



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128980** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

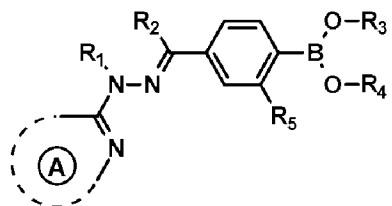
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 01719 (22) Дата подання заявки: 02.10.2019 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 19.12.2024 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18306294.2 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 02.10.2018 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP (41) Публікація відомостей про заявку: 18.08.2021, Бюл.№ 33 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 18.12.2024, Бюл.№ 51 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2019/076681, 02.10.2019	(72) Винахідник(и): Барт Мартін (FR), Контал Сільві (FR), Жюньєн Жан-Луї (FR), Массардієр Крістіна (FR), Монталбетті Крістіан (FR), Суд Анна (FR) (73) Володілець (володільці): ІНВЕНТІВА, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France (FR) (74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/097237 A1, 02.07.2015 WO 2017/053706 A1, 30.03.2017 WO 2017/064277 A1, 20.04.2017 CN 109912609 A, 21.06.2019 SOUVIK SARKAR ET AL, "ABSTRACT", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, (20160701), vol. 60, no. 7, doi:10.1128/AAC.01575-15, ISSN 0066- 4804, pages 4217 - 4228 KHAN KHALID MOHAMMED ET AL, "Synthesis of phenyl thiazole hydrazones and their activity against glycation of proteins", MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKBEAUSER, BOSTON, US, vol. 24, no. 7, doi:10.1007/S00044-015-1349-1, ISSN 1054- 2523, (20150315), pages 3077 - 3085
--	--

(54) ІНГІБІТОРИ ВЗАЄМОДІЇ YAP/TAZ-TEAD ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ РАКУ**(57) Реферат:****UA 128980 C2**

Винахід стосується сполук формули (I):



де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і формула (A) мають значення, визначене в описі.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Представлений винахід стосується нових сполук-інгібіторів взаємодії YAP / TAZ-TEAD і до їх застосування в терапії, зокрема при лікуванні раку, такого як злоякісна мезотеліома, недрібноклітинний рак легені, увеальна меланома, рак нирки.

Сигнальний шлях Hippo регулює проліферацію клітин, загибель клітин і диференціювання клітин в багатоклітинних організмах, забезпечуючи нормальний розвиток тканин (Tumaneng K et al., *Curr. Biol.*, 2013, 22, R368-379; Yu Fx. et al., *Genes Dev.* 2013, 27, 355-371, Moon S et al. *Cell Mol Life Science*, 2018, 13, 2303-2319). За останні роки в різних генетичних і біохімічних дослідженнях у дрозофіли та ссавців виявили висококонсервативний основний сигнальний модуль Hippo (Huang et al., *Cell*, 2005, 122, 421-434; Zeng et al., *Cancer Cell*, 2008, 13, 188-192; Badouel et al., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2009 21, 837-843).

Фактично основний сигнальний модуль Hippo складається з членів родини Ste20-подібної кінази, (MST1 / 2) та великого супресора пухлини 1/2 (LATS1 / 2), разом з MOB активатором 1A (MOB1A) та MOB1B, і AGC кінази (протеїнкінази A (PKA) / PKG / PKC-подібний) (Hong W et al., *Cell. Dev. Biol.*, 2012 23, 785-793).

AGC-кінази Lats1 і 2 (гомологічні Warts у дрозофіли) активуються при зв'язуванні з Mob1 (Mps один-зв'язуючої кінази активатор-подібний 1A і 1B) (Mats у дрозофіли), а також при фосфорилуванні протеїнкіназ родини STE20, MST1 і 2 (Hippo у дрозофіли).

Результатом сигналізації Hippo є інгібування співактиваторів транскрипції YAP (Yes-асоційований білок; Yorkie у дрозофіли) / TAZ (співактиватор транскрипції з PDZ-зв'язуючим мотивом) при фосфорилуванні комплексу Lats / Mob у мух і ссавців (Hong W et al., *Cell. Dev. Biol.*, 2012 23, 785-793; Zhao et al., *Cancer Res.*, 2009 69, 1089-98; Lei et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2008, 28, 2426-2436).

Функціонально, при активації шляху Hippo, YAP і TAZ ізольовані в цитоплазмі та піддаються розщепленню. У протилежній ситуації, коли шлях Hippo деактивовано, YAP і TAZ транслоціюються в ядро і викликають транскрипцію в прямому напрямку генів шляхом утворення комплексів з факторами транскрипції, такими як фактори посилення транскрипції (TEF; також звані TEAD) тощо. Можливо, чинники TEAD є ключовими медіаторами зростання та туморогенного потенціалу YAP / TAZ (Zhao et al., *Genes Dev.*, 2008, 22, 1962-1971; Harvey et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2013, 13, 246-257; Lin K et al., *Trends Biochem Science* 2017, 42, 862-872; Pobbati A, *Cancer Biol therapy*, 2013, 390-398) в результаті індукції експресії таких генів-мішеней, як CTGF, Cyr61, FGF1 (Wang L et al., *Tumor Biol.*, 2014 року, 14, 463-468).

Гіперактивація YAP і TAZ внаслідок дерегуляції шляху Hippo широко поширена при раку, та, дійсно, рівні та ядерна локалізація YAP / TAZ підвищені в багатьох пухлинах, таких як злоякісні пухлини легені, щитовидної залози, шкіри, яєчника, товстої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки та молочної залози (Harvey et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2013, 13, 246-257; Avruch et al., *Cell Cycle* 2012, 1090-1096; De Christofaro T, *Eur. J. Cancer*, 2011, 926-933; Zhou et al., *Oncogene*, 2011, 30, 2181-2186; Wang et al., *Cancer Sci.*, 2010 101, 1279-85; Chad et al., *Cancer Res.*, 2010 70, 8517-25; Steinhardt et al., *Hum. Pathol.*, 2008, 39, 1582-9, Zhao et al. *Genes Dev.*, 2007, 21: 2747-2761; Dong et al. *Cell*, 2007, 130 1120-1133; Holden J, *Cancers*, 2018, 10, найближчим часом).

Хоча сигналізація Hippo очевидно змінена при раку у людини, досі описано лише декілька мутацій зародкової лінії та соматичних мутацій компонентів сигнального шляху Hippo, особливо це стосується основних генів шляху Hippo. Тільки нейрофібрин 2 (NF2 або merlin у *Drosophila*), центральний компонент в зворотному напрямку Hippo, був пов'язаний зі спадковим раковим синдромом і класифікований як ген-супресор пухлини. Повідомляли про сотні соматично придбаних мутацій в NF2, переважно при менінгіомах, мезотеліомах і пухлинах оболонки периферичних нервів, але також і при інших формах раку (Harvey et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2013, 13, 246-257; Bianchi et al., *Nat. Genet.*, 1994, 6, 185-192; Rutledge et al., *Nat. Genet.*, 1994, 6, 180-184).

Злоякісна мезотеліома плеври (ЗМП) являє собою агресивну злоякісну пухлину людини, пов'язану в основному з впливом азбесту (Carbone et al., *Clin. Cancer Res.*, 2012 18, 598-604). Приблизно 3 з 4 мезотеліом являють собою мезотеліоми плеври. ЗМП являє собою рідкісне захворювання з 15-річною накопиченою періодичністю за 1994-2008 роки в 56 країнах з 174 300 зареєстрованими випадками ЗМП (Park et al., *Environ. Health Perspect.*, 2011, 119, 514-518). Втім, реальна захворюваність ЗМП невідома, оскільки є країни, стосовно яких не наводиться статистика смертності від ЗМП, включаючи виробників азбесту. Незважаючи на лікування хіміотерапією, променевою терапією або хірургічне втручання, прогноз є поганим; медіанний період виживання пацієнтів після встановлення діагнозу складає всього 7-12 місяців (Bianchi et al. *Natl. Acad. Sci., USA*, 1995, 92, 10854-10858; Sekido et al., *Cancer Res.*, 1995, 55, 1227; Deguen

et al., Int. J. Cancer, 1998, 77, 554-560).

Злоякісна мезотеліома плеври демонструє часту інактивацію гена-супресора пухлини NF2, і дійсно, аналіз даних з каталогу соматичних мутацій при онкологічних захворюваннях показує, що генами, які в основному містять мутації при ЗМП, є активатор циклін-залежної кінзи (CDKN2A), нейрофіброматоз 2 типу та BRCA-асоційований білок 1 (BAP1) (Forbe et al., Nucleic Acids Res., 2011, 39, D945-950).

Нещодавно, крім мутації NF2, були ідентифіковані генетичні зміни компонентів сигнального шляху Hippo, які включають інактивуючі мутації Lats1 / 2 і ампліфікацію YAP. У поєднанні з мутацією NF2, ЗМП демонструє часту інактивацію шляху Merlin-Hippo, яка призводить до активації YAP, більш ніж в 70 % випадків ЗМП (Bott et al., Nat. Genet., 2011, 43, 668-672; Murakami et al., Cancer Res., 2011, 71, 873-883; Yokoyama et al., Carcinogenesis, 2008, 29, 2139-2146; Sekido et al., Pathol. Int., 2011, 61, 331-344; Woodward et al., Transl. Lung Res., 2017, 6, 335-342; Sekido et al., Cancers, 2018, найближчим часом).

Інгібування активності ефекторів шляху Hippo, YAP і TAZ, ймовірно, являє собою цінний підхід для лікування деяких форм раку, оскільки дерегуляція шляху Hippo часто спостерігається при багатьох онкологічних захворюваннях, що призводить до ядерної транслокації YAP / TAZ.

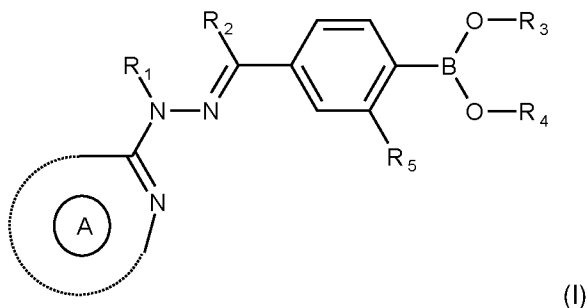
Таким чином, порушення в прямому напрямку взаємодії YAP / TAZ-TEAD в шляху Hippo, як припускають, усуває онкогенні властивості YAP / TAZ. Сполуку, відповідно до винаходу, створені з метою блокування даної взаємодії при зв'язуванні з TEAD і можуть в подальшому послужити основою для розробки лікарських засобів для лікування раку, особливо для лікування злоякісної мезотеліоми.

У публікаціях WO 2004/087153 та WO 2013/123071 розкриті сотні малих молекул, які можна загалом застосовувати для лікування раку. Розкриті дві похідні гідробензотіазолу, що відрізняються від розкритої в даній заявці, однак не повідомляється про інгібуючу активність щодо взаємодії YAP / TAZ-TEAD, не кажучи вже про специфічну протипухлинну активність.

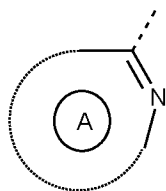
Винахід відноситься до нових сполук, ідентифікованих як інгібітори взаємодії YAP / TAZ-TEAD, і, зокрема, до нових гідробензотіазольних похідних, інгібуючих взаємодію YAP / TAZ-TEAD.

Короткий опис винаходу

Представлений винахід відноситься до сполуки формули (I):



в якій:



являє собою заміщений або незаміщений N-вмісний моноциклічний, біциклічний або трициклічний гетероарил;

R₁ являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆, або арил, необов'язково заміщений однією або більше групами R₆;

R₂ являє собою H або алкіл; або

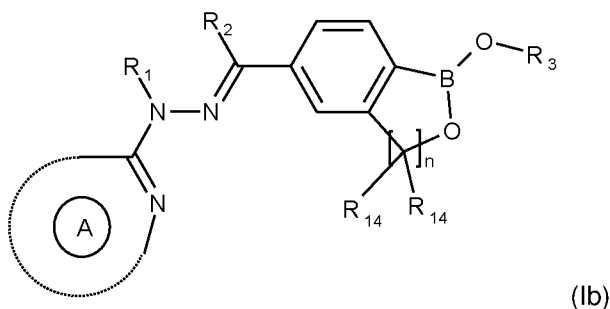
R₁ і R₂ пов'язані з утворенням 5-або 6-членного гетероциклу;

R₃ і R₄ незалежно являють собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆; або

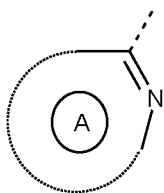
R₃ і R₄ пов'язані з утворенням 5-8-членного гетероциклу;

R₅ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, алкокси, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆; або

R_4 і R_5 пов'язані з утворенням 5-7-членного гетероциклу;
 R_6 являє собою гідрокси, алкокси, $-NR_{15}R_{16}$, $-CO-Y-R_{17}$, $-CN$, $-CF_3$, арил;
 R_{15} і R_{16} незалежно являють собою H, алкіл, $-CO$ -алкіл або разом з атомом азоту утворюють 3-6-членну циклічну групу;
 Y являє собою $-O$ -або $-NR_{18}-$;
 R_{17} являє собою H або алкіл;
 R_{18} являє собою H, алкіл або гідроксialкіл;
 або її фармацевтично прийнятних солей.
 Винахід також відноситься до сполуки формули (Ib):



в якій:
 R_3 являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R_6 ;
 Кожен R_{14} незалежно являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R_6 , арил, $-NR_{15}R_{16}$ або $-CO-Y-R_{17}$; і
 n дорівнює 1, 2 або 3;
 або її фармацевтично прийнятних солей;



де R_1 , R_2 , R_{15} , R_{16} і R_{17} мають значення, визначене вище та нижче.
 Винахід також відноситься до Сполуки формули (I) або (Ib) для застосування як лікарського засобу, зокрема для застосування при лікуванні за показаннями раку, де YAP локалізований в ядрі пухлинних клітин, таких як рак легені, щитовидної залози, яєчника, товстої та прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки, молочної залози і шкіри, більш конкретно при лікуванні злоякісної мезотеліоми.
 Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) або (Ib) та фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

Короткий опис фігури

На Фігурі 1 представлена антипроліферативна активність репрезентативних сполук відповідно до винаходу як інгібіторів взаємодії YAP / TAZ-TEAD в клітинах мезотеліоми NCI-H2052 (✕) та Met5A (■)

Детальний опис винаходу

Сполуки формули (I), описані в даному документі, та їх фармацевтично прийнятні солі є типовими представниками даного нового класу сполук, інгібіторів взаємодії YAP / TAZ-TEAD.

Відповідно до представленого винаходу термін "алкіл" з префіксом "алк" означає лінійну або розгалужену, C_1 - C_6 алкільну або алкіленову групу, зокрема C_1 - C_4 алкільну або алкіленову групу, більш конкретно C_1 , C_2 , C_3 або C_4 алкільну або алкіленову групу, включаючи метильні або метиленові, етильні або етиленові, пропильні або пропіленові, ізопропильні або ізопропіленові, бутильну або бутиленову, ізобутильні або ізобутиленові та третбутильні або третбутилові групи. У конкретних варіантах здійснення алкільні групи вибрані з метилу або метилену, етилу або етилену, пропілу або пропілену.

Відповідно до представленого винаходу термін "циклоалкіл" означає 3-6-членний вуглеводневий цикл, який може мати місток, зокрема циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Відповідно до представленого винаходу "галогенова" група вибрана з F, Cl, Br або I, зокрема F або Cl.

Відповідно до представленого винаходу "арил" означає ароматичний (гетеро)цикл, що включає 1 або 2 кільця, включаючи феніл, нафтил, піразоліл, піридил, індоліл, ізоіндоліл, тієніл, тіазоліл, бензimidазоліл, бензотриазоліл і їх похідні. Арильні групи необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкильної, алкокси і галогенової груп.

В одному варіанті здійснення, коли R_3 являє собою H, а R_4 і R_5 зв'язані з утворенням 5-членного гетероциклу, то тоді R^1 не є H.

В одному варіанті здійснення R_1 являє собою алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R_6 , або арил, необов'язково заміщений однією або декількома групами R_6 . R_1 переважно являє собою алкіл, зокрема вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, вторбутилу, який необов'язково заміщений алкокси (R_6 являє собою алкокси), зокрема метокси.

R_2 переважно являє собою H.

Коли R_1 і R_2 зв'язані з утворенням 5-або 6-членного гетероциклу, вони, зокрема, представляють собою групу, вибрану з $-C(R_{19})_2-C(R_{20})_2-$, $-C(R_{19})_2-C(R_{20})_2-C(R_{21})_2-$ та $-C(R_{19})_2-C(R_{20})_2-O-$, де кожен R_{19} , R_{20} і R_{21} незалежно являє собою H або алкіл. "Незалежно" означає, що R_{19} , R_{20} та R_{21} відповідно можуть бути однаковими або різними. В одному варіанті здійснення всі R_{19} , R_{20} та R_{21} є однаковими. В іншому варіанті здійснення щонайменше один з R_{19} , R_{20} та R_{21} відрізняється від іншого R_{19} , R_{20} або R_{21} . У конкретному варіанті щонайменше один R_{19} являє собою H, і щонайменше один R_{20} являє собою алкіл. В іншому варіанті здійснення щонайменше один R_{19} являє собою H, і щонайменше один R_{20} являє собою H, і один з інших R_{19} або R_{20} являє собою алкіл, зокрема, один R_{19} являє собою алкіл, і обидва R_{20} являють собою H. В іншому варіанті здійснення щонайменше один R_{19} являє собою H, і щонайменше один R_{20} являє собою алкіл, і один з інших R_{19} або R_{20} являє собою алкіл, зокрема обидва R_{19} являють собою H, і обидва R_{20} являють собою алкіл. У переважних варіантах здійснення обидва R_{21} являють собою H.

В одному варіанті здійснення R_3 та R_4 незалежно являють собою H або алкіл. В іншому варіанті здійснення обидва R_3 та R_4 являють собою H або алкіл, зокрема однаковий алкіл. Алкильною групою для R_3 та R_4 переважно є метил або етил, більш переважно метил.

В іншому варіанті здійснення R_3 і R_4 зв'язані один з одним з утворенням 5-8-членного гетероциклу. Такий гетероцикл являє собою, зокрема, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл, 5,5-диметил-1,3,2-діоксаборінан-2-іл або 1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон.

В одному варіанті здійснення R_5 вибраний з H, алкокси, зокрема метокси або етокси, необов'язково заміщеного одним метокси або етокси, такого як метоксієтокси, та-F або Cl, переважно Cl.

В одному варіанті здійснення R_4 і R_5 пов'язані з утворенням 5-7-членного гетероциклу, необов'язково заміщеного однією або більше групами, вибраними з алкілу і алкокси.

В одному варіанті здійснення R_3 являє собою H, R_4 та R_5 , зв'язані з утворенням 5-членного гетероциклу, та R_1 являє собою алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R_6 , або арил, необов'язково заміщений однією або більше групами R_6 .

В одному варіанті здійснення R_6 являє собою гідрокси, алкокси, $-NR_{15}R_{16}$, $-CO-Y-R_{17}$, $-CN$, $-CF_3$ або арил.

R_{15} і R_{16} незалежно являють собою H, алкіл, $-CO$ -алкіл або разом з атомом азоту утворюють 3-6-членну циклічну групу.

В одному варіанті здійснення Y являє собою $-O$ -або $-NR_{18}-$.

В одному варіанті здійснення R_{17} являє собою H або алкіл.

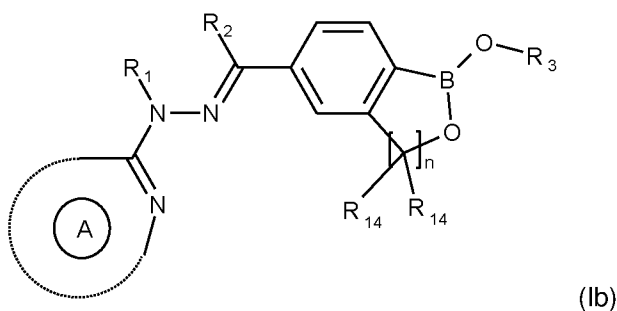
В одному варіанті здійснення R_{18} являє собою H, алкіл або гідроксіалкіл, або R_{17} і R_{18} пов'язані один з одним з утворенням 4-7-членної циклічної групи.

Коли R_{15} і R_{16} разом з атомом азоту утворюють 3-6-членну циклічну групу, включаючи 3-, 4-, 5-або 6-членні цикли, зазначена група переважно вибрана з азиридинілу, азетидинілу, діазетидинілу, піролідинілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, імідазолілу, піразолідинілу, піразолілу, піперидинілу, піперазинілу, піразинілу, триазинілу, морфолінілу, оксазінілу, тіоморфолінілу, тіазинілу. Переважною циклічною групою є морфолініл. 3-6-членна циклічна група може бути заміщена однією або декількома групами, вибраними з алкілу та галогену.

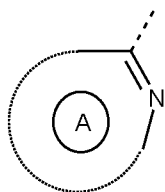
Таке ж визначення застосовується, коли R_{17} та R_{18} пов'язані з утворенням 4-7-членної циклічної групи, в тому випадку, якщо X являє собою $-NR_{18}-$. Переважно, циклічна група вибрана з азетидину, піролідину, піперидину, морфоліну, азепану та оксазепану.

У переважних варіантах здійснення R_6 являє собою алкокси, зокрема метокси або етокси.

У конкретних варіантах здійснення R_3 являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R_6 , та R_4 і R_5 пов'язані з утворенням 5-7-членного гетероциклу. Зазначені сполуки, відповідно до винаходу, зокрема, є сполуками формули (Ib):



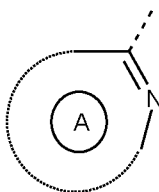
- де:
кожен R_{14} незалежно являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома
5 групами R_6 , арил, $-NR_{15}R_{16}$ або $-CO-Y-R_{17}$;
 n дорівнює 1, 2 або 3; i



, R_1 , R_2 , R_3 , R_{15} , R_{16} та R_{17} мають значення, визначене вище та нижче;
і їх фармацевтично прийнятними солями.

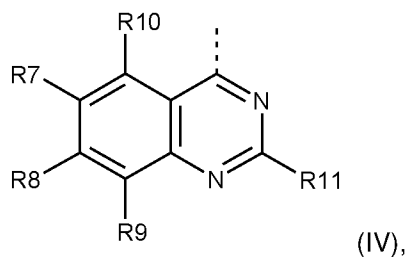
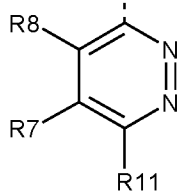
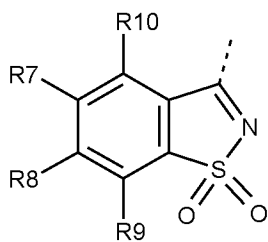
- У деяких варіантах здійснення R_3 і всі R_{14} являють собою H. В іншому варіанті здійснення R_3
10 являє собою H, один R_{14} являє собою алкіл, зокрема метил, а інші R_{14} являють собою H.

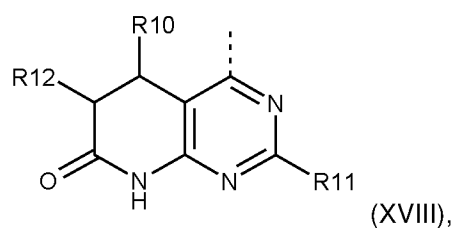
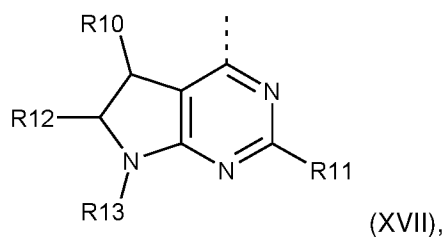
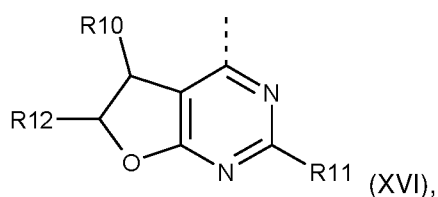
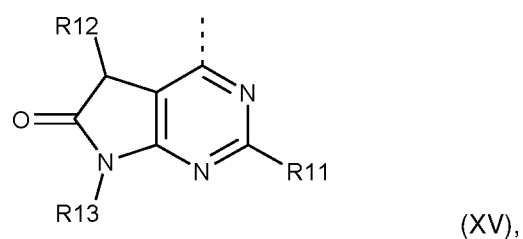
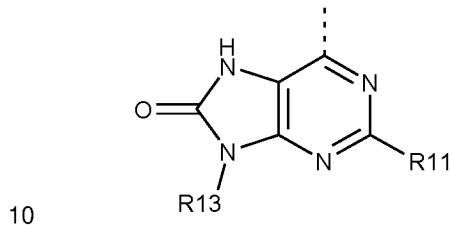
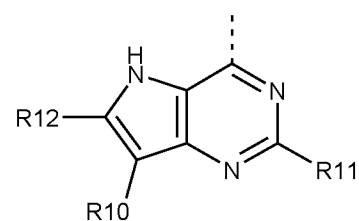
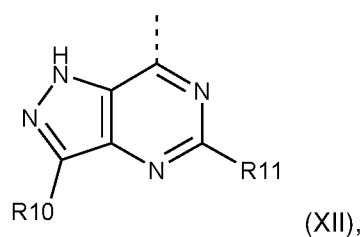
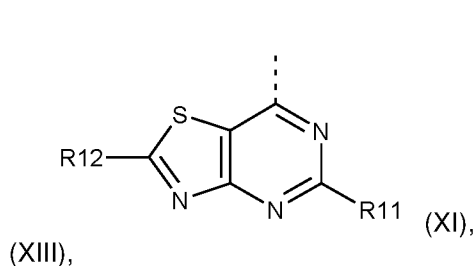
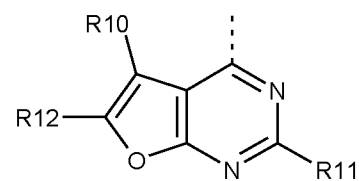
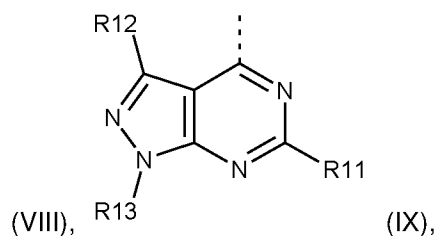
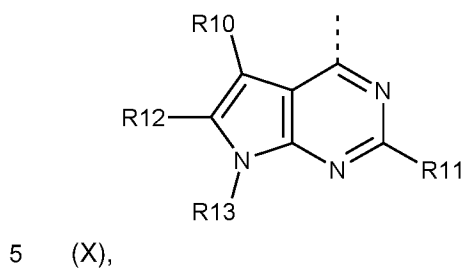
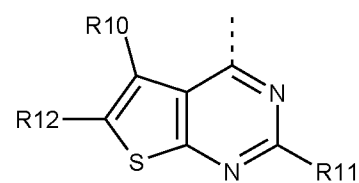
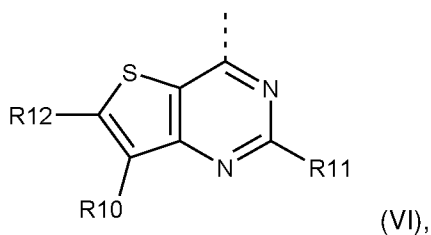
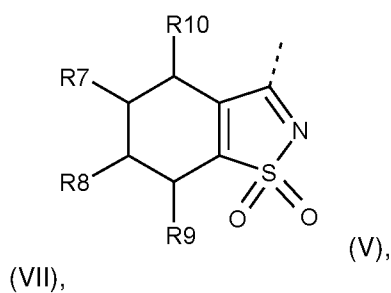
У конкретному варіанті n дорівнює 1, і обидва R_{14} являють собою H, або один R_{14} являє собою H, а інший представляє собою метил.



