(C₂-C₆)alchenil sau aril(C₂-C₆)alchenil, în care aril, heterocicil, heteroaril sau (C₃-C₇)cicloalchil menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆; R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil; R₄ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau aril, în care aril menționat este, independent

la fiecare apariție, substituit cu 1 substituent reprezentând (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, cian, aril, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alchil-S-, carboxi(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, heterociclic(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)- sau R₈-(O=S=O)-, în care aril sau heterociclicul menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit; R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil; R₈ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil.

5. Compus, conform revendicării 4, în care R₁ reprezintă (C₁-C₆)alchil, (C₂-C₆)alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heterociclic, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil sau aril(C₂-C₆)alchenil, în care aril, heterociclic sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1, 2 sau 3 substituent(ți) R₆; R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, carboxi(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil sau (R₇)₂N-(C=O)-;

R₇ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil.

6. Compus, conform revendicării 5, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil, aril, halogen, ariloxi, aril-S-, (R₃)₂N-, heteroaril, aril(C₁-C₆)alchil sau aril(C₂-C₆)alchenil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₃ reprezintă, independent la fiecare apariție, H sau (C₁-C₆)alchil; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen, (C₁-C₆)alcoxi, carboxi(C₁-C₆)alchil sau halo(C₁-C₆)alchil.

7. Compus, conform revendicării 6, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil, aril, halogen, aril-S-, heteroaril sau aril(C₁-C₆)alchil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi.

8. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil, halogen, aril-S- sau aril(C₁-C₆)alchil, în care aril menționat, ca parte a unei alte grupe, este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi.

9. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil, aril, aril-S-, heteroaril sau aril(C₁-C₆)alchil, în care aril sau heteroaril menționat, înseși sau ca parte a unei alte grupe, este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi.

10. Compus, conform revendicării 9, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil, aril-S- sau aril(C₁-C₆)alchil, în care aril menționat, ca parte a unei alte grupe, este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi.

11. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă (C₂-C₆)alchenil.

12. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă aril, în care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi.

13. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă aril-S-, în care aril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆;

R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi.

14. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă heteroaril, în care heteroaril menționat este nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil, halogen sau (C₁-C₆)alcoxi.

15. Compus, conform revendicării 7, în care R₁ reprezintă aril(C₁-C₆)alchil, în care aril menționat este substituit cu 1 sau 2 substituent(ți) R₆; R₆ reprezintă, independent la fiecare apariție, (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alcoxi.

16. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-brom-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(feniletinil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-iril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-2-il)izoftalonitril, 2-(furan-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3',4',5'-trifluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-il)izoftalonitril, 4'-terț-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(izopropiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(metiltio)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-(etiltio)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropoxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-butil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-2',4',5'-trimetilbifenil-

2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-2',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 2-ciclohexenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxibifenil-2,4',6-tricarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(izopropilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamidă, (E)-4,5-dihidroxi-2-(pent-1-enil)izoftalonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilic, 3,4-dihidroxi-4'-(1-metoxietil)bifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-2'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(2-ciclohexilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (Z)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril, acid 3-(2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)propanoic, 3,4-dihidroxi-3'-(hidroximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(metoximetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-4-carboxamidă, (E)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril, 3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3',4'-diclor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(furan-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(trifluormetil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(tiofen-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-metilfuran-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-metiltiofen-2-il)izoftalonitril, 2-benzil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(benzofuran-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(5-clortiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-stirilizoftalonitril, 4'-etil-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3',5'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(feniltio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliltio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(4-fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-hidroxibenzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibenzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetoxi)benzil)izoftalonitril, 2-(3-fluor-4-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2-fluorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(2,5-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3-fluor-5-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)benzoic, 2-(4-fluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbenzil)izoftalonitril, 2-(5-fluor-2-metoxibenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3,5-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-izopropilbenzil)izoftalonitril, 2-(4-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-1-ilmetil)izoftalonitril, acid 5-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)-2-hidroxibenzoic, 2-(2,4-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-ciclopentenil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid (E)-3-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)acrilic, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-enil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(5'-hexil-2,2'-bitiofen-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(5-hexiltiofen-2-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (Z)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)izoftalonitril, (E)-2-(but-2-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-metilizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-vinilizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)izoftalonitril, 2-(2-etoxitiazol-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-alil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3'-(terț-butoximetil)-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, terț-butil 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxilat, 3,4-dihidroxibifenil-2,3',6-tricarbonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dipropilbifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 2',6'-dician-N-ciclohexil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 2',6'-dician-N,N-dietil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-N-etil-3',4'-dihidroxibifenil-3-carboxamidă, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamidă, 4'-fluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3',4'-difluor-3,4-dihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, 4'-fluor-3,3',4-trihidroxibifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-fenilprop-1-enil)izoftalonitril, 4'-fluor-3,4-dihidroxi-3'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril, acid 5-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tiofen-2-carboxilic, 3,4-dihidroxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-propoxibifenil-2,6-dicarbonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxilic, 4'-clor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(5-feniltiofen-2-il)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-4'-propilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)izoftalonitril, acid 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-2-carboxilic, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)benzoic, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxistiril)izoftalonitril, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetilbifenil-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilstiril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(6-hidroxi-naftalen-2-il)izoftalonitril, 4'-fluor-3,4-dihidroxi-3'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)izoftalonitril, 2-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-

dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic, (E)-2-(3-ciclopentilprop-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-izobutil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazol-1-il) acetic, 4,5-dihidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxiprop-1-inil)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)izoftalonitril, (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 3,4-dihidroxi-3',4'-dimetoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-izopropilbifenil-2,6-dicarbonitril, 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(hidroximetil)benzil)izoftalonitril, 2-(2,6-difluor-3-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)fenil)tio)izoftalonitril, 2-(2,4-dimetilfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, metil 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)fenil)propanoat, 4,5-dihidroxi-2-(p-toliloxi)izoftalonitril, (E)-2-(2,4-difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(3-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metilpent-1-enil)izoftalonitril, (E)-2-(3,5-difluorstiril)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetic, 2-(4-clorbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-metilbifenil-2,6-dicarbonitril, acid 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)propanoic, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)stiril)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitril, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)benzoic, 2-(4-etilfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clorfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(o-tolil)tio)izoftalonitril, metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)benzoat, 2-(2-clorfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, metil 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)benzoat, acid 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)fenil)acetic, acid 2-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)benzoic, acid 3-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)fenil)propanoic, 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifenil)tio)izoftalonitril, metil 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)acetat, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxifenil)tio)izoftalonitril, metil 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoat, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-4-il)tio)izoftalonitril, acid 3-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenil)tio)benzoic, 2-(4-cianfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)tio)izoftalonitril, 2-(4-(2,6-dician-3,4-dihidroxibenzil)fenil)-N,N-dietilacetamidă, 2-(4-etilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-acetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)izoftalonitril, acid 2-(2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-il)acetic, 2-(2,4-dimetilfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clorfenoxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(trifluormetil)fenoxi)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(1H-inden-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(morfolinmetil)izoftalonitril, hidroclorură de 2-((dietilamino)metil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, hidroclorură de 4,5-dihidroxi-2-(((2-hidroxietil)amino)metil)izoftalonitril (1:1), 4,5-dihidroxi-2-(3-hidroxipropil)izoftalonitril, 2-amino-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(pirolidin-1-il)izoftalonitril, 2-(2,6-dimetilmorfolin)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-morfolinizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(izopropilamino)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(3-metoxipropilamino)izoftalonitril, 2,4,5-trihidroxiizoftalonitril, 2-etil-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 3,4-dihidroxi-4'-metoxibifenil-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihidroxi-3'-(morfolin-4-carbonil)bifenil-2,6-dicarbonitril, N-butil-2',6'-dician-3',4'-dihidroxibifenil-4-carboxamidă, 2-(3,3-dimetilbutil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-il)izoftalonitril, 2-(hexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(ciclohexilamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxietilamino)izoftalonitril, 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(pentan-3-ilamino)izoftalonitril, (E)-2-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, (E)-4,5-dihidroxi-2-(4-metoxibenzilidenamino)izoftalonitril, (E)-2-(4-fluorbenzilidenamino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-tosilizoftalonitril, acid 4-(2,6-dician-3,4-dihidroxifenoxi)benzoic, 2-(benzo[d]tiazol-2-il)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-fluorfenil)tio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(bifenil-4-ilmetil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(4-clor-2-metilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, enantiomerul A al 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului, enantiomerul B al 4,5-dihidroxi-2-(p-tolilsulfonil)izoftalonitrilului, 2-((ciclohexilmetil)amino)-4,5-dihidroxiizoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-fenoxifenil)tio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(piridin-3-il)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)benzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(4-metil-2-(trifluormetil)benzil)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)tio)izoftalonitril, 4,5-dihidroxi-2-(metil(p-tolil)amino)izoftalonitril sau 4,5-dihidroxi-2-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)izoftalonitril.

17. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă (E)-2-(3,3-dimetilbut-1-enil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril.

18. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă (E)-4,5-dihidroxi-2-(prop-1-enil)izoftalonitril.
19. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(4-metilbenzil)izoftalonitril.
20. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(2-metoxibenzil)izoftalonitril.
21. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-(3,5-dimetilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril.
22. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-(4-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril.
23. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(2-metilprop-1-enil)izoftalonitril.
24. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-vinilizoftalonitril.
25. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(prop-1-en-2-il)izoftalonitril.
26. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-alil-4,5-dihidroxiizoftalonitril.
27. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-(4-etilfeniltio)-4,5-dihidroxiizoftalonitril.
28. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(o-toliltio)izoftalonitril.
29. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 4,5-dihidroxi-2-(4-metoxifeniltio)izoftalonitril.
30. Compus, conform revendicării 1, în care compusul reprezintă 2-(2-etilbenzil)-4,5-dihidroxiizoftalonitril.
31. Compus, conform oricărei din revendicările 1-30, pentru utilizare în tratamentul bolii sau unei stări, în care este indicat să fie folosit un agent inhibitor al COMT.
32. Compusul, conform revendicării 31, în care boala este boala Parkinson.
33. Metodă de tratament a unei boli sau a unei stări, în care este indicat să fie folosit un agent inhibitor al COMT, care prevede administrarea la un mamifer, care necesită un asemenea tratament, a unei cantități eficiente de, cel puțin, un compus, conform oricărei din revendicările 1-30.
34. Metodă, conform revendicării 33, în care boala este boala Parkinson.
35. Compoziție farmaceutică care conține ca ingredient activ cel puțin un compus, conform oricărei din revendicările 1-30, și purtător, diluant, excipient farmaceutic acceptabil sau un amestec de aceștia.
36. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 35, care conține cel puțin un alt ingredient activ.
37. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 36, care conține levodopă și carbidopă.