- В одному варіанті здійснення являє собою N-вмісний моноциклічний або
біциклічний гетероарил. Зазначені гетероаріли відомі, такі як похідні сахарину, включаючи
15 тетрагідросахарин, похідні піридазину, похідні хіназоліну, похідні тієно-піримідину, похідні
піроло-піримідину, похідні піроло-піримідину, похідні дигідропірило-піримідину, похідні
піразоло-піримідину, похідні фурано-піримідину, похідні дигідрофурано-піримідину, похідні
тіазолу-піримідину, похідні пурінону, похідні дигідропіридо-піримідину, похідні
20 тетрагідробензотієно-піримідину. В одному аспекті даного варіанту здійснення N-вмісний
моноциклічний або біциклічний гетероарил, вибраний з похідних сахарину, включаючи
тетрагідросахарин, похідних піридазину, похідних хіназоліну, похідних тієно-піримідину, похідних
піроло-піримідину, похідних піразоло-піримідину та похідних фурано-піримідину.

- Більш конкретно N-вмісний моноциклічний або біциклічний гетероарил вибраний з груп
25 формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) та
(XVIII).





де:
кожний R₇, R₈, R₉ і R₁₀ незалежно являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, перфторалкіл, алкокси, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, або ціано.

R₁₀ може також являти собою циклоалкіл, арил, -NR₁₅R₁₆, де R₁₅ і R₁₆ є такими, як визначається вище, або -CO-Y-R₂₂, де Y є таким, як визначається вище, а R₂₂ являє собою H,

алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або алкоксигрупою, або $-NR_{15}R_{16}$, де R_{15} і R_{16} є такими, як визначається вище.

R_{10} також може бути зв'язаний з R_{12} з утворенням 6-членного карбоциклу.

Кожний R_{11} , R_{12} та R_{13} незалежно являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R_6 , перфторалкіл.

R_{12} також може являти собою алкілтію або групу $-NR_{15}R_{16}$, де R_{15} і R_{16} є такими, як визначається вище.

R_{13} може також являти собою циклоалкіл, який необов'язково заміщений гідрокси або алкоксиалкілом.

R_7 , зокрема, представляє собою H, алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, необов'язково заміщений одним R_6 , де R_6 , зокрема, вибраний з гідроксилу, алкокси (наприклад, метокси, етокси) та галогену, зокрема F.

R_8 , зокрема, представляє собою H, алкіл, такий як метил або етил, галоген, зокрема F, або ціано.

Кожний R_9 і R_{10} , зокрема, незалежно являє собою H, алкіл, такий як метил або етил, або алкокси, такий як метокси або етокси.

В одному варіанті здійснення R_{10} являє собою $-CO-Y-R_{22}$ або $-NR_{15}R_{16}$, де Y, R_{15} , R_{16} , R_{22} є такими, як визначається вище. Зокрема, Y являє собою $-NR_{18}-$, де R_{18} є таким, як визначається вище.

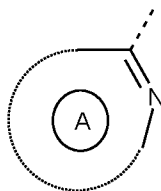
Кожний R_{11} і R_{12} , зокрема, незалежно являє собою H, алкіл, такий як метил або етил, або перфторалкіл, такий як трифторметил. Зокрема, обидва R_{11} і R_{12} являють собою H.

Зокрема, R_{13} являє собою H або алкіл, такий як метил або етил.

В одному варіанті здійснення, в групах формули (II) та (V), R_8 являє собою H, коли один з R_7 або R_9 не є H.

В одному варіанті здійснення R_8 , R_9 та R_{10} являють собою H, а R_7 , зокрема, представляє собою H, алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, необов'язково заміщений одним R_6 , де R_6 , зокрема, вибраний з гідроксилу, алкокси (наприклад, метокси, етокси) та галогену, зокрема F. В іншому варіанті здійснення R_8 та R_{10} являють собою H, а R_7 і R_9 не є H, як визначено вище.

В одному варіанті здійснення N-вмісний моноциклічний або біциклічний гетероарил являють собою групу формули (II) або групу формули (VI).



В одному варіанті здійснення , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 та R_5 мають значення, яке визначене в пріоритетній заявці EP18306294.2.

У конкретному варіанті здійснення сполуки формули (I), в яких R_4 та R_5 не пов'язані один з одним, вибрані з наступного:

- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота;

- [4-[(E)-[ізобутил-(5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота;

40 - [4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота;

- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)етил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота;

45 - [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-(2-метоксіетил)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота;

- 2-хлор-4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]феніл боронова кислота;

- 4-[(E)-[ізобутил-(5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;

50 - 4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]феніл R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 ;

- 4-[(E)-[ізобутил-[5-(2-метоксиетокси)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;

- 4-[(E)-[(6-ціано-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;

- 4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-(2-метоксіетокси)феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[[5-(3-гідроксипропокс)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 5 - 4-[(E)-[ізобутил-(8-метоксіхіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-етокси-феніл боронова кислота;
- 2-хлор-4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]феніл боронова кислота;
- 10 - 4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-втор-бутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[(6,8-діметоксіхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 15 - 4-[(E)-[(7-фторхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[ізобутил-(6-метоксіхіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[ізобутил(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 20 - 4-[(E)-[етил(8-метоксіхіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 2-метокси-4-[(E)-[(8-метоксіхіназолін-4-іл)метил-гідразоно]метил]феніл боронова кислота;
- 4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[2-(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 25 - 2-метокси-4-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]феніл боронова кислота;
- 4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-6-іл]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 30 - 4-[4-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазин-2-іл]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 2-метокси-4-[(E)-[метил(5-метилпіридазин-3-іл)гідразоно]метил]феніл боронова кислота;
- 2-[4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл]-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон;
- 35 - 4-[(E)-[етил(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[етил(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[етил(тіазол[4,5-d]піримідин-7-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 40 - 4-[(E)-[етил(фуоро[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[етил (7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[ізобутил-(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота
- 45 - 4-[(E)-[ізобутил-(2-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- 4-[(E)-[ізобутил-(6-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл боронова кислота;
- [2-метокси-4-[(E)-[2-метоксіетил(тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл боронова кислота;
- 50 - [2-метокси-4-[(E)-[метил(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил] феніл боронова кислота;
- [2-метокси-4-(3-метил-2-тієно [3,2-d] піримідин-4-іл-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл) феніл] боронова кислота;
- 55 - [2-метокси-4-[3-метил-2-(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота;
- [4-[4-(7-фторхіназолін-4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазин-2-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота
- 60 та їх фармацевтично прийнятних солей.
- В іншому конкретному варіанті здійснення сполуки формули (Ib) вибрані з наступного:

- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-(2-метоксіетил)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 5 - N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-(3-метоксіпропіл)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 10 -5-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 15 - N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-8-метокси-хіназолін-4-амін;
- 20 - N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-8-метокси-N-метил-хіназолін-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-хіназолін-4-амін;
- 25 - N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N, 5-диметил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-5-метокси-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 30 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] тієно [3,2-d] піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
- 35 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]тієно[2,3-d] піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1-метил-піразоло [3,4-d] піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін;
- 40 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] фуро [2,3-d] піримідин-4-амін
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
- 45 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборол-6-іл)етиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборол-7-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін
- 50 - N-[(E)-(1-гідрокси-7-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 55 - N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-амін;
- 3-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид;
- 60

- 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназолін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-5-метокси-N-метил-піридазин-3-амін;
- 5 - N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d] піримідин-7-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N, 1-диметил-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N, 7-диметил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- 10 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1Н-піразоло [4,3-d] піримідин-7-амін;
- N7-етил-N7-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N2, N2-диметил-тіазол[4,5-d] піримідин-2,7-діамін;
- 15 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-3-метил-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-морфоліно-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
- 20 - гідрохлорид N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
- 25 - N, 7-діетил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]піроло[2,3-d] піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
- 30 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2,7-диметил-тієно[3,2-d]піримідин-4 амін;
- N-етил-7-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-хіназолін-4-амін;
- 35 - N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6,7,8,9-тетрагідробензотіофено[3,2-d]піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d]піримідин-7-амін;
- 40 - N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-ізобутил-7-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4 амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-(2-метоксіетил)-7-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- 45 - N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-(2-метоксіетил)-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін, гідрохлорид;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-(3-метоксіпропіл)-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
- 2-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл)аміно] етанол;
- 50 - 6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]метил-аміно]-9-метил-7Н-пурин-8-он;
- 4-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]метиламіно]-7-метил-5Н-піроло [2,3-d]піримідин-6-он;
- 55 - Приклад 100: 4-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]метил-аміно]-6,8-дигідро-5Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-5,6-дигідрофуоро[2,3-d] піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метилен-аміно]-N-метил-7-феніл-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- 60

- 7-циклопропіл-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-морфоліно-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- 5 - 7-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
- 9-циклобутил-6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]метил-аміно]-7Н-пурин-8-он;
- 10 - 6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] метил-аміно]-9-[3-(метоксиметил)циклобутил]-7Н-пурин-8-он;
- гідрохлорид 6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]метил-аміно]-9-(3-гідроксициклобутил)-7Н-пурин-8-он;
- 15 - 9-(3-біцикло[1.1.1]пентаніл)-6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]метил-аміно]-7Н-пурин-8-он;
- 7-циклобутил-4-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]метил-аміно]-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-он;
- 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-пропів-тієно[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 20 - 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N,N-диметил-тієно[3,2-d] піримідин-7-карбоксамід;
- N, N-дібутил-4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-аміно]тієно[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 25 - 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(оксетан-3-іл)тієно[3,2 d]піримідин-7-карбоксамід;
- 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(4-метоксібутил)тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід;
- 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл] фуро [2,3-d] піримідин;
- 30 - 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3, 2-d] піримідин;
- (+) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил тієно [3,2-d] піримідин;
- 35 - (-) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил тієно [3,2-d] піримідин;
- 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин;
- 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідробензотієнофено[3,2-d]піримідин;
- 40 - 7 [6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-2-метилсульфаніл-тіазол [4, 5-d] піримідин;
- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-(метоксиметил)-N-метил-тієно[3,2-d]піримідин-4-амін

45 та їх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно до представленого винаходу, фармацевтично прийнятні солі являють собою солі кислот або основ, відомі своїм застосуванням при виготовленні діючих речовин для використання в терапії. Приклади фармацевтично прийнятних кислот, придатних як джерело аніонів, розкриті в довіднику Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (PH Stahl and CG Wermuth, Weinheim / Zürich: Wiley-VCH / VHCА, 2002).

Представлений винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає, щонайменше, одну сполуку формули (I), описану в даному документі, або одну з її фармацевтично прийнятних солей як діючої речовини. Фармацевтичні композиції та способи їх отримання відомі з попереднього рівня техніки. Зокрема, композиція включає, щонайменше, сполуку загальної формули (I) або одну з її фармацевтично прийнятних солей як діючої речовини та, щонайменше, одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Фармацевтичну композицію, відповідно до представленого винаходу, виготовляють для введення звичайними шляхами, зокрема пероральним, під'язиковим, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, трансдермальним, місцевим або ректальним шляхами. Форму фармацевтичної композиції вибирають, зокрема, з групи, що складається з таблеток,

капсул, порошків, гранул і розчинів або суспензій для перорального застосування, під'язикових лікарських форм, підшкірних, зовнішніх, внутрішньом'язових, внутрішньовенних, інтраназальних або внутрішньоочних лікарських форм і ректальних лікарських форм.

Такі форми, допоміжні речовини та способи їх виготовлення відомі в даній галузі, наприклад, як описано в попередньому рівні техніки (Handbook of pharmaceutical Excipients, Rowe et al, seventh edition, June 2012; Rules and Guidance For Pharma Manufacturers and distributors 205, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, London UK).

Фармацевтичні композиції призначені для їх належного застосування в терапії. Вибір компонентів, їх форма та склад встановлені правилами фармакопеї. Практично, вони структурно відрізняються від інших композицій, таких як реагенти, які використовуються в лабораторних дослідженнях, або композиції для застосування на рослинах або неживому матеріалі.

Таким чином, представлений винахід також відноситься до сполук формули (I), як описано в даному документі, для застосування в терапії, зокрема при лікуванні раку відповідно до будь-якого показання, де YAP локалізована в ядрі пухлинних клітин, таких як рак легені, щитовидної залози, яєчника, товстої та прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки, молочної залози та шкіри, більш конкретно при лікуванні злоякісної мезотеліоми.

Винахід також відноситься до способу лікування раку у пацієнта, який потребує цього, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як описано в даному документі, в якому рак являє собою будь-яке показання раку, де YAP локалізований в ядрі пухлинних клітин, таких як рак легені, щитовидної залози, яєчника, товстої та прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки, молочної залози та шкіри, зокрема злоякісної мезотеліоми.

Кваліфікований практикуючий медпрацівник, залежно від активності сполуки формули (I) та маси тіла пацієнта, повинен визначити відповідну дозу сполуки та схему застосування. Така доза зазвичай становить від 5 до 1000 мг перорально в день для дорослого. Як правило, лікар визначає відповідну дозу в залежності від віку, ваги та будь-яких інших факторів, специфічних для пацієнта, який піддається лікуванню.

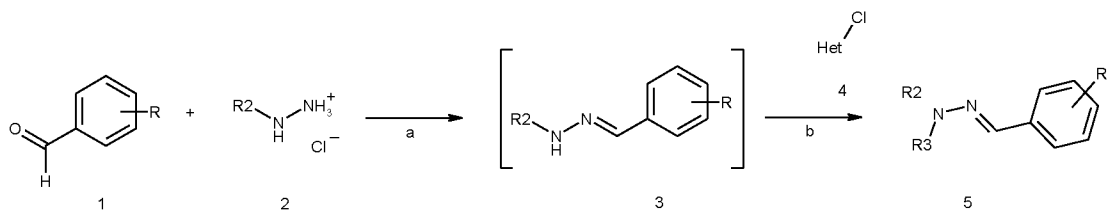
У конкретному варіанті здійснення інгібітор взаємодії YAP / TAZ-TEAD і, зокрема, сполуки формули (I), застосовують разом або окремо в комбінації з іншим лікуванням раку, зокрема злоякісної мезотеліоми, таким як хірургія, хіміотерапія (із застосуванням, крім іншого, цисплатину, карбоплатину, аліпти (пеметрекседу), гемцитабіну та доксорубіцину) та радіаційна терапія.

Загальні схеми синтезу

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані при використанні синтетичних перетворень, представлених на схемах I, II, VII, XVIII, XIX, XX. Вихідні матеріали доступні в продажу або можуть бути отримані відповідно до способів, описаних в даному документі (схеми III-VI, VIII-XVII), описаних в літературі способів або способів, відомих фахівцеві в галузі органічної хімії.

На схемі I, стадії а, альдегід (доступний у продажу або отриманий згідно зі схемами XIII-XVII) у розчині в спирті або ТГФ піддають реакції з доступним у продажу гідразином в присутності або без органічної чи неорганічної основи (такої як ацетат натрію, триетиламін, гідрокарбонат натрію, карбонат калію) (дивіться, наприклад, Kurian et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24 (17), 41764180; Loghmani-Khouzani et al., J. Chem. Res. Syn., 2001., (2), 80-81). В стадії b гідразонопохідна (отримана в стадії а) та галогенопохідна гетероциклу (доступна в продажу або отримана відповідно до схем XI-XII) разом піддають реакції в присутності або без органічної чи неорганічної основи (дивіться, наприклад, Haffner et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010 20 (23), 6989-92; Haffner et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010 20 (23), 6983-88).

Схема I

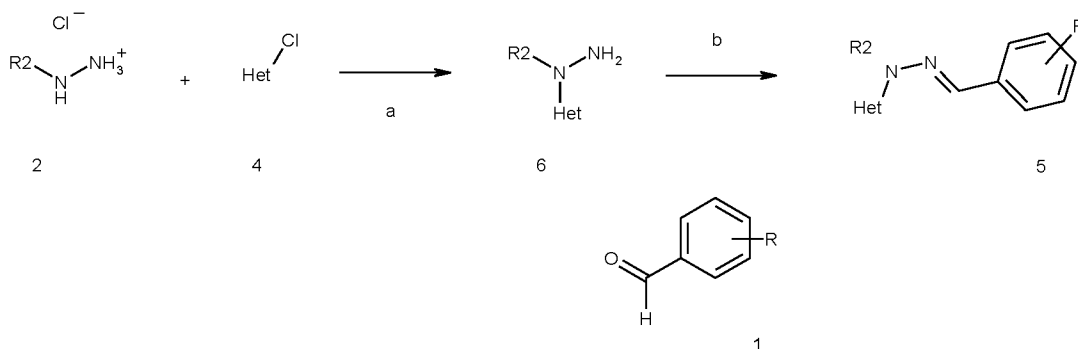


На схемі II, стадії а, ароматичне заміщення галогенопохідних гетероциклу (доступного в

продажу або отриманого при використанні перетворень, описаних на схемах XI-XII) гідрaziном може бути виконане за аналогічних умов, як описано на схемі I на стадії b. В стадії b гетероцикл-гідрaziнова похідна, отримана в стадії a, піддають реакції з альдегідом (доступним у продажу або отриманим згідно з такими схемами XIII-XVII) за аналогічних умов, як описано на схемі I, стадії a.

5

Схема II



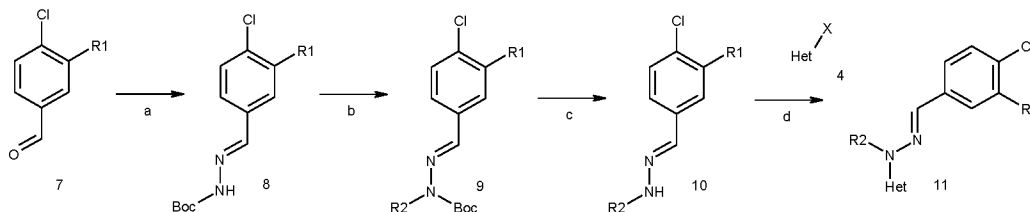
10

На схемі III, стадії a, конденсацію трет-бутоксикарбоніл-гідрaziду з альдегідом (доступним у продажу або отриманим відповідно до схем XIII-XVII) проводять при використанні аналогічних умов, як описано на схемі I, стадії a. В стадії b алкілування проводять при використанні галогеналкілюючого агента з неорганічно. або органічною основою (такою як триетиламін, піридин, карбонат калію, карбонат цезію ...) в диметилформаміді. В стадії c відщеплення трет-бутилкарбоксильної захисної групи проводять при використанні хлорводневої кислоти в діоксані. Стадія d може бути проведена за аналогічних умов, які використовуються на Схемі I в стадії b.

15

20

Схема III

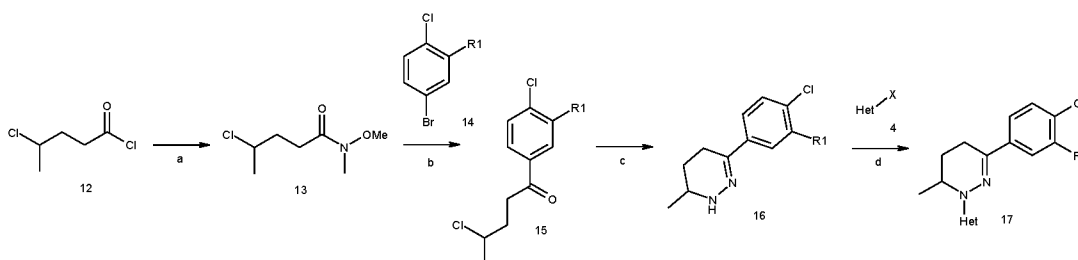


25

На схемі IV, стадії a, утворення амиду Вайнreба проводять при використанні класичних умов з метоксиметанаміном в присутності піридину в дихлорметані. В стадії b кетон отримують з відповідної бромпохідної з амідом Вайнreба при використанні бутиллітію, як основи, в ТГФ (дивіться, наприклад, публікація WO 00/04013). В стадії c циклізація з отриманням тетрагідропіридазину проводять з використанням гідрaziн-гідрату в етанолі (дивіться, наприклад, Gouault et al., Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, 53 (7), 981-985). В стадії d ароматичне заміщення проводять при використанні галоген-гетероарилу або в ТГФ, або з йодидом міді в ізопропанолі, в залежності від природи гетероциклу.

30

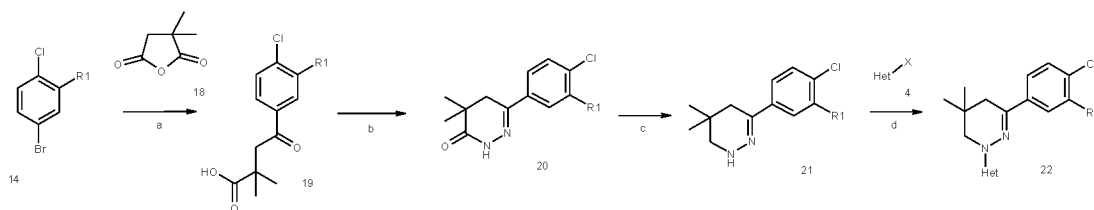
Схема IV



35

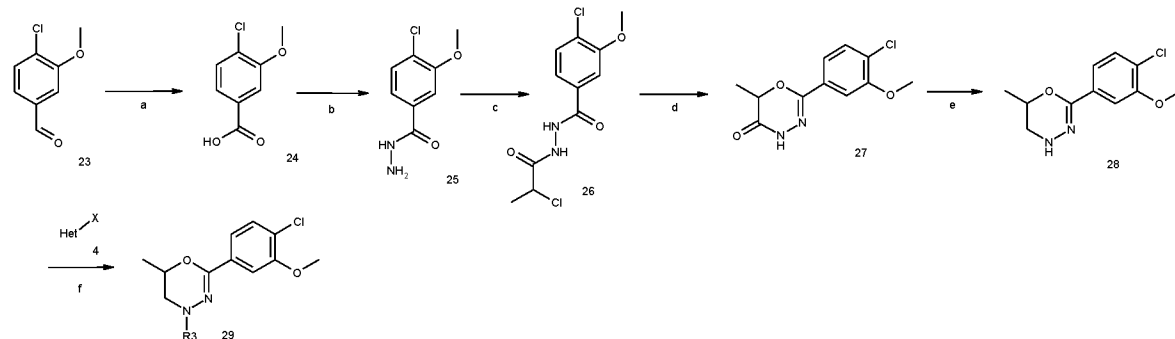
На схемі V на стадії а, розкриття циклу бурштинового ангідриду проводять при використанні фенолмагнійброміду (отриманого з відповідного фенолброміду з магнієвої стружкою) в ТГФ (дивіться, наприклад, Sakai et al. Chemistry Letters, 2015-го, 44 (11), 1503-1505). В стадії б циклізація з утворенням тетрагідропіридазину проводять з гідразин-гідратом в етанолі, як описано на схемі IV в стадії с. В стадії с відновлення проводять при використанні алюмогідриду літію в ТГФ (дивіться, наприклад, Winton et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1984, 21 (3), 889-91). Стадію d проводять при використанні аналогічних умов, як описано для Схеми IV стадії d.

Схема V



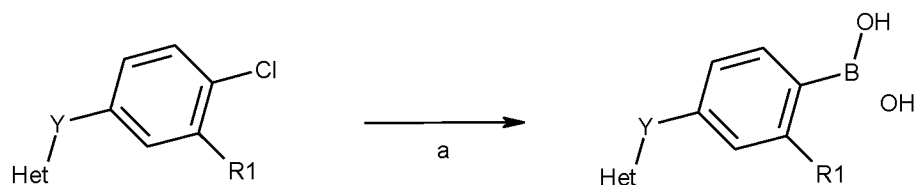
На схемі VI, стадії а, окислення бензальдегіду до бензойної кислоти проводять йодом, гідроксидом калію в метанолі (Yamada S et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4329-4332). В стадії б, утворення ацилгідразину проводять при використанні гідразин-гідрату в етанолі. В стадії с ацилювання гідразину проводять при використанні 2-хлор-пропіонілхлориду в діоксані (US 6,197,766). В стадії d циклізацію проводять при використанні триетиламіну в ДМФА при мікрохвильовому опроміненні при 150 °C. В стадії е відновлення проводять при використанні борана в ТГФ (дивіться, наприклад, Hudlicky Reductions in Organic Chemistry ACS monograph 188 second edition). Стадію f проводять при використанні таких же умов, як описано на схемі IV в стадії d.

Схема VI



На схемі VII, стадії а, утворення фенолборонової похідної проводять з відповідного хлорпохідного аналогу (отриманого відповідно до схем I-VI, VIII-X) з тетрагідроксибором в присутності XPHOS паладациклу та 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу в етанолі (дивіться, наприклад, Molander G et al., J Am Chem Soc 2012, 134, 11667-11673).

Схема VII

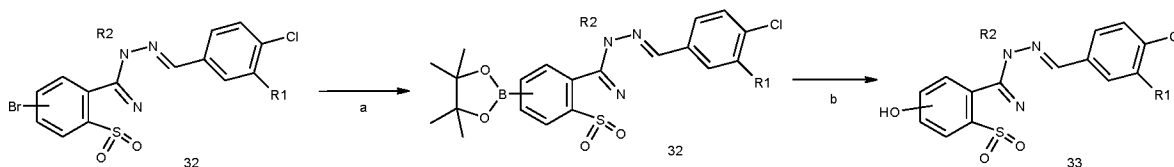


5, 11, 17, 22, 29, 33

30

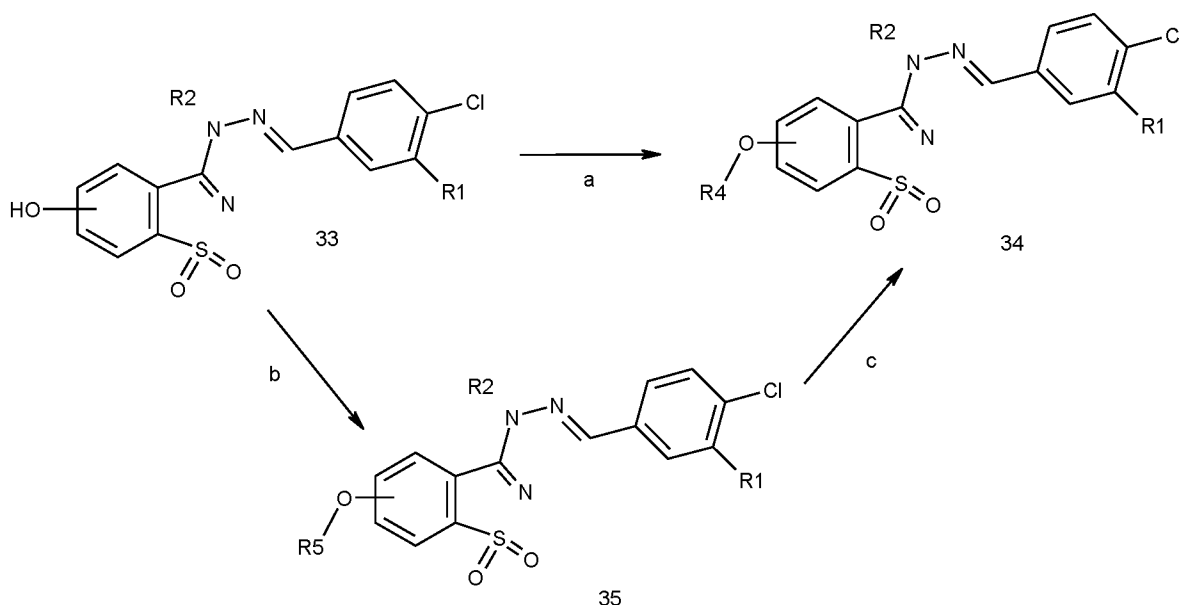
На схемі VIII, стадії а, ароматичне заміщення бромпохідної (отриманої відповідно до схеми I) біс-пінаколбораном проводять в присутності паладієвого каталізатора (дивіться, наприклад, Dzhevakov et al., Adv. Synth. Catal., 2016, 358 (6), 977-983; публікацію WO 2009/029998). В стадії б аналог пінаколборану гідролізують пероксидом водню з отриманням відповідної фенольної похідної (дивіться, наприклад, публікацію WO 2007/038367).

Схема VIII



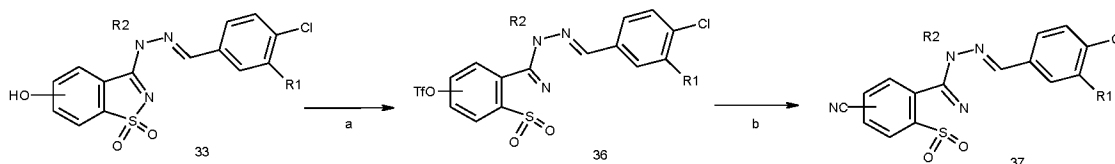
На схемі IX, в стадії а та б, алкілювання гідроксильної групи (отриманої відповідно до схеми VIII) може бути виконане або з використанням галогеналкілюючого агента з неорганічною або органічною основою (таким як триетиламін, піридин, карбонат калію, карбонат цезію), або в реакції Міцунобу в присутності трифенілфосфіну та азодикарбоксилатних реагентів (таких як діетил-азодикарбоксилат, діізопропілазодикарбоксилат). В стадії с видалення захисної групи R₅, за необхідності, виконують при використанні класичних способів (наприклад, фториду трибутиламонію в ТГФ в випадку сілильної групи) (дивіться, наприклад, Green et al., Protective Group in Organic Synthesis, Wiley, третє видання).

Схема IX



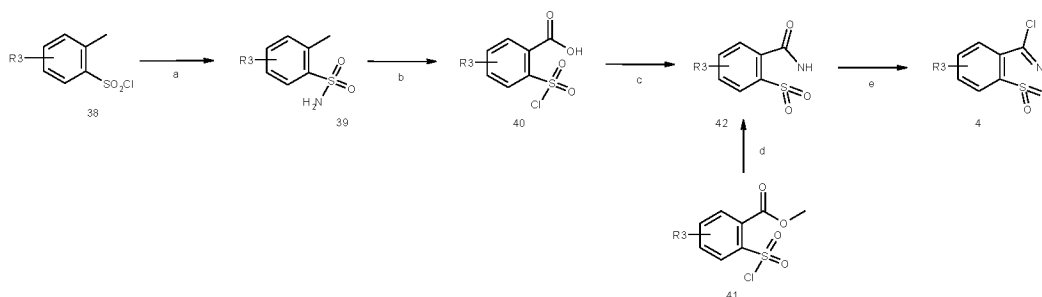
На схемі X, стадії а, утворення трифторметансульфонату проводять, починаючи з відповідного фенолу (отриманого відповідно до схеми VIII) з трифторметансульфоновим ангідридом в присутності діізопропілетиламіну в дихлорметані. В стадії б ціанування проводять при використанні ціаніду цинку та тетракіс(трифенілфосфін) паладію в ДМФА при мікрохвильовому опроміненні (дивіться, наприклад, Sandgren V et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2012, 20 (14), 4377-4389).

Схема X



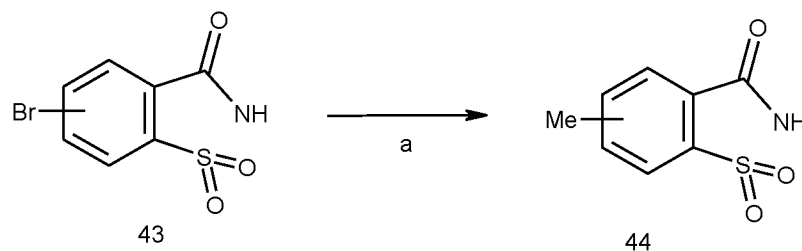
Препарати хлор-сахарину описані на схемах XI та XII. На схемі XI в стадії а сульфування проводять, починаючи з доступного в продажу фенілсульфонілхлориду з аміаком в метанолі або дихлорметані (дивіться, наприклад, Blanchet et al., JOC, 2007, 72 (9), 3199-3206; Schneider et al., 2011, Org. Lett., 13 (14) 3588-3591). В стадії b окиснення метильної групи проводять перманганатом калію в ацетоні (дивіться, наприклад, Sam et al., JACS, 1972, 94, 4024-4025). В стадії c циклізація сахарину проводять з використанням сірчаної кислоти (дивіться, наприклад, публікацію WO 2010/100139). В стадії d похідна сахарину може бути також отримана в одну стадію шляхом циклізації доступного в продажу 2-метоксикарбоніл-фенілсульфонілхлориду з аміаком в тетрагідрофурани (дивіться, наприклад, публікацію US 5,306,818; Kim et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18 (14), 4181-4185).

Схема XI



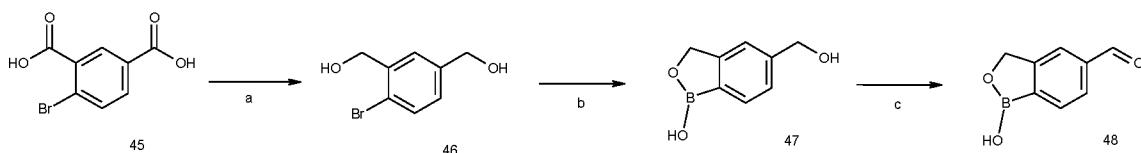
На схемі XII, стадії а, ароматичне заміщення бромпохідної сахарину (отриманого відповідно до схеми XI) проводять з використанням триметилбороксину в присутності карбонату калію та комплексу дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (ii) з дихлорметаном в диметиловому ефірі етиленгліколю (дивіться, наприклад, публікацію WO 2014/077401).

Схема XII



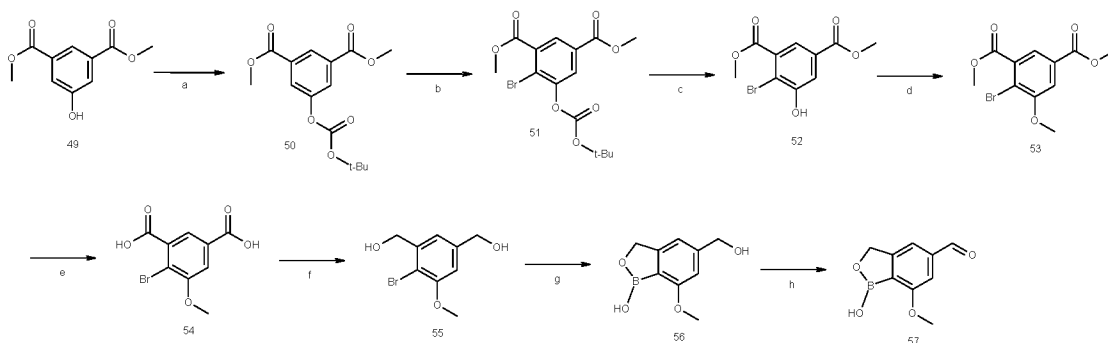
Отримання бензоксаборолів і аналогів описане на схемах XIII-XVII. На схемі XIII, стадії а, відновлення дикислоти проводять з використанням борана в ТГФ. В стадії b утворення оксаборолу проводять з використанням тетрагідроксиборана в присутності паладациклу XPHOS та 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу в етанолі (дивіться, наприклад, Lafitte G et al., Tetrahedron Letters 2017, 58, 3757-3759). В стадії c окиснення спирту до альдегіду проводять при використанні або діоксиду марганцю, реагенту Десса-Мартіна, дихромату піридинію, хлорхромату піридинію або реакції Сверна (дивіться, наприклад, Timmer et al., Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom), 2016, 52 (83), 12326-12329; Fuchida et al., Bul. Chem. Soc. Jp., 2015-ro, 88 (6) 784-791; Garcia et al., Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom), 2016, 52 (58), 9059-9062).

Схема XIII



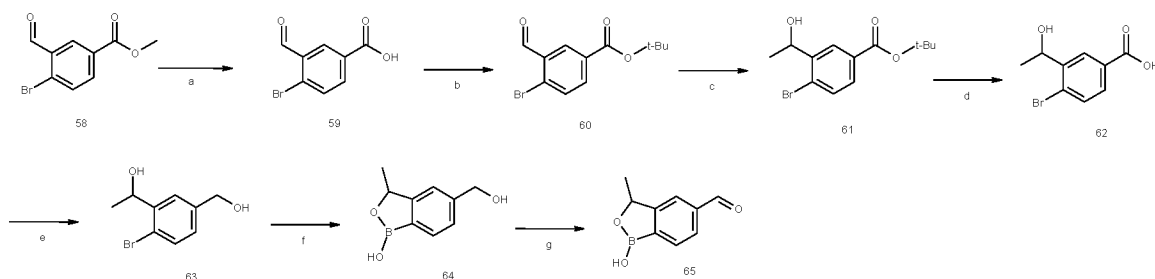
На схемі XIV, стадії а, захист фенольної групи трет-бутоксикарбонілом виконують при використанні класичних умов, наприклад, з трет-бутилдикарбонатом в присутності DMAP в дихлорметані (дивіться, наприклад, Green et al., *Protective Group in Organic Synthesis*, Wiley, третє видання). В стадії b бромовання проводять з використанням комплексу 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілмагнію хлориду з хлоридом літію та 1,2-дибром-тетрахлоретану в ТГФ (Noncovich, A et al *Tetrahedron Letters*, 2015-го, 56 (33), 4836-4839). В стадії c видалення BOC-групи виконують трифтороцтовою кислотою в дихлорметаном. В стадії d фенол метилують йодметаном в присутності карбонату калію в ДМФА. В стадії e дикислоти піддають обміленню гідроксидом літію в суміші ТГФ / води. В стадії f двоатомний спирт отримують при використанні борана як відновника в ТГФ. Стадії g та h проводять при використанні таких же умов, як описані на схемі XIII в стадії b та c.

Схема XIV



На схемі XV, стадії а, проводять омилення гідроксидом літію в ТГФ / воді. В стадії b складний трет-бутиловий ефір отримують при використанні трет-бутанолу в присутності трет-бутилдикарбонату та DMAP як основи в ТГФ (дивіться, наприклад, Hishikawa K et al., *Journal of the American Chemical Society*, 2009,131 (22), 7488-7489). В стадії c проводять монометилування альдегіду метилмагнійбромідом в ТГФ (дивіться, наприклад, публікацію WO 2017/133517). В стадії d трет-бутил видаляють при кислотному гідролізі трифтороцтовою кислотою. В стадії e відновлення до спирту проводять при використанні борана в ТГФ. В стадії f циклізацію з отриманням оксаборола проводять при використанні умов, описаних на схемі XIII в стадії b. В стадії g окиснення до альдегіду проводять при використанні умов, аналогічних описаним на схемі XIII.

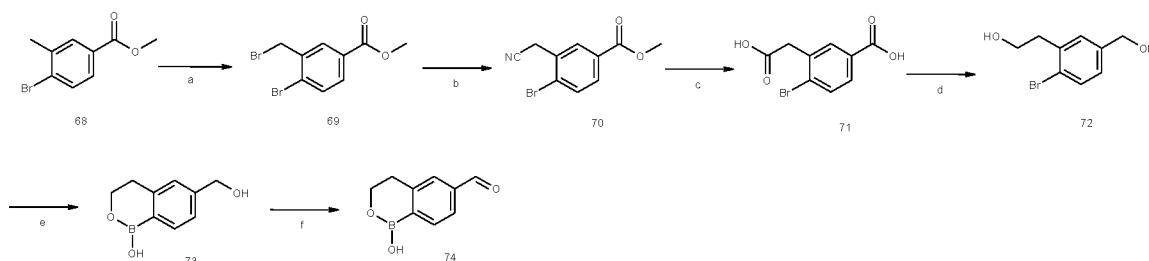
Схема XV



На схемі XVI, стадії а, бромовання проводять при використанні н-бромсукциніміду та азоізобутиронітрилу в хлороформі, побічна гем-дибромпохідна, яка утворюється під час реакції, розщеплюють шляхом обробки неочищеної суміші діетилфосфітом і DIPEA в ТГФ (дивіться, Наприклад, Wulff, J, *Diss. Abstr. Int.*, В 2005, 2004, 65 (12), 6399). В стадії b ціанування проводять при використанні класичних умов ціанідом калію в метанолі. В стадії c нітрil гідролізують

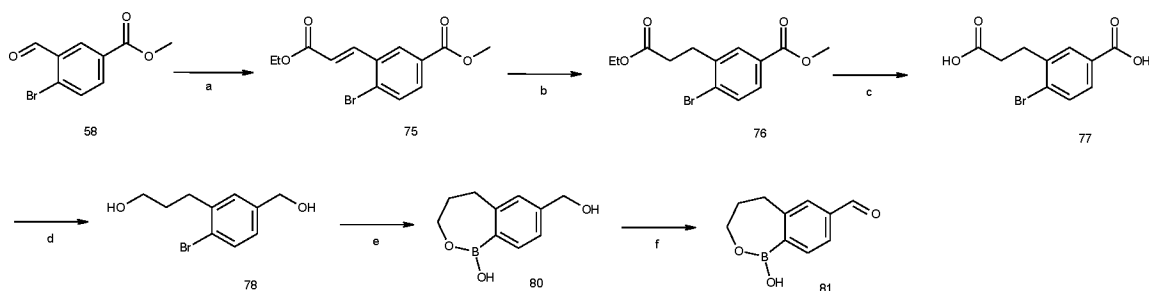
гідроксидом калію в метанолі / воді при 100 °С. В стадії d дикислоти відновлюють при використанні борана в ТГФ. У стадіях e та f циклізація та окиснення проводять при використанні умов, описаних на схемі XIII в стадіях b і c, відповідно.

5 Схеми XVI



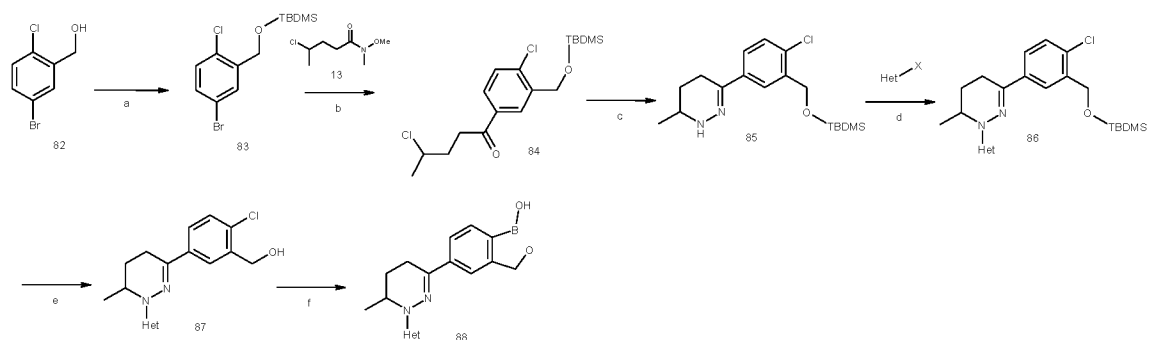
На схемі XVII, стадії a, утворення алкену Віттига проводять при використанні класичних умов, триетилфосфоноацетату, карбонату калію та 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ену. В стадії b відновлення подвійного зв'язку проводять при використанні бензолсульфонілгідрозиду в толуолі. В стадії c проводять омилення гідроксидом літію в ТГФ / воді. В стадії d спирт отримують при використанні борана як відновника в ТГФ. У стадіях e та f циклізацію та окиснення проводять при використанні умов, описаних на схемі XIII в стадіях b та c, відповідно.

15 Схеми XVII



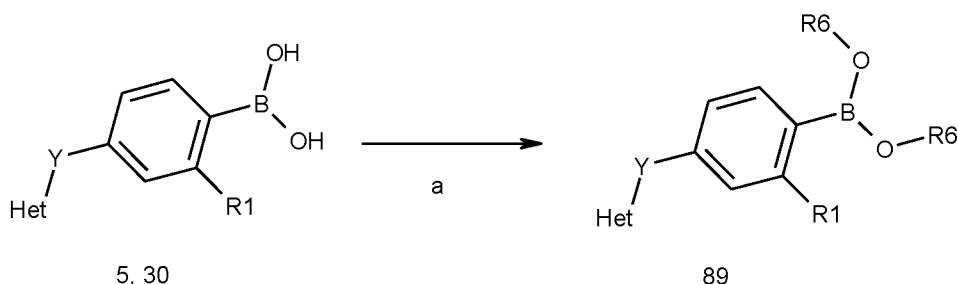
На схемі XVIII, стадії a, первинний спирт захищають трет-бутилдиметилсілільною групою при використанні трет-бутил-диметилсілілхлориду в присутності імідазолу в ТГФ (дивіться, наприклад, Green et al., Protective Group in Organic Synthesis, Wiley, третє видання). В стадії b кетон отримують в реакції бромпохідної з амідом Вайнреба (отриманим згідно зі схемою IV стадії a) при використанні бутилітію в ТГФ (дивіться, наприклад, публікацію WO 00/04013). В стадії c циклізацію з отриманням тетрагідропіридазину проводять гідрозин-гідратом в етанолі. В стадії d ароматичне заміщення проводять при використанні або галогенгетероарилу в ТГФ, або йодиду міді в ізопропанолі, залежно від природи гетероциклу. В стадії e видалення сілільної захисної групи проводять при використанні класичних умов, фториду тетра-бутиламонію в ТГФ. В стадії f циклізацію з отриманням оксаборолу проводять при використанні умов, описаних на схемі XIII в стадії b.

35 Схеми XVIII



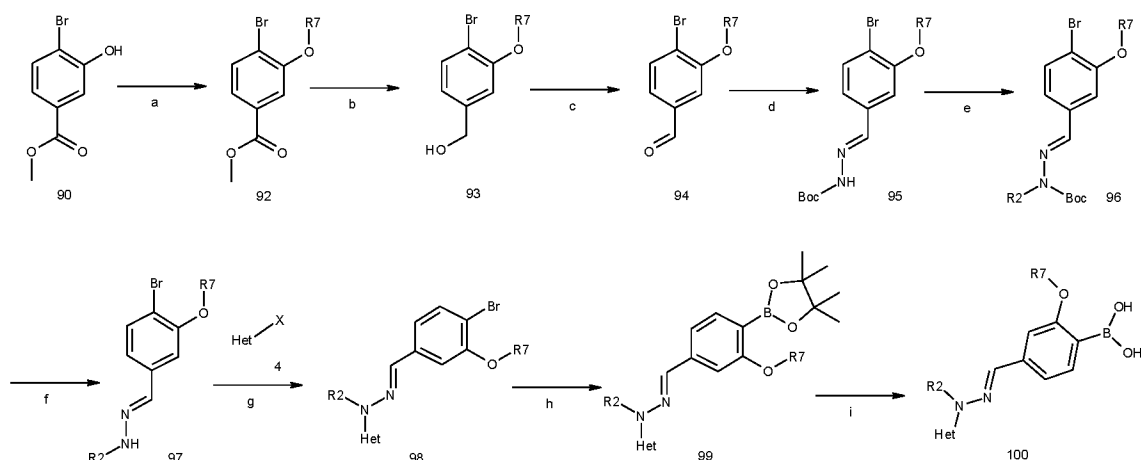
На схемі XIX, стадії а, боронову кислоту піддають діалкілюванню діольними реагентами в толуолі (дивіться, наприклад, Li et al., Org. Proc. Res. Dev., 2016, 20 (8), 1489-1499; Dastbaravardeh et al., Org. Lett., 2012 14 (7), 1930-1933) або діацилюванні дикислоти в толуолі та / або диметилсульфоксиді в присутності або без дегідратуючого агента, такого як сульфат магнію (дивіться, наприклад, публікацію WO 2014/028384).

Схема XIX



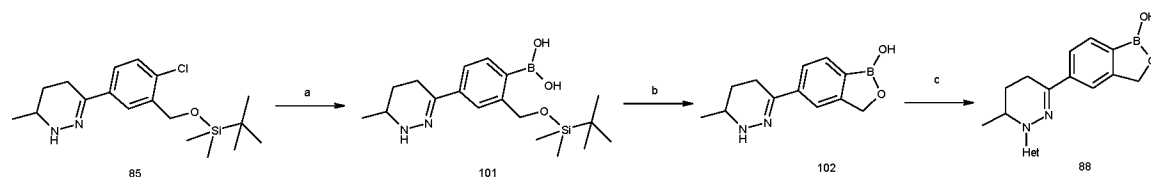
На схемі XX, стадії а, проводять алкілювання фенолу галогеналкілом в присутності карбонату цезію, як основи, в ДМФА. В стадії b відновлення до спирту проводять з використанням Dibal-H в дихлорметані. В стадії с проводять окислювання до альдегіду з використанням TEMPO і діацетату йодбензолу в дихлорметані. Стадії d, e, f проводять за умов, описаних на схемі III в стадіях а, b і с, відповідно. Стадію g проводять при використанні умов, описаних на схемі I в стадії b. В стадії h ароматичне заміщення бромпохідної біс-пінаколборану проводять за умов, описаних на схемі VIII в стадії а. В стадії та аналог пінаколборана піддають гідролізу в кислому середовищі хлороводню в ацетонітрилі.

Схема XX



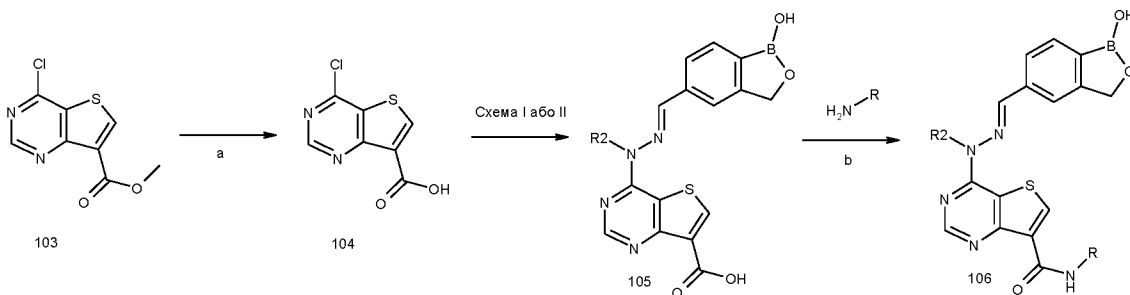
На схемі XXI, стадії а, утворення боронової кислоти проводять при використанні умов, описаних на схемі XIII в стадії b. В стадії b проводять видалення сілильної захисної групи соляною кислотою в діоксані (дивіться, наприклад, Green et al., Protective Group in Organic Synthesis, Wiley, третє видання) безпосередньо з отриманням бензоксаборолу. В стадії с ароматичне заміщення проводять при використанні умов, описаних на схемі XVII в стадії d.

Схема XXI



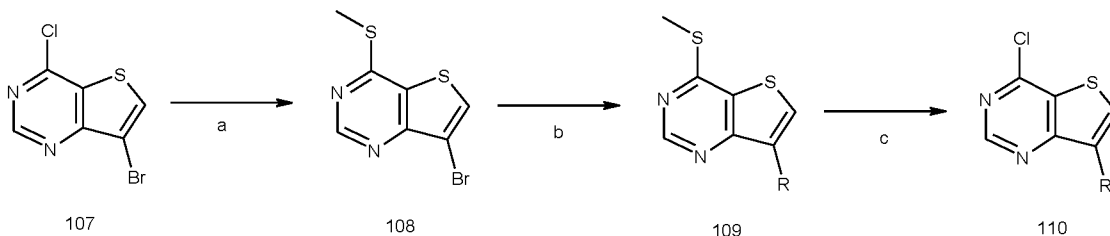
На схемі XXII, стадії а, доступне в продажу похідна тієнопіримідину обмилують гідроксидом літію в ТГФ. Гідразони-похідну отримують при використанні умов, описаних на схемі I або II. В стадії b амід отримують при використанні класичних сшиваючих агентів (таких як гексафторфосфат о-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронія, 1-гідрокси-7-азабензотріазол, дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіімід або 1-гідрокси-бензотріазол).

Схема XXII



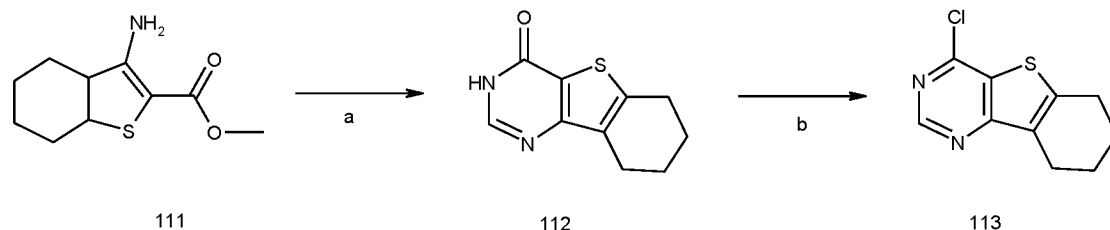
На схемі XXIII, стадії а, метилтіопохідну отримували в реакції з метантиолятом натрію в ТГФ (дивіться, наприклад, WO 2004/013141). В стадії b групу R (в разі утворення СС зв'язку) вводять за допомогою реакції Сузукі (дивіться, наприклад, публікацію WO 2009/062258) або фотохімії з трифторборатною похідною в присутності нікелю та іридію (дивіться, наприклад, Karakaya et al., Org. Lett. 2015, 17, 3294). У разі утворення CN зв'язку вводять аміногрупу при використанні класичних умов поєднання з паладієвими або мідними каталізаторами (дивіться, наприклад, публікації WO 2016/109559, WO 2013/078126). В стадії с проводять хлорування при використанні сульфурилхлориду в дихлорметані.

Схема XXIII



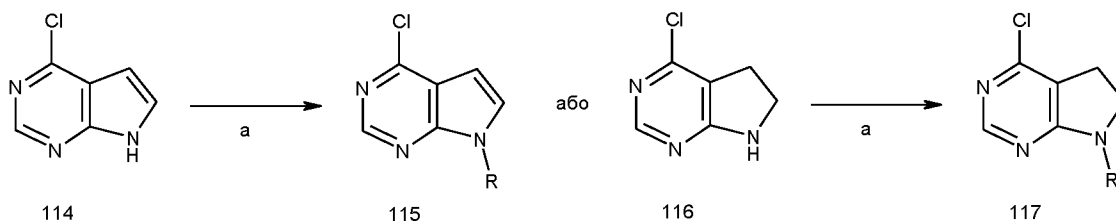
На схемі XXIV, стадії а, отримання гетероциклу проводять з використанням формамідинацетату в етанолі (дивіться, наприклад, Berg et al., ChemMedChem 2009, 4(2), 249-260). В стадії b проводять хлорування при використанні умов, описаних на Схемі XI в стадії е.

Схема XXIV



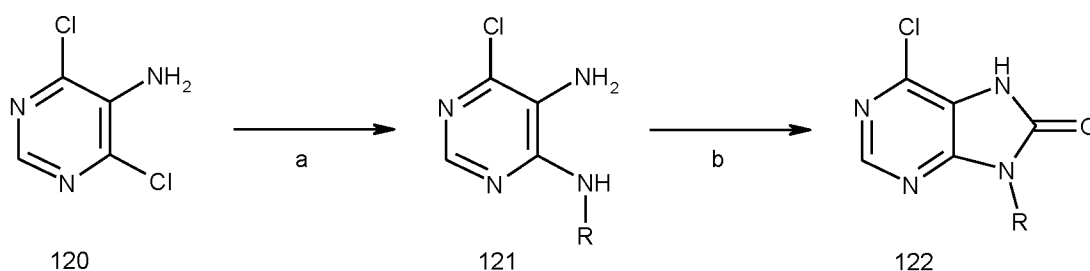
На схемі XXV, стадії а, піроло-піримідинові похідні та / або тетрагідроформи алкілюють при використанні алкілюючих реагентів (таких як галогенопохідні або сульфатні похідні) в присутності основи (такої як карбонат цезію, карбонат натрію, гідроксид натрію) в ДМФА.

Схема XXV



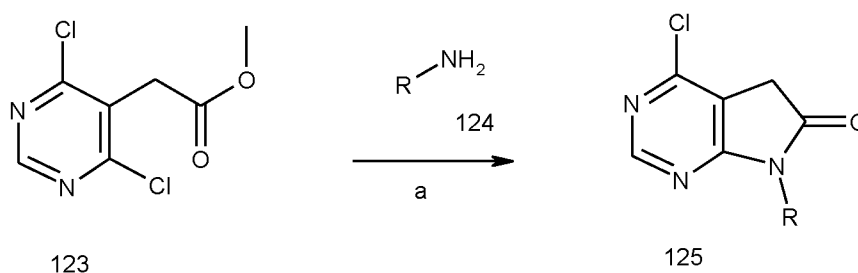
На схемі XXVI, стадії а, проводять ароматичне заміщення первинним аміном в присутності
основи (такої як триетиламін, гідрокарбонат натрію) в етанолі. В стадії б циклізацію проводять
при використанні карбонілдіімідазолу в ТГФ (дивіться, наприклад, публікацію WO 2011/157397).

Схема XXVI



На схемі XXVII, стадії а, ароматичне заміщення та циклічний аміноліз проводять в одну
стадію в реакції первинного аміну в присутності основи (такої як діізопропілетиламін) в ДМФА
або ацетонітрилі (дивіться, наприклад, Vaid et al., Synthesis 2012, 44 (15), 2396-2400).

Схема XXVII



СКОРОЧЕННЯ

Ас = Ацетил; АсОН = Оцтова кислота; АСN = Ацетонітрил; Вп = Бензил; Вос=t-
бутоксикарбоніл; Вос₂O = Ди-трет-бутил-дикарбонат; BSA = Бичачий сироватковий альбумін; Bt
= Бензотриазол; n-BuLi = н-Бутилїтій; s-BuLi = втор-Бутилїтій; t-BuLi = трет-Бутилїтій; Bu₄NBr =
Бромід тетрабутиламонію; CaCl₂ = Хлорид кальцію; CDCl₃ = Дейтерований хлороформ; CDI =
Карбонілдіімідазол; Cs₂CO₃ = Карбонат цезію; д = Дублет; dba = Дибензиліденацетон; ДЦК =
Дициклогексилкарбодіїмід; ДХЕ = Дихлоретан; ДХМ = Дихлорметан; D₂O = Дейтерована вода;
дд = Дублет дублетів; DEAD = Діетилазодикарбоксилат; DIAD = Діізопропілазодикарбоксилат;
DIBAL = Гідрид діізобутилалюмінію; DIPEA = діізопропілетиламін; ДМФА = N, N-
Диметилформамід; ДМСO = Диметилсульфоксид; dppf=1,1'-біс(дифеніл-фосфіну)ферроцен;
EDCI = гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметил-амінопропіл)карбодіїмід; Екв = Еквівалент (и); EtOAc =
етилацетат; Et₂O = Ефір; EtOH = Етанол; г = Грам (и); год. = Час (и); HATU = гексафторфосфат
O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуруонію; HCl = хлороводнева кислота; Гц = Герц;
HOAt=1-гідрокси-7-азабензотриазол; HCOOH = Мурашина кислота; HOBt = гідроксибензотриазол;
HMDS=1,1,1,3,3,3-гексаметилдісілан; KF = Фторид калію; K₂CO₃ = Карбонат калію; KOH =
Гідроксид калію; ЖХ / МС = Рідина хроматографія / мас-спектрометрія; LDA = Діізопропіламід
літію; LiAlH₄ = Алюмогідрид літію; LiHMDS = біс(триметилсиліл)амід літію; м = Мультиплет; хв. =
Хвилина; MeOH = Метанол; мг = Міліграм; MgSO₄ = Сульфат магнію; хв. = Хвилина (и); ммоль =
Мілімоль; тп = Точка плавлення; MW = Мікрохвилі; Н = Нормальний; NaCl = Хлорид натрію; NaNH
= Гідрид натрію; NaHCO₃ = Бікарбонат натрію; NaBH₃CN = Ціаноборогідрид натрію; Na₂CO₃ =
Карбонат натрію; NaOH = Гідроксид натрію; Na₂SO₄ = Сульфат натрію; NBS=N-бромсукцинімід;

NH_3 = Аміак; NH_4Cl = Хлорид амонію; NMM=N-метилморфолін; NMP=M метилпіролідон; ЯМР = Ядерний магнітний резонанс; PBS = Фосфатно-сольовий буферний розчин; PCC = Хлорхромат піридинію; PDC = Дихромат піридинію; Pd / C = Паладій на вугіллі; $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ = дихлоро [1,1'-біс (дифенілфосфіно) ферроцен] паладій (II); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = Біс (дібензіліденацетон) паладій (0);
 5 Pd (OAc) 2 = Ацетат паладію (II); Pd (PPh₃) 4 = тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0); Ph = Феніл; м.ч. = мільйонна частка; PPTS = п-толуолсульфонат піридинію; PrOH = Пропаноловий; Фунт на кв.дюйм = фунти на квадратний дюйм; к = Квадруплет; кільк. = Кількісний; квінт = Квінтуплет; Rt = Час утримування; кт = Кімнатна температура; с = синглет; септ = септуплет; секст = секступлет; SiO_2 = Силікагель; SnCl_2 = Хлорид олова; т = триплет; TBAF = Фторид тетрабутиламонію; TBDMS = т-бутилдиметилсіلیل; TEA = триетиламін; TEMPO=2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси вільний радикал; ТФУ = Трифтороцтова кислота; ТГФ = Тетрагідрофуран; TMEDA=N, N,N',N'-тетраметилетилендіамін.

Загальні положення

Реагенти та розчинники, отримані від комерційних постачальників, які використовуються без додаткової очистки, якщо не вказано інше. Аналітичні дані включені в методику, зазначені нижче. Спектри ^1H -ЯМР реєстрували на спектрометрі Bruker Avance. Хімічні зсуви вказані в м.ч. (δ) та були відкалібровані з використанням резонансу недейтерованого розчинника як внутрішнього стандарту. Точки плавлення визначені на приладі з нагрівальним столиком і нескоректована.

аналітичні методи

Спосіб	Опис
A	колонка: KINETEX XB-C18 трубка колонки (Розміри: 30 × 3 мм, 2,6 мкм) температура колонки: 45 °C рухома фаза: A1: Вода (0,1 % об / об АсОН) B1: MeCN (0,1 % об / об АсОН) градієнт: 3 10 % до 100 % B1 за 3,15 хв. Швидкість потоку: 1,4 мл / хв., УФ детектування: DAD 210-260 нм, МС детектування: EPI позитивні іони
B	колонка: KINETEX EVO C18 (Розміри: 50 × 4,6 мм, 5 мкм) температура колонки: 25 °C рухома фаза: A2: MeCN: H ₂ O=5: 95 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7,4, B2: MeCN: H ₂ O=80: 20 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7,4 градієнт: 3 5 % до 100 % B2 за 4,50 хв Швидкість потоку: 1,3 мл / хв., УФ детектування: DAD 220-254 нм, МС детектування: ХІАД позитивні іони
C	колонка: KINETEX EVO C18 (Розміри: 50 × 4,6 мм, 5 мкм) температура колонки: 25 °C рухома фаза: A1: Вода (0,05 % об / об ТФУ), B1: MeCN (0,05 % об / об ТФУ) градієнт: 3 5 % до 100 % B1 за 4,50 хв Швидкість потоку: 1,3 мл / хв., УФ детектування: DAD 220-254 нм, МС детектування: ХІАД позитивні іони
D	колонка: KINETEX EVO C18 (Розміри: 50 × 4,6 мм, 5 мкм) температура колонки: 25 °C рухома фаза: A2: MeCN: H ₂ O=5: 95 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7, B2: MeCN: H ₂ O=80: 20 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7,4 градієнт: 3 30 % до 100 % B2 за 4,50 хв. Швидкість потоку: 1,3 мл / хв., УФ детектування: DAD 220-254 нм, МС детектування: ХІАД позитивні іони
E	колонка: KINETEX EVO C18 (Розміри: 50 × 4,6 мм, 5 мкм) температура колонки: 35 °C рухома фаза: A2: MeCN: H ₂ O=5: 95 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7,4, B2: MeCN: H ₂ O=80: 20 з 20 mM NH ₄ HCO ₂ буфером, pH=7,4 градієнт: 3 5 % до 100 % B2 за 4,00 хв. Швидкість потоку: 1,3 мл / хв., УФ детектування: DAD 220 нм, МС детектування: ХІАД позитивні іони
F	колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 (Розміри: 50 × 2,1 мм × 1,7 мкм) температура колонки: 45 °C рухома фаза: A1: Вода (0,1 % об / об АсОН), B1: ACN (0,1 об / об АсОН) градієнт: 3 5 до 95 % B1 за 2,49 хв. Швидкість потоку: 0,8 мл / хв., УФ детектування: DAD210-260 нм, МС

	детектування: EPI позитивні іони
G	колонка: X bridge C18 (Розміри: 50 × 2,1 мм × 2,6 мкм) температура колонки: 45 °C рухома фаза: A1: Вода (0,1 % об / об AcOH, B1: ACN (0,1 об / об AcOH) градієнт: 3 10 до 100 % B1 за 2,80 хв. Швидкість потоку: 0,8 мл / хв., УФ детектування: DAD210-260 нмт, МС детектування: EPI позитивні іони
H	колонка: X bridge C18 (Розміри: 50 × 2,1 мм × 3,5 мкм) температура колонки: 45 °C рухома фаза: A1: Вода (0,1 % об / об AcOH, B1: ACN (0,1 об / об AcOH) градієнт: 3 40 до 100 % B1 за 3,00 хв. Швидкість потоку: 1,4 мл / хв. УФ детектування: DAD210-260 нм МС детектування: EPI позитивні іони

Приклад 1: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

5 Суміш сахарину (70,00 г; 382,13 ммоль; 1,00 екв.), тіонілхлориду (41,58 мл; 573,19 ммоль; 1,50 екв.) та каталітичної кількості ДМФА (2,10 мл) в 1,4-діоксані (350 мл) нагрівали протягом 24 год. зі зворотним холодильником. Реакційну суміш випарювали, переганяли 4 рази з толуолом (200 мл) та сушили з отриманням 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (77,00 г; 99 %), що використовується без очищення. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,19 (дд, J=1,0 Гц, J=7,0 Гц, 1H); 7,99 (м, 3H).

10 Стадія В: [4-[(E)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл]боронова кислота

До розчину 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (5,00 г; 27,80 ммоль; 1,00 екв.) в EtOH (85 мл) додавали гідрохлорид 2-метилпропілгідрозину (4,15 г; 33,30 ммоль; 1,20 екв.). Розчин перемішували при кт до завершення. Суміш вливали в воду та відфільтровували утворений осад, промивали водою, потім діізопропіловим ефіром і сушили з отриманням [4-[(E)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (5,40 г; 78 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,58 (с, 2H); 7,50 (м, 3H); 7,08 (с, 1H); 7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H); 3,81 (с, 3H); 2,94 (т, J=5,9 Гц, 2H); 1,85 (м, 1H); 0,93 (д, J=6,5 Гц, 6H).

20 Стадія С: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид (6,10 г; 30,30 ммоль; 1,4 екв.; чистота ~ 85 %) додавали до розчину [4-[(E)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (5,40 г; 21,70 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (50 мл) та перемішували суміш при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення реакції. Потім суміш вливали в воду та осад, що утворився розтирали в MeOH, фільтрували, промивали MeCN та сушили з отриманням [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (5,70 г; 63 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,86 (дд, J=7,7 Гц, J=1,6 Гц, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,10 (д, J=6,7 Гц, J=1,6 Гц, 1H); 7,89 (м, 4H); 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,47 (м, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 3,93 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,7 Гц, 6H).

30 Приклад 2: [4-[(E)-(ізобутил-(5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 3-хлор-5-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

35 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (1,00 г; 4,69 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-хлор-5-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (1,08 г; 99 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,09 (дд, J=0,5 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,49 (дд, J=2,5 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,46 (м, 1H); 3,94 (с, 3H).

Стадія В: [4-[(E)-(ізобутил-(5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

40 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-5-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (108,0 мг; 0,47 ммоль; 1,17 екв.) та [4-[(E)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (приклад 1, стадія В), (100,0 мг; 0,40 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-(ізобутил-(5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (59,0 мг; 33 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,54 (с, 1H); 8,40 (д, J=2,2 Гц, 1H); 8,02 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,87 (с, 2H); 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,42 (дд, J=2,4 Гц, J=8,6 Гц, 1H); 4,26 (д, J=7,9 Гц, 2H); 3,92 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,8

Гц, 6Н). тп: 235 °С.

Приклад 3: [4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 3-хлор-5,7-диметокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (9,00 г; 37,00 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного 3-хлор-5,7-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (9,68 г; 99 %) у вигляді бежевої твердої речовини, що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія В: [4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

4-форміл-2-метоксифенілборонову кислоту (7,66 г; 42,55 ммоль; 1,15 екв.) розчиняли в ТГФ (150 мл) та додавали гідрохлорид 2-метилпропілгідазину (5,30 г; 42,55 ммоль; 1,15 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт до завершення утворення проміжного гідазону. Потім додавали розчин 3-хлор-5,7-диметокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (9,68 г; 37,00 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (200 мл) та перемішували суміш при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення реакції. Після охолодження до кт нерозчинні речовини відфільтровували та два рази промивали ТГФ. Фільтрат випарювали насухо та розтирали отриманий залишок в EtOH до отримання очищеного осаду. Осад відфільтровували та послідовно промивали EtOH (3 ×) та водою (3 ×). Отриману тверду речовину суспендували в ДМФА, обробляли ультразвуком протягом 20 хвилин, фільтрували та промивали ДМФА. Цей процес виконували, поки не була досягнута досить хороша чистота, після чого тверду речовину сушили в вакуумі з отриманням [4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл]-боронової кислоти (2,85 г, 16 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,49 (с, 1H); 7,97 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,86 (с, 2H); 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,44 (м, 2H); 7,02 (д, J=2,0 Гц, 1H); 4,23 (д, J=7,7 Гц, 2H); 4,00 (с, 3H); 3,93 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 2,25 (м, 1H); 0,97 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 262 °С.

Приклад 4: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)етил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл]боронова кислота

Ацетат натрію (83,9 мг; 1,02 ммоль; 1,15 екв.) та гідрохлорид етилгідазину (94,4 мг; 0,98 ммоль; 1,10 екв.) додавали до розчину 4-форміл-2-метоксифенілборонової кислоти (160,0 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.) в етанолі (4 мл). Суміш нагрівали 15 хв. при 80 °С при мікрохвильовому опроміненні. Додавали додаткову кількість гідрохлориду етилгідазину (18,0 мг; 0,19 ммоль; 0,20 екв.) та знову нагрівали реакцію при 80 °С 15 хв. при мікрохвильовому опроміненні. Потім суміш фільтрували та один раз промивали тверда речовина EtOH. Фільтрат випарювали насухо з отриманням неочищеної [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (197,0 мг; 99 %) у вигляді оранжевого сиропу, використовуюваного в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Спосіб А): Rt=1,29 хв; МС: m / z=223 [M+H]⁺

Стадія В: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл) етил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А) (127,0 мг; 0,63 ммоль; 1,00 екв.) та [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (139,9 мг; 0,63 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)етил-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (160,0 мг; 65 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,85 (д, J=7,7 Гц, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,10 (д, J=7,3 Гц, 1H); 7,92 (м, 2H); 7,86 (с, 2H); 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,47 (м, 2H); 4,42 (до, J=7,0 Гц, 2H); 3,92 (с, 3H); 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H). тп: 197-199 °С.

Приклад 5: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-(2-метоксіетил)-гідразоно]метил]-2-метокси-феніл]боронова кислота

Стадія А: [2-метокси-4-[(E)-(2-метоксіетилгідразоно)метил] феніл]боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 4, стадії А, починаючи з 4-форміл-2-метоксифенілборонової кислоти (5,00 г; 27,78 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду (2-метоксіетил)гідазину (3,52 г; 27,78 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеної [2-метокси-4-[(E)-(2-метоксіетилгідразоно)метил] феніл] боронової кислоти (7,00 г; 99 %), що використовується в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод А): Rt=1,22 хв; МС: m / z=253 [M+H]⁺

Стадія В: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-(2-метоксіетил) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А) (5,60 г; 27,78 ммоль; 1,00 екв.) та [2-метокси-4-[(Е)-(2-метоксіетилгідразоно)метил] феніл] боронової кислоти (7,00 г; 27,78 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-(2-метоксіетил) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (5,66 г; 49 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,84 (м, 1H); 8,60 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,86 (м, 4H); 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,43 (м, 2H); 4,59 (т, J=5,5 Гц, 2H); 3,93 (с, 3H); 3,74 (т, J=5,6 Гц, 2H); 3,31 (с, 3H). тп: 240 °С.

Приклад 6: [2-хлор-4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)ізобутил-гідразоно]метил]феніл]боронова кислота

Стадія А: [2-хлор-4-[(Е)-(ізобутилгідразоно)метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 4, стадії А, починаючи з (2-хлор-4-формілфеніл) боронової кислоти (200,0 мг; 1,08 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (135,2 мг; 1,08 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеної [2-хлор-4-[(Е)-(ізобутилгідразоно)метил] феніл] боронової кислоти (300,0 мг; кількісний вихід) у вигляді жовтої олії, використовуваної в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод А): Rt=1,79 хв; МС: m / z=255 [M+H]⁺.

Стадія В: [2-хлор-4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)ізобутил-гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А) (173,4 мг; 0,86 ммоль; 1,00 екв.) та [2-хлор-4-[(Е)-(ізобутилгідразоно)метил] феніл] боронової кислоти (218,9 мг; 0,86 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-хлор-4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)ізобутил-гідразоно] метил] феніл] боронової кислоти (296,0 мг; 82 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,77 (м, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,44 (м, 2H); 8,10 (м, 1H); 7,92 (м, 2H); 7,83 (м, 2H); 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H); 4,27 (д, J=7,7 Гц, 2H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 178-189 °С.

Приклад 7: [4-[(Е)-[ізобутил-(5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 3-хлор-5-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (115,0 мг; 0,58 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного 3-хлор-5-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (125,0 мг; 99 %), що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія В: [4-[(Е)-[ізобутил-(5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-5-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (125,1 мг; 0,58 ммоль; 1,00 екв.) та [4-[(Е)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (приклад 1, стадія В), (145,1 мг; 0,58 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(Е)-[ізобутил-(5 метил 1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (18,0 мг; 7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (с, 1H); 8,54 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,87 (с, 2H); 7,71 (с, 1H); 7,70 (с, 1H); 7,46 (м, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 3,94 (с, 3H); 2,52 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 8: [4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)ізобутил-гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А) (224,0 мг; 1,11 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (166,0 мг; 1,33 ммоль; 1,20 екв.) та 4-формілфенілборонової кислоти (200,0 мг; 1,33 ммоль; 1,20 екв.), з отриманням [4-[(Е)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)ізобутил-гідразоно] метил] феніл] боронової кислоти (31,0 мг; 7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆+10 % об / об D₂O, 400 МГц): δ 8,88 (дд, J=1,1 Гц, J=6,8 Гц, 1H); 8,52 (с, 1H); 8,07 (м, 1H); 7,93 (м, 6H); 4,31 (д, J=7,7 Гц, 2H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 313-343 °С.

Приклад 9: [4-[(Е)-[ізобутил-[5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл] гідразони] метил]-2-метокси-феніл]-боронова кислота

Стадія А: 4-бром-2-метил-бензолсульфонамід

Аміак у MeOH (50,00 мл; 7,00 моль / л; 350,00 ммоль; 5,00 В) по краплях додавали до розчину 4-бром-2-метилбензолсульфоніл-хлориду (10,00 г; 37,10 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (80 мл) та перемішували реакцію 1 год. при кт. Тверда речовина відфільтровують і два рази

промивали ТГФ. Фільтрат випарювали насухо та сушили в вакуумі з отриманням 4-бром-2-метил-бензолсульфонамід (9,10 г; 98 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,64 (дд, J=0,7 Гц, J=1,8 Гц, 1H); 7,59 (ддд, J=0,5 Гц, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,44 (м, 2H); 2,57 (с, 3H).

5 Стадія В: 5-бром-2-сульфамойл-бензойна кислота

Перманганат калію (14,37 г; 90,90 ммоль; 2,50 екв.) додавали до суспензії 4-бром-2-метил-бензолсульфонамід (9,10 г; 36,38 ммоль; 1,00 екв.) в 1,0 М водному NaOH (109 мл). Потім реакцію перемішували 2 год. при 100 °C і охолоджували до кт. Після фільтрації фільтрат підкислюють до pH 1 конц. HCl та утворився осад відфільтровують, промивають водою та сушили в вакуумі з отриманням 5-бром-2-сульфамойл-бензойної кислоти (4,84 г; 63 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,92 (шс, 1H); 7,93 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,88 (м, 2H); 7,28 (с, 2H).

Стадія С: 5-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-он

5-бром-2-сульфамойл-бензойну кислоту (6,30 г; 22,49 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в сірчаній кислоті (16 мл) та перемішували реакцію 1 год. при кт. Потім реакційну суміш вливали в лід (250 мл) та фільтрували тверду фазу. Потім її промивали водою (3 ×) та сушили в вакуумі з отриманням 5-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (5,25 г; 89 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,13 (дд, J=1,8 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=0,7 Гц, J=1,8 Гц, 1H); 8,07 (дд, J=0,7 Гц, J=8,1 Гц, 1H).

20 Стадія D: 5-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

5-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-он (2,50 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.) Суспендованих в Оксихлорид фосфору (V) (9,00 мл; 0,10 моль; 10,00 екв.) та перемішували суміш 2 год. при нагріванні зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш випарювали досуха та 3 рази переганяли з толуолом, отримавши 5-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид (теор. = 2,68 г), який використовується в наступній стадії без очищення.

25 Стадія E: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 4, стадії A, починаючи з 4-хлор-3-метоксибензальдегід (1,63 г; 9,56 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (1,19 г; 9,56 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1 аміну (теор. = 2,30 г), що використовується в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод A): Rt=2,33 хв; МС: m / z=241 [M+H] +.

Стадія F: 5-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

35 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 5-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (2,68 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (2,30 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 5-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (1,90 г; 41 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,99 (д, J=1,5 Гц, 1H); 8,57 (с, 1H); 8,11 (дд, J=1,7 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 8,08 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,44 (дд, J=1,7 Гц, J=8,2 Гц, 1H); 4,27 (д, J=7,8 Гц, 2H); 4,03 (с, 3H); 2,25 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Стадія G: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-амін

45 Біс (пінаколато) дібор (785,7 мг; 3,09 ммоль; 1,00 екв.), Ацетат калію (911,0 мг; 9,28 ммоль; 3,00 екв.) та комплекс дихлорида 1,1'-біс (дифенілфосфіно) ферроцен-паладію (II) та дихлорметана (252,7 мг; 0,31 ммоль; 0,10 екв.) додавали до розчину 5-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (1,50 г; 3,09 ммоль; 1,00 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) під атмосферою азоту. Потім реакцію перемішували 1 год. при нагріванні зі зворотним холодильником. Потім реакцію охолоджували до кт і видаляли діоксан. Залишок розбавляли ДХМ і два рази промивали органічну фазу водою, сушили над MgSO₄ і випарювали. Темний залишок очищали за допомогою хроматографії (30-50 % EtOAc в циклогексані) з отриманням N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-аміну (1,40 г; 85 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,17 (с, 1H); 8,57 (с, 1H); 8,09 (м, 2H); 7,63 (м, 2H); 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H); 4,27 (д, J=7,8 Гц, 2H); 3,97 (с, 3H); 2,30 (м, 1H); 1,33 (с, 12H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадія H: 3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-ол

60 N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-діоксиборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-амін (700,0 мг; 1,32 ммоль; 1,00 екв.) суспендованих в ТГФ (25 мл). Додавали пероксид водню (187 мкл; 3,29 ммоль; 2,50 екв.) та гідроксид натрію (1,97 мл; 1М в воді; 1,97 ммоль; 1,50 екв.) та перемішували суміш 30 хв. при кт. Потім реакцію підкислюють до pH 1 1Н НСІ і випарювали насухо. Залишок збирали водою та утворилося
 5 тверда речовина відфільтровують, промивають водою та сушили з отриманням 3-[[E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1, 2-бензотіазол-5-ол (500,0 мг; 90 %) у вигляді коричневої твердої речовини, що використовується в наступній стадії без очищення. 1Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,89 (шс, 1Н); 8,51 (с, 1Н); 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1Н); 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1Н); 7,62 (м, 2Н); 7,46 (дд, J=1,7 Гц, J=8,2 Гц, 1Н); 7,19 (дд, J=2,2 Гц, J=8,3 Гц, 1Н); 4,24 (д, J=7,6 Гц, 2Н); 3,99 (с, 3Н); 2,26 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

10 Стадія І: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Карбонат цезію (231,7 мг; 0,71 ммоль; 1,50 екв.) Додавали до суспензії 3-[[E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1, 1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-ол (200,0 мг; 0,47 ммоль; 1,00 екв.) в ДМФА (1,00 мл) та перемішували суміш 10 хв. при кт. Потім додавали 2-брометилметиловий ефір (90 мкл; 0,95 ммоль; 2,00 екв.) та перемішували реакцію 1 год. при 50 °С. Реакцію охолоджували до кт і додавали воду, а потім EtOAc. Органічну фазу збирали, а водну фазу одноразово екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали водою та сольовим розчином і потім випарювали насухо з отриманням N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (170,0 мг; 75 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (с, 1Н); 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1Н); 7,61 (м, 2Н); 7,44 (м, 2Н); 4,26 (м, 4Н); 4,00 (с, 3Н); 3,67 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

20 Стадія J: [4-[(E)-[ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл] гідразони] метил]-2-метокси-феніл]-боронова кислота

25 У реакторі Q-tube тетрагідроксидібор (95,3 мг; 1,06 ммоль; 3,00 екв.), N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін (170,0 мг; 0,35 ммоль; 1,00 екв.) та ацетат калію (104,3 мг; 1, 06 ммоль; 3,00 екв.) розчиняли в EtOH (4 мл). Суміш дегазували, після чого додавали хлор (2-діциклогексилфосфіно-2', 4', 6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл) [2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)] паладій (II) (55,7 мг; 0,07 ммоль; 0,20 екв.) та 2-діциклогексилфосфіно-2', 4', 6'-тріізопропілбіфеніл (16,9 мг; 0,04 ммоль; 0,10 екв.). Реакцію перемішували при 80 °С протягом 1 год. і охолоджували до кт. Додавали 1Н НСІ до pH=2 і екстрагували суміш EtOAc. Органічну фазу промивали водою (3 x) та сольовим розсолом, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо. Отриманий залишок спочатку очищали за допомогою хроматографії (від 0 до 5 % MeOH в ДХМ), а потім препаративної ЖХ-МС (колонка: Kinetex C18, 30 x 150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв; Елюювання: H₂O, 0,1 % HCOOH / ACN, 0,1 % HCOOH; Градієнт: 10 % ACN за 12 хвилин) з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл] гідразони] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (50,0 мг; 59 %) у вигляді бежевої твердої речовини.
 40 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1Н); 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н); 7,87 (с, 2Н); 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1Н); 7,44 (м, 3Н); 4,27 (м, 4Н); 3,93 (с, 3Н); 3,68 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 194 °С. Елюювання: H₂O, 0,1 % HCOOH / ACN, 0,1 % HCOOH; Градієнт: 10 % ACN за 12 хвилин) з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл] гідразони] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (50,0 мг; 59 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1Н); 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н); 7,87 (с, 2Н); 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1Н); 7,44 (м, 3Н); 4,27 (м, 4Н); 3,93 (с, 3Н); 3,68 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 194 °С. Елюювання: H₂O, 0,1 % HCOOH / ACN, 0,1 % HCOOH; Градієнт: 10 % ACN за 12 хвилин) з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-5-(2-метоксіетоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл] гідразони] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (50,0 мг; 59 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1Н); 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н); 7,87 (с, 2Н); 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1Н); 7,44 (м, 3Н); 4,27 (м, 4Н); 3,93 (с, 3Н); 3,68 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 194 °С. 87 (с, 2Н); 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1Н); 7,44 (м, 3Н); 4,27 (м, 4Н); 3,93 (с, 3Н); 3,68 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 194 °С. 87 (с, 2Н); 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1Н); 7,44 (м, 3Н); 4,27 (м, 4Н); 3,93 (с, 3Н); 3,68 (м, 2Н); 3,32 (с, 3Н); 2,27 (м, 1Н); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 194 °С.

Приклад 10: [4-[(E)-[(6-ціано-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 5-бром-2-метил-бензолсульфонамід

60 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в

прикладі 9, стадії А, починаючи з 5-бром-2-метилбензолсульфонілхлориду (100,00 г; 0,37 моль; 1,00 екв.), з отриманням 5-бром-2-метил-бензолсульфонаміду (92,00 г; 99 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,95 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,69 (дд, J=2,1 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 7,47 (шс, 2H); 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H); 2,54 (с, 3H).

5 Стадія В: 4-бром-2-сульфамойлбензойная кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, як в прикладі 9, стадії В, починаючи з 5-бром-2-метил-бензолсульфонаміда (50,00 г; 0,20 моль; 1,00 екв.), з отриманням 4-бром-2-сульфамойлбензойной кислоти (43 г; 77 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,82 (шс, 1H); 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,91 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,35 (с, 2H).

10 Стадія С: 6-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії С, починаючи з 4-бром-2-сульфамойлбензойной кислоти (81,00 г; 0,289 моль; 1,00 екв.), з отриманням 6-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (69,30 г; 91 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,48 (д, J=1,7 Гц, 1H); 8,08 (дд, J=1,7 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 7,85 (д, J=8,1 Гц, 1H).

15 Стадія D: 6-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії D, починаючи з 6-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (2,50 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 6-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (теор. = 2,68 г), що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія E: 6-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 6-бром-3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (2,68 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (приклад 9, стадія E) (2,30 г; 9,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 6-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (2,20 г; 47 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,68 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H); 8,15 (дд, J=1,8 Гц, J=8,6 Гц, 1H); 7,60 (м, 2H); 7,48 (дд, J=1,8 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 4,26 (д, J=7,8 Гц, 2H); 3,99 (с, 3H); 2,26 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадія F: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії G, починаючи з 6-бром-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (2,20 г; 4,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-аміну (2,10 г; 87 %) у вигляді оранжевого твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,85 (д, J=8,4 Гц, 1H); 8,56 (с, 1H); 8,17 (дд, J=1,1 Гц, J=8,0 Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,52 (дд, J=1,7 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 4,28 (д, J=7,8 Гц, 2H); 4,00 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 1,07 (с, 12H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадія G: 3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-ізобутил-аміно-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-ол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії H, починаючи з N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-бензотіазол-3-аміну (2,10 г; 3,95 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-ізобутил-аміно-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-ол (1,30 г; 78 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 11,27 (с, 1H); 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1H); 8,49 (с, 1H); 7,60 (м, 2H); 7,46 (дд, J=1,8 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,30 (д, J=2,3 Гц, 1H); 7,20 (дд, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H); 4,22 (д, J=7,8 Гц, 2H); 3,98 (с, 3H); 2,25 (м, 1H); 0,97 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Стадія H: 3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-ізобутил-аміно-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-іл тріфторметан-сульфонат

3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно]-ізобутил-аміно-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-ол (500,0 мг; 1,19 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ДХМ (15 мл) та охолоджували до 0 °С. Потім додавали N, N-діізопропілетиламін (240 мкл; 1,48 ммоль; 1,25 екв.) з подальшим додаванням тріфторметансульфонового ангідриду (250 мкл; 1,48 ммоль; 1,25 екв.). Через 3 год. при кт додавали додаткову кількість N, N-діізопропілетиламін (240 мкл; 1,48 ммоль; 1,25 екв.) та тріфторметансульфонового ангідриду (250 мкл; 1,48 ммоль; 1,25 екв.). Через 18 год. при кт знову додавали додаткову кількість N, N-діізопропілетиламін (490 мкл; 2,96 ммоль; 2,50 екв.) та

трифторметансульфонового ангідриду (490 мкл; 2,96 ммоль; 2,50 екв.). Ще через 5 год. при кт реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ ($\times 3$). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили MgSO_4 і випарювали у вакуумі. Залишок збирали ДХМ і додавали 1Н HCl . Потім органічну фазу промивали водою, сушили MgSO_4 і випарювали насухо з отриманням 3-[[(E) -(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-іл] трифторметансульфоната (749,0 мг; 87 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,94 (д, $J=8,9$ Гц, 1H); 8,59 (с, 1H); 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H); 8,11 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,51 (дд, $J=1,8$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H); 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H); 3,98 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 6H). 2-бензотіазол-6-іл] трифторметансульфоната (749,0 мг; 87 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,94 (д, $J=8,9$ Гц, 1H); 8,59 (с, 1H); 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H); 8,11 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,51 (дд, $J=1,8$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H); 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H); 3,98 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 6H). 2-бензотіазол-6-іл] трифторметансульфоната (749,0 мг; 87 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,94 (д, $J=8,9$ Гц, 1H); 8,59 (с, 1H); 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H); 8,11 (дд, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,51 (дд, $J=1,8$ Гц, $J=8,4$ Гц, 1H); 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H); 3,98 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Стадія І: 3-[[(E) -(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-карбонітрил

3-[[(E) -(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-іл] трифторметансульфонат (400,0 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ДМФА (3 мл). Додавали ціанід цинку (64,4 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) та тетракіс (трифенілфосфін) паладій (0) (63,4 мг; 0,05 ммоль; 0,10 екв.). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 150 °С протягом 35 хв. Потім її розбавляли і екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали сольовим розчином і випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від 0 до 30 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 3-[[(E) -(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-6-карбонітрил (75,0 мг; 32 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H); 8,80 (с, 1H); 8,60 (с, 1H); 8,43 (дд, $J=1,4$ Гц, $J=8,2$ Гц, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,48 (дд, $J=1,5$ Гц, $J=7,9$ Гц, 1H); 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H); 3,99 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Стадія J: [4-[[(E) -(6-ціано-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3-[[(E) -(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензо-тіазол-6-карбонітрил (60,0 мг; 0,13 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[[(E) -(6-ціано-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (10,0 мг; 18 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H); 8,81 (д, $J=1,1$ Гц, 1H); 8,60 (с, 1H); 8,46 (дд, $J=1,4$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H); 7,90 (с, 2H); 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H); 7,45 (м, 2H); 4,29 (д, $J=7,7$ Гц, 2H); 3,92 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Приклад 11: [4-[[(E) -(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-(2-метоксіетокси) феніл] боронова кислота

Стадія А: метил-4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензоат

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії І, починаючи з метил-4-бром-3-гідроксибензоату (2,00 г; 8,66 ммоль; 1,00 екв.) та 1 бром-2-метоксіетана (1,22 мл; 12,98 ммоль; 1,50 екв.), з отриманням метил-4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензоату (1,47 г; 59 %). ЖХ-МС (Метод В): $R_t=2,73$ хв; МС: $m/z=257-259$ [$M+H-\text{OMe}$] +.

Стадія В: [4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метанол

Метил-4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензоат (1,47 г; 5,07 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ДХМ (50 мл) та охолоджували до 0 °С, потім додавали DIBAL-H (15,2 мл; 15,2 ммоль; 3,00 екв.; 1М розчин в циклогексані) протягом 15 хв. Суміш перемішували 5 год. при кт. Після додавання насиченого водного розчину хлориду амонію отриману двухфазну суміш енергійно перемішували протягом 2 год., а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали насухо з отриманням [4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метанолу (1,08 г; 82 %). ЖХ-МС (Метод В): $R_t=2,16$ хв; МС: $m/z=243-245$ [$M+H-\text{OH}$] +.

Стадія С: 4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензальдегід

У посудину послідовно вносили ДХМ (9 мл), [4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метанол (1,10 г; 4,14 ммоль; 1,00 екв.) та діацетат йодбензолу (1,47 г; 4,55 ммоль; 1,10 екв.). Після розчинення діацетату йодбензолу (ендотермічний процес) додавали TEMPO (65,0 мг; 0,41 ммоль; 0,10 екв.) та отриману суміш перемішували 2 год. при кт. ДХМ випарювали, а залишок

очищали за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 40 % EtOAc в н-гептані) з отриманням 4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензальдегіду (830,0 мг; 77 %). ЖХ-МС (Метод В): Rt=1,36 хв; МС: m / z=258-260 [M+H]⁺.

Стадія D: трет-бутил-N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно] карбамат

Трет-бутилкарбазат (296,0 мг; 2,24 ммоль; 0,70 екв.) Додавали до суспензії 4-бром-3-(2-метоксіетоксі) бензальдегіду (830,0 мг; 3,20 ммоль; 1,00 екв.) в EtOH (18 мл) та перемішували реакцію при кт протягом ночі. Після випарювання у вакуумі залишок розтирали з н-гептаном і фільтрували з одержанням трет-бутил-N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-карбамату (895,0 мг; 75 %). ЖХ-МС (Метод D): Rt=2,05 хв; МС: m / z=317-319 [M+H-tBu]⁺.

Стадія E: трет-бутил-N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-N-ізобутил-карбамат

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії I, починаючи з трет-бутил-N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно] карбамат (300,0 мг; 0,80 ммоль; 1,00 екв.) та 1-бром-2-метилпропан (165,0 мг; 1,21 ммоль; 1,50 екв.), з отриманням трет-бутил N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-N-ізобутил-карбамат (293,0 мг; 85 %). ЖХ-МС (Метод D): Rt=2,73 хв; МС: m / z=373-375 [M+H-tBu]⁺.

Стадія F: N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-2-метил-пропан-1-амін

Розчин трет-бутил-N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-N-ізобутил-карбамат (293,0 мг; 0,68 ммоль; 1,00 екв.) в 4,0М розчині HCl в 1,4-діоксані (3,5 мл) перемішували 15 хвилин при кт. Реакцію випарювали у вакуумі з отриманням N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (261,0 мг; кільк.), використовуюваного безпосередньо в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод В): Rt=3,11 хв; МС: m / z=329-331 [M+H]⁺.

Стадія G: N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл]-метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (160,0 мг; 0,79 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (261,0 мг; 0,79 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (343,0 мг; 87 %). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,82 (м, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,60 (с, 1H); 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H); 4,31 (м, 4H); 3,77 (т, J=4,5 Гц, 2H); 3,36 (с, 3H); 2,26 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Стадія H: N-ізобутил-N-[(E)-[3-(2-метоксіетоксі)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) феніл] метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії G, починаючи з N-[(E)-[4-бром-3-(2-метоксіетоксі) феніл] метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (260,0 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-ізобутил-N-[(E)-[3-(2-метоксіетоксі)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) феніл] метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (100,0 мг; 56 %). ЖХ-МС (Метод F): Rt=2,56 хв; МС: m / z=542 [M+H]⁺.

Стадія I: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-(2-метоксіетоксі) феніл] боронова кислота

N-ізобутил-N-[(E)-[3-(2-метоксіетоксі)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) феніл] метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін (100,0 мг; 0,18 ммоль; 1,00 екв.) суспендованих в суміші ацетонітрилу (2,3 мл) та HCl (1М в воді, 1,00 мл; 1,00 ммоль; 5,56 екв.). Потім суміш нагрівали при 50 °С до завершення реакції, охолоджували до кт і випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (50-100 % EtOAc в н-гептані) з отриманням [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-(2-метоксіетоксі) феніл] боронової кислоти (10,0 мг; 12 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,78 (д, J=7,6 Гц, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,97 (м, 2H); 7,69 (м, 2H); 7,38 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,28 (с, 1H); 5,89 (с, 2H); 4,28 (м, 4H); 3,82 (т, J=4,5 Гц, 2H); 3,49 (с, 3H); 2,34 (м, 1H); 1,08 (д, J=6,7 Гц, 6H). тп:

Приклад 12: [4-[(E)-[5-(3-гідроксіпропокси)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія A: 5-[3-[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксіпропокси]-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії I, починаючи з 3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-

1, 1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-ол (приклад 9, стадія Н), (250,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та (3-бромпропоксі)-трет-бутилдіметилсілана (210 мкл; 0,89 ммоль; 1,50 екв.), з отриманням 5-[3-[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксипропоксі]-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл) метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (352,0 мг; 99 %) у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,56 (с, 1H); 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,61 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,49 (дд, J=1,8 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=2,3 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 4,28 (д, J=7,6 Гц, 2H); 4,21 (т, J=6,1 Гц, 2H); 4,00 (с, 3H); 3,75 (т, J=6,1 Гц, 2H); 2,28 (м, 1H); 1,93 (м, 2H); 1,00 (д, J=6,8 Гц, 6H); 0,82 (с, 9H); 0,00 (с, 6H).

Стадія В: 3-[3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-іл] окси]-пропан-1-ол

5-[3-[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксипропоксі]-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1, 2-бензотіазол-3-аміну (352,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ТГФ (2 мл). Додавали 1М фторид тетрабутиламонію в ТГФ (1,78 мл; 1,00 моль / л; 1,78 ммоль; 3,00 екв.) та перемішували суміш 1 год. при кт. Після випарювання залишок збирали в EtOAc і двічі промивали насиченим розчином NaHCO₃. Потім органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (50-100 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 3-[3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-іл] окси] пропан-1-ол (290,0 мг; 100 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,54 (с, 1H); 8,36 (м, 1H); 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,63 (м, 2H); 7,47 (м, 1H); 7,41 (м, 1H); 4,61 (т, J=5,0 Гц, 1H); 4,26 (д, J=7,8 Гц, 2H); 4,20 (т, J=6,5 Гц, 2H); 3,99 (с, 3H); 3,56 (до, J=5,9 Гц, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,89 (Квінт., J=6,2 Гц, 2H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадія С: [4-[(E)-[5-(3-гідроксіпропоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3-[3-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-ізобутил-аміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-5-іл] окси] пропан-1-ол (284,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[5-(3-гідроксіпропоксі)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (11,0 мг; 4 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,53 (с, 1H); 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H); 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,88 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,43 (м, 3H); 4,61 (т, J=5,2 Гц, 1H); 4,27 (д, J=7,7 Гц, 2H); 4,20 (т, J=6,4 Гц, 2H); 3,92 (с, 3H); 3,55 (м, 2H); 2,27 (м, 1H); 1,89 (Квінт., J=6,3 Гц, 2H); 0,98 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 13: [4-[(E)-[ізобутил-(8-метоксіхіназолін-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліна (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), Гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (128,1 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (184,9 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-(8-метоксіхіназолін-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (276,8 мг; 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,73 (с, 1H); 8,57 (дд, J=0,8 Гц, J=8,7 Гц, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,77 (с, 2H); 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,52 (т, J=8,3 Гц, 1H); 7,42 (с, 1H); 7,35 (дд, J=0,9 Гц, J=3,7 Гц, 1H); 7,33 (д, J=3,3 Гц, 1H); 4,45 (д, J=7,5 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 3,86 (с, 3H); 2,31 (м, 1H); 0,96 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 14: [4-[(E)-[1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил]-2-етоксифеніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (52,0 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (32,1 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.) та (2-етокси-4-формілфеніл)-боронової кислоти (50,0 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил]-2-етокси-феніл] боронової кислоти (12,0 мг; 11 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,85 (м, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,83 (с, 2H); 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,46 (м, 2H); 4,28 (д, J=7,9 Гц, 2H); 4,22 (до, J=7,0 Гц, 2H); 2,28 (м, 1H); 1,43 (т, J=6,9 Гц, 3H); 0,99 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 15: [2-хлор-4-[(E)-[5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-5,7-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 3, стадія А), (107,3 мг; 0,41 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (51,2 мг; 0,41 ммоль; 1,00 екв.) та (2-хлор-4-формілфеніл) боронової кислоти (75,6 мг; 0,41 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-хлор-4-[(E)-[5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутил-гідразоно]

метил] феніл] боронової кислоти (24,0 мг; 12 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,50 (с, 1H); 8,45 (с, 2H); 7,92 (д, $J=2,0$ Гц, 1H); 7,87 (д, $J=1,1$ Гц, 1H); 7,75 (дд, $J=1,3$ Гц, $J=7,7$ Гц, 1H); 7,57 (д, $J=7,5$ Гц, 1H); 7,01 (д, $J=1,8$ Гц, 1H); 4,23 (д, $J=7,5$ Гц, 2H); 3,97 (с, 6H); 2,25 (м, 1H); 0,97 (д, $J=6,6$ Гц, 6H). тп: 211 °C.

5 Приклад 16: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-втор-бутил-гідразоно] метил]-2-метоксифеніл] боронова кислота

Стадія А: трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)-метиленаміно] карбамат

10 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 11, стадії D, починаючи з 4-хлор-3-метоксибензальдегід (300,0 мг; 1,76 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно] карбамат (483,0 мг; 96 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 11,00 (шс, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1H); 7,34 (д, $J=1,8$ Гц, 1H); 7,17 (дд, $J=1,7$ Гц, $J=8,2$ Гц, 1H); 3,89 (с, 3H); 1,47 (с, 9H).

Стадія В: трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-втор-бутил-карбамат

15 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії I, починаючи з трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно] карбамат (253,0 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.) та 2-бромбутана (6 × 105 мкл; 0,98 ммоль; 6 × 1,10 екв.), з отриманням трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-втор-бутил-карбамат (200,0 мг; 66 %). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,88 (с, 1H); 7,47 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); 7,45 (д, $J=1,7$ Гц, 1H); 7,30 (дд, $J=1,7$ Гц, $J=8,2$ Гц, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,89 (с, 3H); 1,71 (м, 1H); 1,55 (м, 1H); 1,47 (с, 9H); 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 3H); 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Стадія С: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-бутан-2-амін

20 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 11, стадії F, починаючи з трет-бутил-N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-N-втор-бутил-карбамат (200,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно] бутан-2-аміну (теор. = 141,3 мг) у вигляді жовтої олії, використовуваної в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод А): Rt=2,32 хв; МС: m/z=241 [M+H]⁺.

Стадія D: N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-1,1-діоксо-N-втор-бутил-1,2-бензотіазол-3-амін

30 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, як в прикладі 1, стадії C, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (106,3 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно] бутан-2-аміну (141,0 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-1,1-діоксо-N-втор-бутил-1,2-бензотіазол-3-аміну (80,0 мг; 37 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ЖХ-МС (Метод А): Rt=2,41 хв; МС: m/z=406 [M+H]⁺.

35 Стадія E: [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-втор-бутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

40 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з N-[(E)-(4-хлор-3-метокси-феніл)метиленаміно]-1,1-діоксо-N-втор-бутил-1,2-бензотіазол-3-аміну (80,0 мг; 0,20 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-втор-бутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (13,0 мг; 16 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,71 (с, 1H); 8,58 (м, 1H); 8,08 (м, 1H); 7,87 (с, 2H); 7,85 (м, 2H); 7,69 (д, $J=7,7$ Гц, 1H); 7,48 (м, 2H); 5,00 (м, 1H); 3,90 (с, 3H); 2,19 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,57 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); 0,91 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

45 Приклад 17: [4-[(E)-[(6,8-діметоксіхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метоксифеніл] боронова кислота

50 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, як в прикладі 3, стадії B, починаючи з 4-хлор-6,8-діметоксіхіназоліна (200,0 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.), Гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (110,9 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (160,2 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[(6,8-діметоксіхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (55,0 мг; 14 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,61 (с, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,01 (д, $J=2,6$ Гц, 1H); 7,76 (с, 2H); 7,60 (д, $J=7,5$ Гц, 1H); 7,43 (дд, $J=1,1$ Гц, $J=7,7$ Гц, 1H); 7,40 (д, $J=1,1$ Гц, 1H); 7,01 (д, $J=2,6$ Гц, 1H); 4,42 (д, $J=7,7$ Гц, 2H); 3,94 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 2,31 (м, 1H); 0,96 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). тп: 204 °C.

55 Приклад 18: [4-[(E)-[(7-фторхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метоксифеніл] боронова кислота

60 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії B, починаючи з 4-хлор-7-фторхіназоліна (100,0 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (68,3 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-

метоксіфенілборонової кислоти (98,6 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[(7-фторхіназолін-4-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (120,0 мг; 55 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ 9,16 (дд, J=6,5 Гц, J=9,5 Гц, 1H); 8,74 (с, 1H); 8,33 (с, 1H); 7,78 (с, 2H); 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,57 (м, 2H); 7,41 (с, 1H); 7,36 (дд, J=1,0 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 4,47 (д, J=7,6 Гц, 2H); 3,88 (с, 3H); 2,33 (м, 1H); 0,97 (д, J=6,7 Гц, 6H). тп: 175 °C.

Приклад 19: [4-[(E)-[ізобутил-(6-метоксіхіназолін-4-іл) гідразоно] метил]-2-метоксифеніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-6-метоксіхіназоліну (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (128,1 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (184,9 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-(6 метоксіхіназолін 4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (164,0 мг; 39 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ 8,65 (с, 1H); 8,54 (д, J=2,9 Гц, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,82 (д, J=9,2 Гц, 1H); 7,77 (с, 2H); 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,59 (дд, J=2,9 Гц, J=9,1 Гц, 1H); 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,41 (м, 1H); 4,45 (д, J=7,7 Гц, 2H); 3,86 (с, 3H); 3,82 (с, 3H); 2,33 (м, 1H); 0,97 (д, J=6,7 Гц, 6H). тп: 164 °C.

Приклад 20: [4-[(E)-[ізобутил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлортен [3,2-d] піримідину (100,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (73,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (105,5 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[ізобутил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (101,0 мг; 45 %) у вигляді білого твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,67 (с, 1H); 8,35 (д, J=5,7 Гц, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,80 (с, 2H); 7,68 (м, 2H); 7,52 (дд, J=1,1 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 7,49 (д, J=5,5 Гц, 1H); 4,40 (д, J=7,7 Гц, 2H); 3,96 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,95 (д, J=6,8 Гц, 6H). тп: 170 °C.

Приклад 21: [4-[(E)-[етил (8-метоксіхіназолін-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліну (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлориду етилгідазину (136,7 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (184,9 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[етил (8-метоксіхіназолін-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (64,9 мг; 17 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,96 (с, 1H); 8,75 (м, 2H); 7,79 (м, 1H); 7,70 (м, 2H); 7,49 (д, J=1,1 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=1,3 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 4,71 (до, J=6,9 Гц, 2H); 4,09 (с, 3H); 3,89 (с, 3H); 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 22: [2-метокси-4-[(E)-[(8-метоксіхіназолін-4-іл)метил-гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліну (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), метилгідазину (55 мкл; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (184,9 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[(E)-[(8-метоксіхіназолін-4-іл)метил-гідразоно] метил] феніл] боронової кислоти (218,6 мг; 58 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,93 (с, 1H); 8,81 (дд, J=0,9 Гц, J=8,8 Гц, 1H); 8,63 (с, 1H); 7,79 (м, 1H); 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,67 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,45 (д, J=0,9 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=1,1 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 4,08 (с, 3H); 4,01 (с, 3H); 3,89 (с, 3H).

Приклад 23: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: [4-бром-3 (гідроксиметил) феніл] метанол
2-бромбензол-1,5-дикарбонову кислоту (2,00 г; 8,16 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ТГФ (20 мл). Потім повільно додавали розчин боран-тетрагідрофуранового комплексу (28,57 мл; 1,00 моль / л; 28,57 ммоль; 3,50 екв.) та реакційну суміш при кт протягом ночі. Після зупинки реакції MeOH випарювали ТГФ та додавали EtOAc. Органічну фазу збирали і водну фазу одноразово екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали водою та сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо з отриманням [4-бром-3 (гідроксиметил) феніл] метанолу (1,00 г; 56 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,51 (м, 1H); 7,49 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,13 (м, 1H); 5,41 (т, J=5,5 Гц, 1H); 5,27 (т, J=5,7 Гц, 1H); 4,49 (м, 4H).

Стадія В: (1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в

прикладі 9, стадії J, починаючи з [4-бром-3 (гідроксиметил) феніл] метанола (130,0 мг; 0,60 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням (1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-метанола (93,0 мг; 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,09 (с, 1Н); 7,66 (д, J=7,4 Гц, 1Н); 7,34 (м, 1Н); 7,28 (м, 1Н); 5,24 (т, J=5,8 Гц, 1Н); 4,97 (с, 2Н); 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2Н).

5 Стадія С: 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід

Циліт (450,0 мг) та РСС (212,9 мг; 0,99 ммоль; 1,80 екв.) додавали до розчину (1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-метанола (90, 0 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) в ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі, фільтрували та тверду фазу промивали ДХМ. Фільтрат випарювали насухо, а залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт ДХМ / (ДХМ / EtOH 90/10) з 5 до 80 %) з отриманням 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (54,0 мг; 61 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,09 (с, 1Н); 9,47 (с, 1Н); 7,93 (м, 2Н); 7,88 (м, 1Н); 5,09 (с, 2Н).

Стадія D: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-амін

15 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 4, стадії А, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (28,0 мг; 0,17 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (21,5 г; 0,17 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (34,0 мг; 85 %), що використовується в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод А): Rt=1,77 хв.; МС: m / z=233 [M+H]⁺.

20 Стадія Е: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

25 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (29,5 мг; 0,15 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (34, 0 мг; 0,15 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (25,0 мг; 43 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,37 (с, 1Н); 8,84 (д, J=7,9 Гц, 1Н); 8,63 (с, 1Н); 8,10 (дд, J=0,7 Гц, J=7,5 Гц, 1Н); 7,96 (м, 1Н); 7,90 (м, 4Н); 5,11 (с, 2Н); 4,32 (д, J=7,9 Гц, 2Н); 2,28 (м, 1Н); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 112-196 °С.

30 Приклад 24: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

35 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (62,3 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду (2-метоксіетил) гідазину (39,1 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіда (приклад 23, стадія С), (50,0 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (100,0 мг; 81 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,37 (шс, 1Н); 8,82 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 8,68 (с, 1Н); 8,10 (м, 1Н); 7,91 (м, 5Н); 5,11 (с, 2Н); 4,61 (т, J=5,6 Гц, 2Н); 3,75 (т, J=5,5 Гц, 2Н); 3,30 (с, 3Н). тп: 227 °С.

40 Приклад 25: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

45 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (49,8 мг; 0,25 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду (3-метоксіпропіл)-гідазину (34,7 мг; 0,25 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (40,0 мг; 0,25 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (20,0 мг; 20 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,36 (с, 1Н); 8,83 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 8,58 (с, 1Н); 8,10 (дд, J=0,8 Гц, J=7,4 Гц, 1Н); 7,96 (м, 1Н); 7,88 (м, 4Н); 5,11 (с, 2Н); 4,45 (т, J=7,3 Гц, 2Н); 3,47 (т, J=5,9 Гц, 2Н); 3,26 (с, 3Н); 1,99 (м, 2Н).

50 Приклад 26: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

55 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (62,3 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), метилгідазину (16 мкл; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (50,0 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (7,0 мг; 6 %) у вигляді сірої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,36 (с, 1Н); 8,89 (д, J=7,9 Гц, 1Н); 8,54 (с, 1Н); 8,10 (дд, J=0,7 Гц, J=7,5 Гц, 1Н); 7,97 (м, 1Н);

7,88 (м, 4H); 5,12 (с, 2H); 3,83 (с, 3H).

Приклад 27: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (62,3 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 1-етилгідазину (29,8 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (50,0 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (30,0 мг; 26 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,36 (с, 1H); 8,83 (д, J=7,9 Гц, 1H); 8,62 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,96 (м, 1H); 7,89 (м, 4H); 5,11 (с, 2H); 4,44 (до, J=6,9 Гц, 2H); 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H). тп: 218 °С.

Приклад 28: 5-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 3-хлор-5-фтор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 5-фтор-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (100,0 мг; 0,50 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного 3-хлор-5-фтор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (теор. = 109,2 мг), що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія В: 5-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-5-фтор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (109,2 мг; 0,50 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (62,3 мг; 0,50 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (81,0 мг; 0,50; 1,00 екв.), з отриманням 5-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (85,0 мг; 41 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,37 (с, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,50 (дд, J=2,3 Гц, J=10,0 Гц, 1H); 8,20 (дд, J=5,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,87 (м, 3H); 7,78 (м, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 2,27 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 230 °С.

Приклад 29: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-5-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 7, стадія А), (110,0 мг; 0,51 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (63,6 мг; 0,51 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (82,6 мг; 0,51 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (53,0 мг; 25 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,35 (с, 1H); 8,69 (с, 1H); 8,63 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,91 (м, 2H); 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,70 (м, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 2,53 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 180 °С.

Приклад 30: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 3-хлор-6-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (90,0 мг; 0,42 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного 3-хлор-6-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (теор. = 97,8 мг), що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія В: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-6-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (97,8 мг; 0,42 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (52,3 мг; 0,42 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (68,0 мг; 0,42 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (36,0 мг; 20 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,36 (шс, 1H); 8,72 (д, J=8,8 Гц, 1H); 8,59 (с, 1H); 7,88 (м, 3H); 7,66 (д, J=2,4 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=2,4 Гц, J=9,0 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,28 (д, J=7,9 Гц, 2H); 3,97 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 168 °С.

Приклад 31: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-он

Комплекс дихлорида 1,1'-біс (дифенілфосфіно) фероцен-паладію (II) з дихлорметаном (46,7 мг; 0,06 ммоль; 0,05 екв.) та триметилбороксін (240 мкл; 1,72 ммоль; 1,50 екв.) додавали до розчину 6-бром-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (приклад 10, стадія С), (300,0 мг; 1,14 ммоль; 1,00 екв.) в диметиловому ефірі етиленгліколю (3 мл), попередньо дегазувати аргоном. Додавали розчин K_2CO_3 (237,3 мг; 1,72 ммоль; 1,50 екв.) у воді (1 мл) та реакційну суміш 15 хв. при 120 °С при мікрохвильовому опроміненні. Потім суміш фільтрували та випарювали фільтрат. Залишок збирали водою та два рази екстрагували EtOAc. Водну фазу підкислюють 1Н НСІ і два рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали у вакуумі з отриманням 6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (теор. = 225, 7 мг) у вигляді коричневого порошку, використовуюваного в наступній стадії без очищення. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,99 (м, 1H); 7,88 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,73 (м, 1H); 2,52 (с, 3H).

Стадія В: 3-хлор-6-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії А, починаючи з 6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-ону (224,8 мг; 1,14 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного 3-хлор-6-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (теор. = 245,8 мг), що використовується в наступній стадії без очищення.

Стадія С: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-6-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (245,8 мг; 1,14 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (113,7 мг; 0,91 ммоль; 0,80 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (147,7 мг; 0,91 ммоль; 0,80 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (24,0 мг; 5 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,36 (с, 1H); 8,69 (д, J=8,1 Гц, 1H); 8,60 (с, 1H); 7,92 (м, 1H); 7,88 (м, 3H); 7,76 (м, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 2,52 (с, 3H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, J=6,8 Гц, 6H). тп: 182 °С.

Приклад 32: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-8-метокси-хіназолін-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліна (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (128,1 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (166,4 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-8-метокси-хіназолін-4 аміну (33,0 мг; 8 %) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,26 (с, 1H); 8,73 (с, 1H); 8,50 (дд, J=0,9 Гц, J=8,8 Гц, 1H); 8,31 (с, 1H); 7,78 (м, 3H); 7,53 (м, 1H); 7,34 (м, 1H); 5,05 (с, 2H); 4,46 (д, J=7,7 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 2,31 (м, 1H); 0,96 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 33: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-N-метил-хіназолін-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліна (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), Метилгідазину (55 мкл; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (166,4 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-N-метил-хіназолін-4 аміну (171,4 мг; 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,91 (с, 1H); 8,81 (д, J=8,8 Гц, 1H); 8,69 (м, 1H); 7,86 (м, 4H); 7,68 (д, J=7,9 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,09 (с, 3H); 4,03 (м, 3H).

Приклад 34: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-хіназолін-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-8-метоксіхіназоліна (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), Дігідрохлориду етилгідазину (136, 7 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (166,4 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-хіназолін-4 аміну (158,8 мг; 43 %) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,42 (шс, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,78 (с, 1H); 8,73 (д, J=9,5 Гц, 1H); 7,90 (м, 3H); 7,80 (м, 1H); 7,68 (д, J=8,1 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,72 (до, J=6,8 Гц, 2H); 4,09 (с, 3H); 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 35: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-тієно

[3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3 стадії В, починаючи з 4-хлортен [3,2-d] піримідину (100,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), Гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (73,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (94,9 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (10,2 мг; 5 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,31 (с, 1H); 8,67 (с, 1H); 8,34 (м, 2H); 8,01 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,50 (д, J=5,7 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,42 (шд, J=7,3 Гц, 2H); 2,28 (м, 1H); 0,95 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 36: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 5-диметил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-5-метил-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 7, стадія А), (109, 0 мг; 0,51 ммоль; 1,00 екв.), метилгідазину (27 мкл; 0,51 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (81,9 мг; 0,51 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 5-диметил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (46,0 мг; 25 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,39 (с, 1H); 8,71 (с, 1H); 8,52 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,90 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,84 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,71 (дд, J=0,7 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 3,80 (с, 3H); 2,54 (с, 3H). тп: 260 °С.

Приклад 37: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-5-метокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 2, стадія А), (217, 0 мг; 0,94 ммоль; 1,00 екв.), метилгідазину (50 мкл; 0,94 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (151,2 мг; 0,94 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (17,0 мг; 5 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,35 (с, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H); 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,87 (м, 3H); 7,39 (дд, J=2,3 Гц, J=8,5 Гц, 1H); 5,07 (с, 2H); 3,97 (с, 3H); 3,81 (с, 3H).

Приклад 38: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлортен [3,2-d] піримідину (100,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлориду етилгідазину (78,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (94,9 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-тієно [3,2 d] піримідин-4-аміну (100,9 мг; 51 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,36 (с, 1H); 8,69 (с, 1H); 8,32 (м, 2H); 7,99 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,54 (до, J=7,1 Гц, 2H); 1,24 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 39: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-4,7-діазаіндола (100,0 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.), Дигідрохлоріда етилгідазину (86,6 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (105,5 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (95,0 мг; 45 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 11,87 (шс, 1H); 9,27 (с, 1H); 8,36 (с, 1H); 8,22 (с, 1H); 7,82 (м, 3H); 7,34 (м, 1H); 7,08 (дд, J=2,0 Гц, J=3,3 Гц, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,53 (д, J=7,0 Гц, 2H); 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3H). тп: 245 °С.

Приклад 40: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-тієно [2,3-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлортен [2,3-d] піримідину (100,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлориду етилгідазину (78,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (94,9 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-тієно [2,3 d] піримідин-4-аміну (100,0 мг; 50 %) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,30 (с, 1H); 8,63 (с, 1H); 8,35 (с, 1H); 8,21 (д, J=6,2 Гц, 1H); 7,85 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,80 (м, 2H); 7,77 (д, J=5,9 Гц, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,56 (до, J=6,9 Гц, 2H); 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H). тп: 251 °С.

Приклад 41: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1-метил-піразоло [3,4-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-1-метил-1Н-піразоло [3,4-d] піримідину (100,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлоріда етилгідазину (79,0 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (96,1 мг; 0,59 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням

N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1-метил-піразоло [3,4-d] піримідин-4-аміну (48,8 мг; 24 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ 9,30 (с, 1Н); 8,53 (с, 1Н); 8,43 (с, 1Н); 8,41 (м, 1Н); 7,86 (м, 3Н); 5,10 (с, 2Н); 4,54 (до, J=6,8 Гц, 2Н); 3,99 (с, 3Н); 1,23 (т, J=6,9 Гц, 3Н).

Приклад 42: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-7-метилтіо [3,2-d] піримідину (100,0 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлоріда етилгідазину (72,0 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (87, 7 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (31,7 мг; 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ 9,29 (с, 1Н); 8,72 (с, 1Н); 8,31 (с, 1Н); 8,00 (шд, J=7,7 Гц, 1Н); 7,97 (с, 1Н); 7,95 (с, 1Н); 7,86 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 5,10 (с, 2Н); 4,55 (до, J=6,6 Гц, 2Н); 2,39 (с, 3Н); 1,24 (т, J=6,9 Гц, 3Н).

Приклад 43: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] фуро [2,3-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлорфуру [2,3-d] піримідину (100,0 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлориду етилгідазину (86,1 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (104,8 мг; 0, 65 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-фуру [2,3 d] піримідин-4-аміну (30,0 мг; 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,29 (с, 1Н); 8,52 (с, 1Н); 8,33 (с, 1Н); 8,01 (д, J=2,4 Гц, 1Н); 7,83 (м, 3Н); 7,40 (д, J=2,2 Гц, 1Н); 5,09 (с, 2Н); 4,53 (до, J=7,1 Гц, 2Н); 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3Н). тп: 225 °С.

Приклад 44: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-7-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (103,5 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлоріда етилгідазину (82,1 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (100,0 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням

N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (56,1 мг; 27 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,26 (с, 1Н); 8,40 (с, 1Н); 8,23 (с, 1Н); 7,83 (м, 2Н); 7,80 (с, 1Н); 7,38 (д, J=3,5 Гц, 1Н); 7,07 (д, J=3,3 Гц, 1Н); 5,08 (с, 2Н); 4,53 (до, J=7,0 Гц, 2Н); 3,79 (с, 3Н); 1,22 (т, J=6,9 Гц, 3Н).

Приклад 45: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 4-хлор-2-метилтіо [3,2-d] піримідину (114,0 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), дигідрохлоріда етилгідазину (82,1 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (100, 0 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), (з утворенням гідазону 10 хв. при мікрохвильовому опроміненні при 80 °С і подальшою конденсацією протягом 1 год. при мікрохвильовому опроміненні при 120 °С), з отриманням N-етил N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (66,3 мг; 30 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,29 (с, 1Н); 8,30 (с, 1Н); 8,27 (д, J=5,5 Гц, 1Н); 7,99 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 7,95 (с, 1Н); 7,85 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 7,40 (д, J=5,7 Гц, 1Н); 5,10 (с, 2Н); 4,55 (до, J=6,8 Гц, 2Н); 2,59 (с, 3Н); 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3Н).

Приклад 46: N-[(E)-(1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборонін-6-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: метил-4-бром-3 (бромметил) бензоат

Метил-4-бром-3-метилбензоат (3,00 г; 13,10 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в хлороформі (12 мл). Додавали NBS (2,45 г; 13,77 ммоль; 1,05 екв.) та азоізобутіронітріл (0,21 г; 1,31 ммоль; 0,10 екв.) та нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 24 год. Потім додавали додаткову кількість NBS (1,23 г; 6,91 ммоль; 0,53 екв.) та азоізобутіронітріла (0,11 г; 0,66 ммоль; 0,05 екв.) та додатково нагрівали реакцію зі зворотним холодильником протягом 16 год. Після

охолодження до кт реакційну суміш фільтрували та промивали тверду фазу хлороформом. Фільтрат випарювали, а залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням білого твердої речовини, що містить 60 % продукту та 40 % дібромірованого побічного продукту. Потім тверду речовину розчиняли в ТГФ (50 мл) та обробляли DIPEA (1,73 мл; 10, 48 ммоль; 2,00 екв.) та діетилфосфітом (1,35 мл; 10,48 ммоль; 2,00 екв.) Для відновлення дібромірованого побічного продукту. Реакційну суміш перемішували 1 год. при 0 °C і потім 15 год. при кт. Суміш фільтрували та промивали тверду речовину ТГФ. Фільтрат випарювали, а залишок збирали EtOAc. Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). 48 ммоль; 2,00 екв.) Для відновлення дібромірованого побічного продукту. Реакційну суміш перемішували 1 год. при 0 °C і потім 15 год. при кт. Суміш фільтрували та промивали тверда речовина ТГФ. Фільтрат випарювали, а залишок збирали EtOAc. Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). 48 ммоль; 2,00 екв.) Для відновлення дібромірованого побічного продукту. Реакційну суміш перемішували 1 год. при 0 °C і потім 15 год. при кт. Суміш фільтрували та промивали тверда речовина ТГФ. Фільтрат випарювали, а залишок збирали EtOAc. Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). Реакційну суміш перемішували 1 год. при 0 °C і потім 15 год. при кт. Суміш фільтрували та промивали тверда речовина ТГФ. Фільтрат випарювали, а залишок збирали EtOAc. Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). Реакційну суміш перемішували 1 год. при 0 °C і потім 15 год. при кт. Суміш фільтрували та промивали тверда речовина ТГФ. Фільтрат випарювали, а залишок збирали EtOAc. Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). Отриману органічну фазу промивали водою та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3 (бромметил) бензоату (3,43 г; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H). 85 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,82 (дд, J=2,1 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,92 (с, 3H).

Стадія В: метил-4-бром-3 (ціанометил) бензоат

Метил-4-бром-3 (бромметил) бензоат (3,40 г; 11,04 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в MeOH (18 мл), потім додавали ціанід калію (0,72 г; 11,04 ммоль; 1,00 екв.) та воду (0,60 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кт додавали насичений водний розчин NaHCO_3 і MeOH. Потім MeOH видаляли і отриманий водний розчин екстрагували EtOAc. Органічну фазу два рази промивали водою та сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та випарювали. Залишок збирали MeOH (50 мл) та отриманий осад фільтрували та сушили з отриманням метил-4-бром-3 (ціанометил) бензоату (1,66 г; 54 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H); 7,89 (дд, $J=2,1$ Гц, $J=8,3$ Гц, 1H); 7,71 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); 3,94 (с, 3H); 3,89 (с, 2H).

Стадія С: 4-бром-3 (карбоксиметил) бензойна кислота

Метил-4-бром-3 (ціанометил) бензоат (1,66 г; 6,01 ммоль; 1,00 екв.) Суспендованих в MeOH (12 мл) та додавали розчин КОН (1,20 г; 21,39 ммоль; 3,56 екв.) у воді (12 мл). Потім реакційну суміш перемішували 15 год. при нагріванні зі зворотним холодильником, охолоджували до кт і вливали в суміш льоду (15 мл) та 5 % водного розчину NaOH (15 мл). Отриманий водний розчин підкислюють конц. HCl до pH=1-2, фільтрували утворився осад і сушили в вакуумі при 50 °C з отриманням 4-бром-3 (карбоксиметил) бензойної кислоти (1,71 г; кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 7,96 (с, 1H); 7,72 (м, 2H); 3,82 (с, 2H).

Стадія D: 2 [2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] етанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії А, починаючи з 4-бром-3 (карбоксиметил) бензойної кислоти (1,56 г; 6,01 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 2-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] етанолу (1,05 г; 76 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 7,50 (д, $J=8,1$ Гц, 1H); 7,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H); 7,09 (дд, $J=2,1$ Гц, $J=8,1$ Гц, 1H); 5,23 (т, $J=5,7$ Гц, 1H); 4,74 (т, $J=5,4$ Гц, 1H); 4,44 (д, $J=5,6$ Гц, 2H); 3,59 (дт, $J=5,4$ Гц, $J=7,1$ Гц, 2H); 2,84 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

Стадія Е: (1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-іл)метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 2-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] етанолу (150,0 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням (1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-іл)метанолу (115,5 мг) у вигляді жовтої олії, використовуюваної в наступній стадії без очищення. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,35 (с, 1H); 7,63 (д, $J=7,4$ Гц, 1H); 7,17 (м, 2H); 5,18 (т, $J=5,8$ Гц, 1H); 4,49 (д, $J=5,6$ Гц, 2H); 4,05 (т, $J=5,9$ Гц, 2H); 2,84 (т, $J=5,9$ Гц, 2H).

Стадія F: 1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-карбальдегід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії С, починаючи з (1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-іл)метанолу (115,5 мг; 0,65 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-карбальдегід (72,0 мг; 63 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 10,02 (с, 1H); 8,73 (с, 1H); 7,88 (д, $J=7,3$ Гц, 1H); 7,76 (м, 2H); 4,11 (т, $J=5,9$ Гц, 2H); 2,98 (т, $J=5,7$ Гц, 2H).

Стадія G: N-[(E)-(1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (70,0 мг; 0,35 ммоль; 0,90 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (48,1 мг; 0,39 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-карбальдегід (70,0 мг; 0,39 ммоль; 1,00 екв.), (з утворенням гідазону протягом 10 хв. при мікрохвильовому опроміненні при 80 °C і подальшою конденсацією протягом 1 год. з зворотним холодильником), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборінін-6-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (60,0 мг; 38 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,85 (д, $J=7,9$ Гц, 1H); 8,62 (с, 1H); 8,56 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,95 (м, 1H); 7,90 (м, 1H); 7,85 (д, $J=7,7$ Гц, 1H); 7,78 (дд, $J=1,3$ Гц, $J=7,7$ Гц, 1H); 7,71 (с, 1H); 4,30 (д, $J=7,7$ Гц, 2H); 4,13 (т, $J=5,9$ Гц, 2H); 2,99 (т, $J=5,8$ Гц, 2H); 2,27 (м, 1H); 0,98 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). тп: 194 °C.

Приклад 47: N-[(E)-(1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепінін-7-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: метил-4-бром-3-[(E)-3-етокси-3-оксо-проп-1-еніл] бензоат

Тріетилфосфоноацетат (898 мкл; 4,53 ммоль; 1,10 екв.) Поміщали в круглодонну колбу. Потім додавали тонко подрібнений K_2CO_3 (1,25 г; 9,05 ммоль; 2,20 екв.) з подальшим додаванням 1,8-діазабіцикло (5.4.0) ундец-7-ена (135 мкл; 0,91 ммоль; 0,22 екв.) та метил-4-бром-3-формілбензоату (1,00 г; 4,11 ммоль; 1,00 екв.). Через 30 хв. реакційна суміш тверділа, та її залишали при кт на ніч. Потім суміш розбавляли EtOAc і водою. Органічну фазу збирали та

водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 , фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 20 % EtOAc в циклогексані) з отриманням метил-4-бром-3-[(E)-3-етокси-3-оксо-проп-1-еніл] бензоату (1,11 г; 86 %) у вигляді рожевого твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,32 (д, J=1,7 Гц, 1H); 7,57 (м, 3H); 6,74 (д, J=16,0 Гц, 1H); 4,23 (до, J=7,1 Гц, 2H); 3,88 (с, 3H); 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія В: метил-4-бром-3 (3-етокси-3-оксо-пропів) бензоат

Бензолсульфонілгідрозид (1,56 г; 9,04 ммоль; 3,00 екв.) додавали до розчину 4-бром-3-[(E)-3-етокси-3-оксо-проп-1-еніл] бензоату (944,0 мг; 3,01 ммоль; 1,00 екв.) в толуолі (30 мл). Реакцію перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджували до кт і розбавляли EtOAc. Отриманий органічний розчин промивали 1Н NaOH, водою та сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та випарювали. Залишок спочатку очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOAc в циклогексані), а потім препаративною ЖХ-МС (колонка: Kinetex C18, 30×150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв.; Елюювання: H_2O , 0,1 % HCOOH / ACN, 0,1 % HCOOH ; Градієнт: 10 % ACN за 20 хвилин) з отриманням метил-4-бром-3 (3-етокси-3-оксо-пропів) бензоату (499,7 мг; 53 %) у вигляді біло-жовтої олії. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 (д, J=2, 0 Гц, 1H); 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,72 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 4,05 (до, J=7,1 Гц, 2H); 3,85 (с, 3H); 3,02 (т, J=7,4 Гц, 2H); 2,65 (т, J=7,4 Гц, 2H); 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія С: 4-бром-3-(2-карбоксietил) бензойна кислота

Гідроксид літію (111,7 мг; 4,66 ммоль; 3,00 екв.) Додавали до розчину метил-4-бром-3 (3-етокси-3-оксо-пропіл) бензоату (490,0 мг; 1,55 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (12 мл) та воді (4 мл). Потім реакцію перемішували 2 год. при кт, після чого ТГФ випарювали, а залишок розбавляли водою. рН доводили до 1 1Н HCl, і утворений осад відфільтровували, промивали водою та сушили в вакуумі з отриманням 4-бром-3-(2-карбоксietил) бензойної кислоти (374,7 мг; 71 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (м, 1H); 7,72 (м, 2H); 2,98 (т, J=7,6 Гц, 2H); 2,58 (т, J=7,6 Гц, 2H).

Стадія D: 3-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] пропан-1-ол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії А, починаючи з 4-бром-3-(2-карбоксietил) бензойної кислоти (374,7 мг; 1,10 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] пропан-1-ол (222,2 мг; 83 %) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,26 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,07 (дд, J=2,2 Гц, J=8,2 Гц, 1H); 5,23 (т, J=5,8 Гц, 1H); 4,52 (т, J=5,1 Гц, 1H); 4,44 (д, J=5,6 Гц, 2H); 3,44 (дт, J=5,1 Гц, J=6,4 Гц, 2H); 2,70 (м, 2H); 1,70 (м, 2H).

Стадія E: (1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3 [2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] пропан-1-ол (220,0 мг; 0,90 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням (1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метанолу (199,1 мг; кількісний вихід) у вигляді бежевої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 8,34 (с, 1H); 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H); 7,13 (м, 2H); 5,15 (т, J=5,7 Гц, 1H); 4,48 (д, J=5,8 Гц, 2H); 3,74 (т, J=6,0 Гц, 2H); 2,77 (т, J=6,9 Гц, 2H); 1,93 (Квінт, J=6,5 Гц, 2H).

Стадія F: 1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-карбальдегід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії С, починаючи з (1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метанолу (170,0 мг; 0,89 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-карбальдегід (123,4 мг; 73 %) у вигляді коричневого олії. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 10,01 (с, 1H); 8,74 (с, 1H); 7,75 (дд, J=1,3 Гц, J=7,4 Гц, 1H); 7,72 (м, 1H); 7,69 (м, 1H); 3,74 (т, J=6,1 Гц, 2H); 2,88 (т, J=7,1 Гц, 2H); 1,97 (Квінт., J=6,8 Гц, 2H).

Стадія G: N-[(E)-(1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (114,6 мг; 0,57 ммоль; 0,90 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідразину (86,6 мг; 0,69 ммоль; 1,10 екв.) та 1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-карбальдегід (120,0 мг; 0,63 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-4,5-дигідро-3H-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (17,2 мг; 6 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 8,86 (д, J=7,3 Гц, 1H); 8,61 (с, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,09 (дд, J=1,0 Гц, J=7,3 Гц, 1H); 7,94 (дд, J=1,4 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 7,90 (дд, J=1,0 Гц, J=7,4 Гц, 1H); 7,76 (дд, J=1,5 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 7,69 (м, 2H); 4,30 (д, J=7,6 Гц, 2H); 3,80 (т, J=5,9 Гц, 2H); 2,90 (т, J=6, 9 Гц, 2H); 2,27 (м, 1H); 2,01 (Квінт., J=6,4 Гц, 2H); 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 48: N-[(E)-(1-гідрокси-7-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: диметил-5-трет-бутоксікарбонілоксібензол-1,3-дикарбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (3,92 мл; 18,32 ммоль; 1,10 екв.) додавали до суспензії диметил-5-гідроксиізопталату (3,50 г; 16,65 ммоль; 1,00 екв.) та 4 диметиламінопіридину (406,9 мг; 3,33 ммоль; 0,20 екв.) в ДХМ (70 мл). Реакційну суміш перемішували при кт до завершення реакції, після чого додавали воду та збирали органічну фазу. Водну фазу два рази екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 20 % EtOAc в циклогексані) з отриманням диметил-5-трет-бутоксікарбонілоксібензол-1,3-дикарбоксилат (4,19 г; 81 %) у вигляді безбарвної олії. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,36 (м, 1H); 8,01 (м, 2H); 3,91 (м, 6H); 1,52 (с, 9H).

Стадія В: диметил-4-бром-5-трет-бутоксікарбонілокси-бензол-1,3-дикарбоксилат

Комплекс 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілмагнійхлоріда і хлориду літію (13,5 мл; 1,00 моль / л; 13,50 ммоль; 1,98 екв.) По краплях додавали в розчин диметил-5-трет-бутоксікарбонілоксібензол-1,3-дикарбоксилат (2,11 г; 6,81 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (32 мл) при 0 °С і перемішували реакцію при 0 °С протягом 1 год. Після охолодження до -40 °С додавали 1,2-дібромтетрахлоретан (3,32 г; 10,21 ммоль; 1,50 екв.). Реакцію перемішували 30 хв. при -40 °С, після чого нагрівали до кт і примушували до завершення. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl і екстрагували суміш ДХМ (3 ×). Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 20 % EtOAc в циклогексані) з отриманням диметил-4-бром-5-трет-бутоксікарбонілокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (2,55 г; 96 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,89 (с, 3H); 1,51 (с, 9H).

Стадія С: диметил-4-бром-5-гідрокси-бензол-1,3-дикарбоксилат

Трифтороцтову кислоту (7,0 мл; 94,24 ммоль; 2,75 об.) додавали до розчину диметил-4-бром-5-трет-бутоксікарбонілокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (2,55 г; 6,55 ммоль; 1,00 екв.) в ДХМ (38 мл) та перемішували реакцію при кт до завершення. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ і водою. Органічну фазу збирали та водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали водою (5 ×), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, випарювали, переганяли з ACN (3 ×) та сушили в вакуумі з отриманням диметил-4-бром-5-гідрокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (1,57 г; 83 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 11,14 (с, 1H); 7,64 (с, 2H); 3,87 (с, 3H); 3,86 (с, 3H).

Стадія D: диметил-4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбоксилат

Диметил-4-бром-5-гідрокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (1,57 г; 5,43 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ДМФА (30 мл). Додавали K_2CO_3 (1,13 г; 8,15 ммоль; 1,50 екв.) та перемішували суміш 15 хв. при кт, після чого додавали метилйодид (507 мкл; 8,15 ммоль; 1,50 екв.). Потім реакційну суміш перемішували при кт до завершення реакції і розбавляли водою (200 мл). Осад відфільтровують і сушили в вакуумі з отриманням диметил-4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (1,55 г; 94 %) у вигляді бежевої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H); 3,97 (с, 3H); 3,89 (с, 3H); 3,88 (с, 3H).

Стадія Е: 4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбонових кислот

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 47, стадії С, починаючи з диметил-4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбоксилат (1,55 г; 5,11 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбонової кислоти (1,30 г; 93 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 13,54 (шс, 2H); 7,73 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H); 3,96 (с, 3H).

Стадія F: [4-бром-3 (гідроксиметил)-5-метокси-феніл] метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії А, починаючи з 4-бром-5-метокси-бензол-1,3-дикарбонової кислоти (1,30 г; 4,73 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-бром-3 (гідроксиметил)-5-метокси-феніл] метанолу (691,4 мг; 59 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,12 (м, 1H); 6,94 (д, J=1,7 Гц, 1H); 5,38 (т, J=5,6 Гц, 1H); 5,29 (т, J=5,8 Гц, 1H); 4,49 (д, J=5,6 Гц, 4H); 3,83 (с, 3H).

Стадія G: (1-гідрокси-7-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з [4-бром-3 (гідроксиметил)-5-метокси-феніл] метанолу (690,0 мг; 2,79 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням (1-гідрокси-7-метокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанолу (340,8 мг; 63 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 6,93 (д, J=0,8 Гц, 1H); 6,81 (с, 1H); 4,99 (с, 2H); 4,54 (с, 2H); 3,79 (с, 3H).

Стадія Н: 1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід

Періодинан Десса-Мартіна (5,30 мл; 15 % в / в; 2,55 ммоль; 1,50 екв.) по краплях додавали до розчину (1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанолу (330,0 мг; 1,70 ммоль; 1,00 екв.) в ДХМ (10 мл) при кт. Потім реакцію перемішували 24 год. та фільтрували. Тверду речовину промивали ДХМ (3 ×) та випарювали фільтрат досуха. Залишок два рази очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOH в ДХМ) з отриманням 1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (101,0 мг; 31 %) в вигляді жовтої олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,05 (с, 1H); 9,05 (с, 1H); 7,52 (д, J=0,8 Гц, 1H); 7,32 (м, 1H); 5,02 (с, 2H); 3,88 (с, 3H).

Стадія І: N-[(E)-(1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (106,1 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідрозину (72,1 мг; 0,58 ммоль; 1,10 екв.) та 1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (101,0 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл) метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (33,0 мг; 15 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,94 (с, 1H); 8,86 (дд, J=1,6 Гц, J=6,9 Гц, 1H); 8,60 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,91 (м, 2H); 7,46 (с, 1H); 7,35 (с, 1H); 5,04 (с, 2H); 4,30 (д, J=7,6 Гц, 2H); 3,92 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 49: N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 4-бром-3-форміл-бензойна кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 47, стадії С, починаючи з метил-4-бром-3-форміл-бензоату (10,00 г; 41,14 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-бром-3-форміл-бензойної кислоти (9,58 г; кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,48 (шс, 1H); 10,24 (с, 1H); 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,08 (дд, J=2,3 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,94 (д, J=8,3 Гц, 1H).

Стадія В: трет-бутил-4-бром-3-форміл-бензоат

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 48, стадії А, починаючи з 4-бром-3-форміл-бензойної кислоти (9,58 г; 41,83 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням трет-бутил-4-бром-3-форміл-бензоату (4,23 г; 35 %) у вигляді оранжевого олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,23 (с, 1H); 8,25 (д, J=2,3 Гц, 1H); 8,04 (дд, J=2,1 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,94 (д, J=8,3 Гц, 1H); 1,57 (с, 9H).

Стадія С: трет-бутил-4-бром-3 (1-гідроксіетил) бензоат

Метилмагнійбромід (2,92 мл; 3,00 моль / л; 8,77 ммоль; 1,25 екв.) По краплях додавали до розчину трет-бутил-4-бром-3-формілбензоата (2,00 г; 7,01 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (40 мл) при -78 °С під атмосферою аргону. Потім реакцію перемішували при -78 °С до завершення. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl і дозволяли реакції нагрітися до кт. Суміш екстрагували EtOAc (3 ×) та об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 20 % EtOAc в циклогексані) з отриманням трет-бутил-4-бром-3 (1-гідроксіетил) бензоату (1,44 г; 68 %) у вигляді блідо-жовтої олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,13 (тд, J=0,7 Гц, J=1,6 Гц, 1H); 7,67 (м, 2H); 5,56 (д, J=4,3 Гц, 1H); 4,97 (дк, J=4,3 Гц, J=6,3 Гц, 1H); 1,55 (с, 9H); 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадія D: 4-бром-3 (1-гідроксіетил) бензойна кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 48, стадії С, починаючи з трет-бутил-4-бром-3 (1-гідроксіетил) бензоату (1,44 г; 4,78 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-бром-3 (1-гідроксіетил)-бензойної кислоти (1,06 г; 90 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,17 (шс, 1H); 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,70 (м, 2H); 5,47 (с, 1H); 4,97 (до, J=6,4 Гц, 1H); 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Стадія Е: 1-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] етанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії А, починаючи з 4-бром-3 (1-гідроксіетил) бензойної кислоти (1,06 г; 4,33 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл]-етанол (679,8 мг; 68 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,58 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,11 (дд, J=2,3 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 5,37 (д, J=4,0 Гц, 1H); 5,27 (т, J=5,7 Гц, 1H); 4,94 (дк, J=4,3 Гц, J=6,3 Гц, 1H); 4,47 (д, J=5,6 Гц, 2H); 1,28 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадія F: (1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 1-[2-бром-5-(гідроксиметил) феніл] етанолу (679,0 мг; 2,94

ммоль; 1,00 екв.), з отриманням (1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанолу (253,3 мг; 48 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,66 (дд, J=7,6 Гц, J=18,3 Гц, 1Н); 7,40 (м, 2Н); 5,28 (м, 3Н); 4,56 (м, 1Н); 1,43 (м, 3Н).

Стадія G: 1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід

5 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 48, стадії Н, починаючи з (1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метанолу (253,3 мг; 1,42 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (68,5 мг; 27 %) у вигляді коричневого олії. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,09 (с, 1Н); 9,39 (с, 1Н); 7,93 (д, J=0,8 Гц, 1Н); 7,89 (дд, J=1,0 Гц, J=1,7 Гц, 2Н); 5,32 (до, J=6,7 Гц, 1Н); 1,45 (д, J=6,6 Гц, 3Н).

10 Стадія Н: N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (77,9 мг; 0,39 ммоль; 1,00 екв.), гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (53,0 мг; 0,43 ммоль; 1,10 екв.) та 1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (68,0 мг; 0,39 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл) метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (34,5 мг; 22 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,30 (с, 1Н); 8,84 (дд, J=1,1 Гц, J=6,7 Гц, 1Н); 8,63 (с, 1Н); 8,10 (м, 1Н); 7,92 (м, 5Н); 5,34 (д, J=6,4 Гц, 1Н); 4,31 (д, J=7,8 Гц, 2Н); 2,29 (тд, J=7,1 Гц, J=14,0 Гц, 1Н); 1,48 (д, J=6,6 Гц, 3Н); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6Н). тп: 124-164 °С.

20 Приклад 50: N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 1-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-1-метил-гідазин

25 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид (приклад 1, стадія А), (7,00 г; 34,72 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в сухому ТГФ (56 мл) та потім по краплях додавали в розчин метилгідазину (2,22 мл; 41,66 ммоль; 1,20 екв.) в ТГФ (56 мл). Реакційну суміш перемішували 1 год. при нагріванні зі зворотним холодильником і фільтрували осад, промивали водою та сушили в вакуумі при 50 °С з отриманням 1-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-1-метил-гідазину (5,32 г; 73 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,98 (м, 1Н); 7,93 (м, 1Н); 7,77 (м, 2Н); 5,61 (шс, 2Н); 3,43 (с, 3Н).

30 Стадія В: N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін

1-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-1-метил-гідазин (50,0 мг; 0,24 ммоль; 1,00 екв.) додавали до суспензії 1-гідрокси-3 метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 49, стадія G), (50,0 мг; 0,28 ммоль; 1,20 екв.) в ТГФ (1,5 мл). Потім реакцію перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення, охолоджували до кт і випарювали. Залишок збирали EtOH і фільтрували отриманий осад, одноразово промивали EtOH і сушили в вакуумі. Потім тверду речовину очищали за допомогою препаративної ЖХ-МС (колонка: Kinetex C18, 30 × 150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв; Елюювання: H₂O, 0,1 % HCOOH / ACN, 0,1 % HCOOH; Градієнт: 10 % ACN за 12 хвилин) з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-аміну (37,0 мг; 42 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (с, 1Н); 8,88 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 8,54 (с, 1Н); 8,10 (м, 1Н); 7,95 (м, 1Н); 7,91 (дд, J=1,1 Гц, J=7,5 Гц, 1Н); 7,88 (м, 2Н); 7,83 (м, 1Н); 5,34 (до, J=6,6 Гц, 1Н); 3,82 (с, 3Н); 1,47 (д, J=6,6 Гц, 3Н).

45 Приклад 51: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-амін

Стадія А: 1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-он

Водний розчин аміаку 32 % в / в (4,25 мл) при 0 °С по краплях додають до розчину метил-2-хлорсульфонілциклогексен-1-карбоксилату (850,0 мг; 3,56 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (8,5 мл). Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до кт, перемішували 1 год. і випарювали. Залишок розчиняли в насиченому водному розчині NaHCO₃ і один раз екстрагували діетиловим ефіром. Водну фазу підкислюють до рН=1 конц. HCl і два рази екстрагували EtOAc. Отримані в результаті органічні фази об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо з отриманням 1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-ону (528,7 мг; 79 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 2,44 (м, 2Н); 2,30 (м, 2Н); 1,71 (м, 4Н).

Стадія В: 3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

60 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії D, починаючи з 1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-ону (80,5 мг;

0,43 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (88,0 мг; 99 %), використовуюваного в наступній стадії без очищення.

Стадія С: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] метанамін

5 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 4, стадії А, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С), (70,0 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідазину (23 мкл; 0,43 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] метанаміна (82,0 мг; 99 %) у вигляді чорного олії, використовуюваної в наступній стадії без очищення.

10 Стадія D: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (88,0 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.) та N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] метанаміна (81,3 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-4, 5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-аміну (21,0 мг; 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,32 (шс, 1H); 8,35 (с, 1H); 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,75 (м, 2H); 5,06 (с, 2H); 3,68 (с, 3H); 2,94 (м, 2H); 2,52 (м, 2H); 1,72 (м, 4H).

20 Приклад 52: [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]-2-метокси феніл] боронова кислота

Стадія А: 4-хлор-N-метокси-N-метил-пентанамід

До суспензії 4-хлорпентаноїлхлоріда (1,50 г; 9,68 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду О, N-діметилгідроксіламіна (944,0 мг; 9,68 ммоль; 1,00 екв.) в ДХМ (20 мл) при 0 °С додавали розчин піридину (1,75 мл; 21,64 ммоль; 2,24 екв.) в ДХМ (7,5 мл). Реакційну суміш витримували з перемішуванням при 0 °С протягом 1 год. і залишали на ніч нагріватися до кт. Потім суміш розбавляли ДХМ (20 мл) та послідовно промивали водним 1Н розчином НСІ (50 мл), водним насиченим розчином NaHCO₃ (50 мл) та сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали з одержанням 4-хлор-N-метокси-N-метил-пентанаміда (1,23 г; 71 %) у вигляді безбарвної рідини. ¹Н-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 4,13 (м, 1H); 3,71 (с, 3H); 3,19 (с, 3H); 2,65 (т, J=7,3 Гц, 2H); 2,15 (м, 1H); 1,92 (м, 1H); 1,55 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадія В: 4-хлор-1-(4-хлор-3-метокси-феніл) пентан-1-он

4-бром-1-хлор-2-метоксібензол (957,0 мг; 4,32 ммоль; 1,20 екв.) Розбавляли в ТГФ (16 мл) та охолоджували до -78 °С. Потім додавали 1,6М н-бутиллітій в гексані (3,20 мл; 1,60 моль / л; 5,12 ммоль; 1,42 екв.) Протягом 10 хв. і витримували реакцію при -78 °С протягом 15 хв. Потім протягом 5 хв. додавали розчин 4-хлор-N-метокси-N-метил-пентанаміда (647,0 мг; 3,60 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (3 мл) та перемішували реакцію 1 год. при -78 °С. Нарешті реакцію зупиняли, вливаючи в реакційну суміш 1Н водну НСІ (100 мл), і залишали нагріватися до кт. Суміш екстрагували EtOAc (3 ×) та об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 5 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 4-хлор-1-(4-хлор-3-метокси-феніл) пентан-1-ону (310,0 мг; 33 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹Н-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,54 (м, 1H); 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=0,5 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 4,16 (м, 1H); 3,97 (с, 3H); 3,18 (м, 2H); 2,28 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,59 (д, J=6,4 Гц, 3H).

45 Стадія С: 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин

4-хлор-1-(4-хлор-3-метокси-феніл) пентан-1-он (303,0 мг; 1,16 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в EtOH (6 мл) та додавали гідазин-гідрат (360 мкл; 3,97 ммоль; 3,42 екв.). Потім суміш перемішували 1 год. при нагріванні зі зворотним холодильником і випарювали у вакуумі з отриманням неочищеного 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазину (277,0 мг; кількісний вихід) у вигляді безбарвної смоли, використовуюваної в наступній стадії без очищення. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,19 (шс, 1H); 7,12 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 3,85 (с, 3H); 3,02 (м, 1H); 2,53 (м, 2H); 1,95 (м, 1H); 1,51 (м, 1H); 1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H).

55 Стадія D: 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (113,0 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.) та 3 (4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазіна (134,3 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (127,0 мг; 56 %) у

вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,74 (м, 1H); 8,08 (м, 1H); 7,87 (м, 2H); 7,60 (м, 2H); 7,45 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 4,92 (м, 1H); 3,97 (с, 3H); 3,06 (м, 1H); 2,80 (м, 1H); 2,11 (м, 2H); 1,33 (д, J=6,6 Гц, 3H).

5 Стадія Е: [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл]-2-метокси феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (122,0 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (32,0 мг; 26 %) у вигляді білого твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,80 (м, 1H); 8,09 (м, 1H); 7,88 (м, 4H); 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,43 (м, 2H); 4,93 (м, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,04 (м, 1H); 2,82 (ддд, J=7,3 Гц, J=12,3 Гц, J=19,2 Гц, 1H); 2,16 (м, 2H); 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H). тп: 216-235 °C.

15 Приклад 53: 3-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Стадія А: (5-бром-2-хлор-феніл)метокси-трет-бутил-диметил-силан

(5-бром-2-хлорфеніл)метан-1-ол (2,00 г; 9,03 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ДМФА (30 мл), після чого суміш охолоджували до 0 °C. Додавали імідазол (1,54 г; 22,58 ммоль; 2,50 екв.) та трет-бутилдиметилсілілхлорид (1,88 мл; 10,84 ммоль; 1,20 екв.) та перемішували суміш 2 год. при 0 °C, потім 2 год. при кт. Реакційну суміш випарювали і розбавляли EtOAc. Отриману в результаті органічну фазу промивали насиченим водним розчином NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо з отриманням неочищеного (5-бром-2-хлор-феніл)метокси-трет-бутил-диметил-силана (3,47 г; кількісний вихід), що використовується в наступній стадії без очищення. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,52 (м, 1H); 7,40 (м, 1H); 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,61 (с, 2H); 0,80 (с, 9H); 0,00 (с, 6H).

Стадія В: 1-[3-[[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксиметил]-4-хлор-феніл]-4-хлор-пентан-1-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 52, стадії В, починаючи з (5-бром-2-хлор-феніл)метокси-трет-бутил-диметил-силана (1,00 г; 2,98 ммоль; 1,20 екв.) та 4-хлор-N-метокси-N-метил-пентанаміду (приклад 52, стадія А), (495,4 мг; 2,48 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-[3-[[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксиметил]-4-хлор-феніл]-4-хлор-пентан-1-ону (560,0 мг; 60 %) у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,00 (д, J=1,2 Гц, 1H); 7,78 (дд, J=1,9 Гц, J=8,2 Гц, 1H); 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H); 4,68 (с, 2H); 4,13 (м, 1H); 3,06 (т, J=7,2 Гц, 2H); 2,00 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,39 (д, J=6,4 Гц, 3H); 0,81 (с, 9H); 0,00 (с, 6H).

35 Стадія С: трет-бутил-[[2-хлор-5-(6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл) феніл] метокси]-діметил-силан

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 52, стадії С, починаючи з 1 [3-[[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксиметил]-4-хлор-феніл]-4-хлор-пентан-1-ону (560,0 мг; 1,49 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням неочищеного трет-бутил-[[2-хлор-5-(6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл) феніл] метокси]-діметил-силана (526,0 мг) у вигляді блідо-жовтої олії, використовуваної в наступній стадії без очищення. ЖХ-МС (Метод А): Rt=2,71 хв; МС: m / z=353 [M+H]⁺.

Стадія D: трет-бутил-[[2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метокси]-діметил-силан

45 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А), (300,5 мг; 1,49 ммоль; 1,00 екв.) та трет-бутил-[[2-хлор-5-(6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл) феніл] метокси]-діметил-силана (526,0 мг; 1,49 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням трет-бутил-[[2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метокси]-діметил-силана (460,0 мг; 60 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,55 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,72 (м, 3H); 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H); 4,80 (м, 1H); 4,72 (с, 2H); 2,88 (м, 1H); 2,69 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H); 0,76 (с, 9H); 0,00 (с, 6H).

55 Стадія Е: [2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 12, стадії В, починаючи з трет-бутил-[[2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метокси]-діметил-силана (400,0 мг; 0,77 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанолу (312,0 мг; кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,81 (м, 1H); 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,12 (м, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,80 (дд, J=2,3 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H); 5,63 (т, J=5,6 Гц, 1H); 4,98 (м, 1H); 4,69 (д, J=5,4 Гц, 2H); 3,04 (м, 1H); 2,87 (м, 1H); 2,17 (м, 2H); 1,37 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія F: 3-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з [2-хлор-5-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанолу (312,0 мг; 0,77 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (110,0 мг; 36 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,34 (с, 1H); 8,73 (м, 1H); 8,08 (м, 1H); 7,88 (м, 5H); 5,10 (с, 2H); 4,94 (м, 1H); 3,04 (м, 1H); 2,85 (м, 1H); 2,14 (м, 2H); 1,34 (д, J=6,6 Гц, 3H). тп: 230-250 °С.

Приклад 54: [4-[2-(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] -2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія A: 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-5,7-диметокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідро-піридазин (приклад 52, стадія C), (139,0 мг; 0,58 ммоль; 1, 00 екв.) розчиняли в оксихлорид фосфору (V) (2,00 мл; 21,20 ммоль; 36,40 екв.). Додавали 5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-он (142,0 мг; 0,58 ммоль; 1,00 екв.) та реакційну суміш при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш вливали в лід (50 мл) та перемішували 15 хв. при кт. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою (3 ×), діетиловим ефіром (3 ×) та сушили при 50 °С у вакуумі з отриманням 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-5,7-диметокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (219,0 мг; 76 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,58 (м, 1H); 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,45 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 6,99 (д, J=1,8 Гц, 1H); 4,86 (м, 1H); 3,99 (с, 3H); 3,96 (с, 3H); 3,86 (с, 3H); 3,01 (м, 1H); 2,78 (м, 1H); 2,09 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадія B: [4-[2-(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] -2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-5,7-диметокси-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (214,0 мг; 0,46 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[2-(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (15,0 мг; 7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,84 (с, 2H); 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=1,3 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 7,40 (д, J=1,1 Гц, 1H); 7,00 (д, J=2,0 Гц, 1H); 4,85 (м, 1H); 3,99 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 3,87 (м, 3H); 3,04 (м, 1H); 2,80 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,31 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 55: [2-метокси-4-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота

Стадія A: 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназолін

3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідро-піридазин (приклад 52, стадія C), (320,0 мг; 1,24 ммоль; 1, 00 екв.), 4-хлор-8-метоксіхіназолін (260,9 мг; 1,34 ммоль, 1,00 екв.) та йодид міді (I) (102,1 мг; 0,54 ммоль; 0,40 екв.) додавали в пропан-2-ол (5 мл). Потім реакційну суміш перемішували 2 год. при 100 °С при мікрохвильовому опроміненні і випарювали. Залишок збирали EtOAc і промивали водою. Водну фазу подщелачивают і знову екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % EtOH в ДХМ) з отриманням 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназоліну (276,0 мг; 52 %) у вигляді жовтої олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,85 (с, 1H); 8,63 (дд, J=1,0 Гц, J=8,9 Гц, 1H); 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,33 (дд, J=7,8 Гц, J=8,8 Гц, 1H); 7,24 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 7,13 (дд, J=0,9 Гц, J=7,8 Гц, 1H); 5,38 (м, 1H); 4,07 (с, 3H); 3,93 (с, 3H); 2,85 (м, 1H); 2,72 (м, 1H); 2,20 (м, 2H); 1,38 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадія B: [2-метокси-4-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 4 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназоліну (270,0 мг; 0,68 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти

(36,0 мг; 13 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,70 (с, 1H); 8,63 (д, J=8,8 Гц, 1H); 7,76 (с, 2H); 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,47 (м, 2H); 7,38 (дд, J=1,1 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 7,32 (с, 1H); 5,27 (м, 1H); 3,94 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 2,93 (м, 1H); 2,78 (м, 1H); 2,12 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H). тп: 112-117 °С.

5 Приклад 56: 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназолін

Стадія А: [2-хлор-5-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанол

10 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 55, стадії А, починаючи з трет-бутил-[[2-хлор-5-(6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл) феніл] метокси]-діметил-силану (приклад 53, стадія С), (362,7 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-8-метоксіхіназоліна (200,0 мг; 1,03 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-хлор-5-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанолу (80,0 мг; 20 %) у вигляді оранжевої олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,74 (шс, 1H); 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,72 (дд, J=2,3 Гц, J=8,4 Гц, 1H); 7,50 (м, 2H); 7,39 (м, 1H); 5,49 (шс, 1H); 5,30 (м, 1H); 4,61 (шс, 2H); 3,97 (с, 3H); 2,86 (м, 2H); 2,13 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Стадія В: 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназолін

20 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з [2-хлор-5-[2-(8-метоксіхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл] феніл] метанолу (80,0 мг; 0,20 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-8-метокси-хіназоліну (17,0 мг; 22 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,26 (шс, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,55 (дд, J=1,0 Гц, J=8,7 Гц, 1H); 7,85 (м, 2H); 7,79 (м, 1H); 7,47 (м, 1H); 7,32 (дд, J=1,1 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 5,25 (м, 1H); 5,05 (с, 2H); 3,94 (с, 3H); 2,94 (м, 1H); 2,80 (м, 1H); 2,14 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,6 Гц, 3H).

25 Приклад 57: [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-4,4-диметил-3,5-дигідро-піридазин-6-іл]-2-метокси феніл] боронова кислота

Стадія А: 4 (4-хлор-3-метокси-феніл)-2,2-диметил-4-оксо-бутанова кислота

30 Магнєвую стружку (0,55 г; 22,58 ммоль; 5,00 екв.) суспендованих в сухому ТГФ (10 мл) в інертному атмосфері. Додавали розчин 4-бром-1-хлор-2-метоксibenзола (1,00 г; 4,52 ммоль; 1,00 екв.) та 1,2-диброметану (0,21 мл; 2,48 ммоль; 0,55 екв.) в сухому ТГФ (10 мл) та реакційну суміш 30 хв. при помірному нагріванні зі зворотним холодильником. Потім суміш охолоджували до 0 °С і додавали 2,2-діметилантарний ангідрид (0,55 г; 4,29 ммоль; 0,95 екв.). Реакційну суміш перемішували 10 хв. при 0 °С, потім 10 хв. при кт. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl і суміш екстрагували EtOAc і ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо з отриманням 4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-2,2-диметил-4-оксо-бутанової кислоти (720,0 мг; 59 %) у вигляді біло-жовтої олії. ЖХ-МС (Метод А): Rt=1,88 хв; МС: m / z=271 [M+H]⁺

40 Стадія В: 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-1,4-дигідропіридазин-6-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 52, стадії С, починаючи з 4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-2,2-диметил-4-оксо-бутанової кислоти (720, 0 мг; 2,66 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3 (4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-1,4-дигідропіридазин-6-ону (175,0 мг; 25 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,94 (с, 1H); 7,47 (м, 2H); 7,33 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 3,91 (с, 3H); 2,86 (с, 2H); 1,08 (с, 6H).

Стадія С: 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-4,6-дигідро-1H-піридазин

50 Алюмогідрид літію (74,7 мг; 1,97 ммоль; 3,00 екв.) додавали в розчин 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-1,4-дигідропіридазин-6 она (175,0 мг; 0,66 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (1,75 мл) в QTube. Потім реакційну суміш перемішували 1 год. при нагріванні зі зворотним холодильником, охолоджували до кт і розбавляли ДХМ. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином глауберової солі (3 ×), сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали з одержанням 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-4,6-дигідро-1H-піридазіна (147,0 мг; 89 %) у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,04 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 3,94 (с, 3H); 2,83 (т, J=1,3 Гц, 2H); 2,27 (т, J=1,2 Гц, 2H); 1,05 (с, 6H).

Стадія D: 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

60 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія А),

(115,7 мг; 0,57 ммоль; 1,00 екв.) та 3 (4-хлор-3-метокси-феніл)-5,5-диметил-4,6-дигідро-1Н-піридазин (145,0 мг; 0,57 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (173,0 мг; 72 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,76 (м, 1H); 7,96 (тд, J=0,9 Гц, J=7,4 Гц, 1H); 7,72 (дт, J=0,9 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 7,62 (дт, J=1,1 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H); 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,23 (дд, J=2,1 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 3,99 (с, 3H); 3,91 (с, 2H); 2,56 (с, 2H); 1,17 (с, 6H).

Стадія Е: [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-6-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (150,0 мг; 0,36 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-6-іл]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (17,0 мг; 11 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,81 (д, J=7,9 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,72 (дт, J=0,9 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 7,63 (дд, J=1,1 Гц, J=7,5 Гц, 1H); 7,37 (с, 2H); 5,68 (с, 2H); 4,01 (с, 3H); 3,92 (с, 2H); 2,60 (с, 2H); 1,17 (с, 6H). тп: 205 °С.

Приклад 58: [4-[4-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазин-2-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: метил-4-хлор-3-метоксибензоат

4-хлор-3-метоксибензальдегід (3,00 г; 0,02 моль; 1,00 екв.) Розчиняли в MeOH (42 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали розчин КОН (2,57 г; 0,05 моль; 2,60 екв.) в MeOH (6 мл). Потім швидко додавали йод (5,80 г; 0,02 моль; 1,30 екв.) та реакційну суміш при 0 °С до завершення реакції. Реакцію зупиняли, додаючи водний розчин тіосульфату натрію, а потім воду. Осад відфільтровували, один раз промивали водою та сушили в вакуумі протягом ночі з одержанням метил-4-хлор-3-метоксибензоата (3,23 г; 92 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 7,60 (м, 2H); 7,56 (дд, J=1,7 Гц, J=7,9 Гц, 1H); 3,93 (с, 3H); 3,87 (с, 3H).

Стадія В: 4-хлор-3-метоксибензогідрозид

Гідрозин-гідрат (18,57 мл; 35 % в / в; 209,30 ммоль; 13,00 екв.) Додавали в розчин метил-4-хлор-3-метоксибензоата (3,23 г; 16,10 ммоль; 1,00 екв.) в EtOH (60 мл) та перемішували реакцію при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення. Після охолодження до кт і розведення водою суміш екстрагували EtOAc (3 ×). Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали насухо з отриманням 4-хлор-3-метокси-бензогідрозиду (3,26 г; кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,86 (с, 1H); 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,42 (дд, J=2,0 Гц, J=8,1 Гц, 1H); 4,52 (шс, 2H); 3,90 (с, 3H).

Стадія С: 4-хлор-N'-(2-хлорпропаноіл)-3-метокси-бензогідрозид

2-Хлорпропіонілхлорид (1,56 мл; 16,10 ммоль; 1,00 екв.) Додавали до суспензії 4-хлор-3-метокси-бензогідрозиду (3,23 г; 16,10 ммоль; 1,00 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) та реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення реакції. Потім реакційну суміш випарювали досуха з одержанням неочищеного 4-хлор-N'-(2-хлорпропаноіл)-3-метокси-бензогідрозиду (5,20 г; кількісний вихід) у вигляді бежевого порошку. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 10,66 (д, J=1,3 Гц, 1H); 10,45 (д, J=1,5 Гц, 1H); 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,48 (дд, J=2,0 Гц, J=8,3 Гц, 1H); 4,64 (до, J=6,7 Гц, 1H); 3,93 (с, 3H); 1,60 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія D: 2 (4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-4Н-1,3,4-оксадіазин-5-он

Триетиламін (573 мкл; 4,12 ммоль; 1,20 екв.) додавали до розчину 4-хлор-N'-(2-хлорпропаноіл)-3-метокси-бензогідрозиду (1,00 г; 3,43 ммоль; 1,00 екв.) в ДМФА (25 мл). Реакцію перемішували 6 год. при 150 °С при мікрохвильовому опроміненні, а потім розбавляли водою. Суміш екстрагували EtOAc (3 ×) та об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 50 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-4Н-1,3,4-оксадіазин-5-ону (308,7 мг; 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 11,09 (с, 1H); 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,37 (м, 1H); 4,94 (до, J=6,6 Гц, 1H); 3,90 (с, 3H); 1,49 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Стадія Е: 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3,4-оксадіазин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 23, стадії А, починаючи з 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-4Н-1,3,4-оксадіазин-5-ону (438,0 мг; 1,72 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3,4-оксадіазину (416,8 мг) у вигляді безбарвноїолії, використовуваної в наступній стадії без очищення. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 7,39 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,24 (м, 1H); 6,54 (с, 1H); 4,49 (дт, J=2,9 Гц, J=6,6 Гц, 1H); 3,86 (с, 3H); 3,25 (м, 1H); 2,75 (ддд, J=1,3

Гц, J=7,1 Гц, J=11,7 Гц, 1H); 1,32 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадія F: 3-[2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-4-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії C, починаючи з 3-хлор-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (приклад 1, стадія A), (350,2 мг; 1,72 ммоль; 1,00 екв.) та 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-4H-1,3,4-оксадіазіна (416,8 мг; 1,72 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 3-[2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-4-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (383,9 мг; 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,87 (м, 1H); 8,09 (м, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,62 (м, 1H); 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,52 (м, 1H); 4,82 (ддд, J=3,0 Гц, J=6,2 Гц, J=8,7 Гц, 1H); 4,65 (дд, J=3,0 Гц, J=13,4 Гц, 1H); 3,98 (с, 3H); 3,75 (дд, J=8,6 Гц, J=13,5 Гц, 1H); 1,52 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Стадія G: [4-[4-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 3 [2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-1, 3,4-оксадіазін-4-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксиду (383,0 мг; 0,94 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[4-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (52, 1 мг; 13 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,91 (дд, J=1,1 Гц, J=6,8 Гц, 1H); 8,09 (м, 1H); 7,93 (м, 4H); 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,51 (дд, J=1,4 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 7,44 (д, J=1,3 Гц, 1H); 4,82 (ДКД, J=3,0 Гц, J=6,2 Гц, J=9,0 Гц, 1H); 4,65 (дд, J=3,0 Гц, J=13,5 Гц, 1H); 3,90 (с, 3H); 3,76 (дд, J=8,6 Гц, J=13,4 Гц, 1H); 1,52 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 59: [2-метокси-4-[(E)-[метил (5-метилпіридазін-3-іл) гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Стадія A: 1-метил-1-(5 метилпіридазін-3-іл) гідразин

3-Хлор-5-метил-піридазин (200,0 мг; 1,56 ммоль; 1,00 екв.) Розбавляли в метилгідразіні (1,24 мл; 23,34 ммоль; 15,00 екв.) та перемішували суміш при 100 °C протягом 3 год. Потім реакційну суміш випарювали досуха. Залишок збирали ДХМ і два рази промивали водою. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі з отриманням 1-метил-1-(5-метилпіридазін-3-іл) гідразину (170,0 мг; 79 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,28 (кд, J=1,0 Гц, J=1,9 Гц, 1H); 4,65 (с, 2H); 3,28 (с, 3H); 2,19 (дд, J=0,3 Гц, J=1,0 Гц, 3H).

Стадія B: [2-метокси-4-[(E)-[метил (5-метилпіридазін-3-іл) гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії B, починаючи з 1-метил-1-(5-метилпіридазін-3-іл) гідразину (170,0 мг; 1,23 ммоль; 1, 00 екв.) та 4-форміл-2-метоксіфенілборонової кислоти (243,6 мг; 1,35 ммоль; 1,10 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[(E)-[метил (5-метилпіридазін-3-іл) гідразоно] метил] феніл]-боронової кислоти (204,0 мг; 55 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,63 (д, J=1,8 Гц, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,81 (дд, J=0,9 Гц, J=1,8 Гц, 1H); 7,73 (с, 2H); 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,42 (дд, J=1,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 7,36 (д, J=1,1 Гц, 1H); 3,90 (с, 3H); 3,74 (с, 3H); 2,34 (с, 3H). тп: 205-217 °C.

Приклад 60: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метил-піридазін-3-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 55, стадії A, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метанаміна (приклад 51, стадія C), (117,8 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.) та 3-хлор-5-метоксіпіридазіна (89,6 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метил-піридазін-3-аміну (12,0 мг; 6 %) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,24 (шс, 1H); 8,54 (д, J=2,6 Гц, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,80 (м, 3H); 7,36 (д, J=2,6 Гц, 1H); 5,04 (с, 2H); 3,98 (с, 3H); 3,76 (с, 3H).

Приклад 61: 2 [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл]-6-метил 1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон

[4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронову кислоту (приклад 1, стадія C), (60,0 мг; 0,14 ммоль; 1,00 екв.) суспендованих в толуолі (1,2 мл) та ДМСО (120 мкл). Додавали N-метилімінодіуксусную кислоту (31,9 мг; 0,21 ммоль; 1,50 екв.) та перемішували суміш 2 год. при нагріванні зі зворотним холодильником. Толуол випарювали, а залишок збирали водою. Отриманий осад відфільтровують, два рази промивали 10 % водним розчином карбонату натрію, потім водою (5 ×) та сушили з отриманням

2-[4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутил-гідразоно] метил]-2-метокси-феніл]-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діону (56,0 мг; 73 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,89 (дд, J=0,9 Гц, J=7,0 Гц, 1H); 8,56 (с, 1H); 8,10 (м, 1H); 7,92 (дт, J=1,3 Гц, J=7,7 Гц, 1H); 7,89 (дт, J=1,1 Гц, J=7,0 Гц, 1H); 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,49 (дд, J=1,2 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 7,46 (с, 1H); 4,41 (д, J=17,2 Гц, 2H); 4,29 (д, J=7,7 Гц, 2H); 4,08 (д, J=17,2 Гц, 2H); 3,86 (с, 3H); 2,64 (с, 3H); 2,28 (м, 1H); 0,99 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп: 330 °C.

Приклад 62: [4-[(E)-[етил (7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з (4-форміл-2-метокси-феніл) боронової кислоти (150,00 мг; 0,83 ммоль; 1,00 екв.), дігідрохлоріда етилгідазину (110,00 мг; 0,83 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (96,43 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[етил (7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (83 мг, 42 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,72 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 7,98 (д, J=1,2 Гц, 1H); 7,81 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,66 (с, 1H); 7,50 (дд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H); 4,53 (до, J=7,0 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 2,39 (с, 3H); 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3H). тп 188-210 °C.

Приклад 63: [4-[(E)-[етил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (приклад 4, стадія А), (58 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлортен [3,2-d] піримідину (44,57 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.) в пропан-2 оле (1,45 мл) з отриманням [4-[(E)-[етил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (70 мг; 75 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H); 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H); 8,28 (с, 1H); 7,82 (с, 1H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,66 (д, J=1,0 Гц, 1H); 7,50 (дд, J=7,5 Гц, 1,3 Гц, 1H); 7,49 (с, 1H); 4,54 (до, J=7,0 Гц, 2H); 3,96 (с, 3H); 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H). тп = 196-204 °C.

Приклад 64: [4-[(E)-[етил (тіазол [4,5-d] піримідин-7-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з 7-хлортіазоло [4,5-d] піримідину (148,77 мг; 0,87 ммоль; 1,10 екв.) та [4-[(E)-[етил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (приклад 4, Стадія А) (175 мг; 0,79 ммоль; 1,00 екв.) з отриманням [4-[(E)-[етил (тіазол [4,5-d] піримідин-7-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (195,00 мг; 66 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,82 (с, 1H); 8,79 (с, 1H); 8,34 (с, 1H); 7,83 (с, 2H); 7,68 (д, J=7,48 Гц, 1H); 7,58 (д, J=1,10 Гц, 1H); 7,50 (дд, J=7,48 Гц, J=1,1 Гц, 1H); 4,54 (до, J=7,04 Гц, 2H); 3,97 (с, 3H); 1,25 (т, J=7,04 Гц, 3H). тп = 192-201 °C.

Приклад 65: [4-[(E)-[етил (фуру [2,3-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (Приклад 4, стадія А) (190,00 мг; 0,73 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлорфуру [2,3-d] піримідину (113,59 мг; 0,73 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[етил (фуру [2,3-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (80,00 мг, 31 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1H); 8,28 (с, 1H); 8,02 (д, J=2,4 Гц, 1H); 7,81 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,41 (с, 1H); 7,40 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H); 4,50 (до, J=6,8 Гц, 2H); 3,91 (с, 3H); 1,23 (т, J=6,8 Гц, 3H). тп = 172-185 °C.

Приклад 66: [4-[(E)-[етил (7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з [4-[(E)-(етилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (Приклад 4, стадія А) (180,00 мг; 0,81 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-піроло[2,3-d]піримідину (176,62 мг; 1,05 ммоль 1,30 екв.), з отриманням [4-[(E)-[етил (7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (37,00 мг, 13 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,40 (с, 1H); 8,17 (с, 1H); 7,77 (с, 2H); 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,44 (д, J=1,0 Гц, 1H); 7,36-7,41 (м, 2H); 7,07 (д, J=3,4 Гц, 1H); 4,50 (до, J=6,7 Гц, 2H); 3,91 (с, 3H); 3,78 (с, 3H); 1,22 (т, J=6,7 Гц, 3H).

Приклад 67: [4-[(E)-[ізобутил-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з [4-[(E)-(ізобутилгідразоно)метил]-2-метокси-феніл] боронової

кислоти (приклад 1, стадія В) (85,00 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (54,77 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (15 мг, 12 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H); 8,24 (с, 1H); 7,99 (д, J=1,2 Гц, 1H); 7,80 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,66 (с, 1H); 7,51 (дд, J=7,5 Гц, J=1,2 Гц, 1H); 4,40 (шд, J=7,5 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 2,23-2,33 (м, 1H); 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп = 147-167 °С.

Приклад 68: [4-[(E)-[ізобутил-(2-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, Стадії В, починаючи з [(4-форміл-2-метокси-феніл) боронової кислоти (88,60 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.); гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (64,42 мг; 0,52 ммоль; 1,05 екв.) та 4-хлор-2-метил-тієно [3,2-d] піримідину (100,00 мг; 0,54 ммоль; 1,10 екв.), з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-(2-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (30,00 мг, 15 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,29 (д, J=5,61 Гц, 1H); 8,21 (с, 1H); 7,80 (с, 2H); 7,67 (шд, J=7,3 Гц, 1H); 7,66 (шс, 1H); 7,50 (дд, J=7,3 Гц, J=0,88 Гц, 1H); 7,40 (д, J=5,61 Гц, 1H); 4,39 (шд, J=6,6 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 2,57 (с, 3H); 2,27 (септ., J=6,6 Гц, 1H); 0,95 (д, J=6,60 Гц, 6H). тп = 175-178 °С.

Приклад 69: [4-[(E)-[ізобутил-(6-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, Стадії В, починаючи з [(4-форміл-2-метокси-феніл) боронової кислоти (88,60 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.); гідрохлориду 2-метилпропілгідазину (64,42 мг; 0,52 ммоль; 1,05 екв.) та 4-хлор-6-метил-тієно [3,2-d] піримідину (100,00 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.). Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (5 % MeOH в ДХМ), потім розтирали в NaHCO₃ і воді з отриманням [4-[(E)-[ізобутил-(6-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (62,00 мг, 30 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,61 (с, 1H); 8,21 (с, 1H); 7,81 (с, 2H); 7,72 (д, J=1,10 Гц, 1H); 7,68 (д, J=7,48 Гц, 1H); 7,45 (дд, J=7,48 Гц, J=1,10 Гц, 1H); 7,22 (с, 1H); 4,37 (шд, J=6,6 Гц, 2H); 3,98 (с, 3H); 2,62 (с, 3H); 2,26 (септ., J=6,6 Гц, 1H); 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп = 164-167 °С.

Приклад 70: [2-метокси-4-[(E)-[2-метоксіетил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з [2-метокси-4-[(E)-[2-метоксіетилгідразоно]метил] феніл] боронової кислоти (приклад 5, стадія А) (155,00 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлортен [3,2-d] піримідину (82,88 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[(E)-[2-метоксіетил (тієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл] боронової кислоти (120,00 мг, 64 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,69 (с, 1H); 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H); 8,34 (с, 1H); 7,82 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,64 (д, J=0,9 Гц, 1H); 7,50 (д, J=5,6 Гц, 1H); 7,47 (дд, J=7,5 Гц, J=0,9 Гц, 1H); 4,70 (т, J=5,8 Гц, 2H); 3,95 (с, 3H); 3,69 (т, J=5,9 Гц, 2H); 3,28 (с, 3H). тп = 110-118 °С.

Приклад 71: [2-метокси-4-[(E)-[метил (7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Стадія А: 1-метил-1-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 59, Стадії А, починаючи з 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (100,00 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідазину (228,13 мкл; 5,42 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-метил-1-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазину (70,00 мг, 67 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,36 (с, 1H); 7,63 (д, J=1,16 Гц, 1H); 5,18 (с, 2H); 3,36 (д, J=1,16 Гц, 3H); 2,29 (с, 3H).

Стадія В: [2-метокси-4-[(E)-[метил (7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, Стадії В, починаючи з 1-метил-1-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазину (приклад 71, стадія А) (70,00 мг; 0,36 ммоль; 1,00 екв.) та (4-форміл-2-метокси-феніл) боронової кислоти (64,85 мг; 0,36 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[(E)-[метил (7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразоно] метил] феніл] боронової кислоти (35,00 мг, 27 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,71 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 7,99 (д, J=1,21 Гц, 1H); 7,82 (с, 2H); 7,67 (д, J=7,48 Гц, 1H); 7,63 (с, 1H); 7,47 (дд, J=7,48 Гц, J=1,21 Гц, 1H); 3,94 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 2,39 (с, 3H). тп = 237-267 °С.

Приклад 72: [2-метокси-4-(3-метил-2-тієно [3,2-d] піримідин-4-іл-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-

іл) феніл] боронова кислота

Стадія А: 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл] тієно [3,2-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 55, стадії А, починаючи з 3-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазину (приклад 52, Стадія С) (229,00 мг; 0,92 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлортен [3,2-d] піримідину (157,13 мг; 0,92 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл] тієно [3,2-d] піримідину (324 мг, 88 %) у вигляді бежевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,95 (с, 1H); 8,56 (д, J=4,62 Гц, 1H); 7,77 (с, 1H); 7,50-7,67 (м, 3H); 5,34 (м, 1H); 4,01 (с, 3H); 3,07 (шд, J=18,80 Гц, 1H); 2,81-2,96 (м, 1H); 2,02-2,18 (м, 2H); 1,32 (д, J=6,61 Гц, 3H).

Стадія В: [2-метокси-4-(3-метил-2-тієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 4 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл] тієно [3,2-d] піримідину (приклад 72, стадія А), з отриманням [2-метокси-4-(3-метил-2-тієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти (16,00 мг, 20 %) у вигляді бежевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,65 (с, 1H); 8,30 (д, J=5,61 Гц, 1H); 7,78 (с, 2H); 7,68 (д, J=1,32 Гц, 1H); 7,67 (д, J=7,70 Гц, 1H); 7,47 (дд, J=1,32 Гц, J=7,70 Гц, 1H); 7,45 (д, J=5,61 Гц, 1H); 5,30 (м, 1H); 3,96 (с, 3H); 2,95 (дд, J=18,82 Гц, J=4,95 Гц, 1H); 2,74-2,88 (м, 1H); 1,96-2,14 (м, 2H); 1,27 (д, J=6,71 Гц, 3H).

Приклад 73: [2-метокси-4-[3-метил-2-(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота

Стадія А: 4-хлор-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин

4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (500 мг; 3,26 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ДМФА (5 мл). Додавали карбонат цезію (1,59 г, 4,88 ммоль; 1,50 екв.) та перемішували при кт протягом 10 хв. Додавали іодметан (405,37 мкл; 6,51 ммоль; 2,00 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали тверду фазу етилацетатом. Фільтрат промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали з одержанням 4-хлор-7-метил-піроло[2,3-d]піримідину (540 мг, 99 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,65 (с, 1H); 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1H); 6,64 (д, J=3,5 Гц, 1H); 3,86 (с, 3H)

Стадія В: 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 55, стадії А, починаючи з (4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазину (приклад 52, стадія С) (391,69 мг; 1,58 ммоль; 1,10 екв.) та 4-хлор-7-метил-піроло[2,3-d]піримідину (приклад 73, стадія А) (240 мг; 1,43 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-[6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідину (163,00 мг, 31 %) у вигляді жовтої олії. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,37 (с, 1H); 7,60 (д, J=1,98 Гц, 1H); 7,53 (д, J=8,26 Гц, 1H); 7,39 (дд, J=8,26 Гц, J=1,98 Гц, 1H); 7,32 (д, J=3,47 Гц, 1H); 7,00 (д, J=3,47 Гц, 1H); 5,27 (м, 1H); 3,95 (с, 3H); 3,76 (с, 3H); 2,84-2,95 (м, 1H); 2,64-2,81 (м, 1H); 1,94-2,12 (м, 2H); 1,23 (д, J=6,61 Гц, 3H).

Стадія С: [2-метокси-4-[3-метил-2-(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 4 [6-(4-хлор-3-метокси-феніл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідину (приклад 73, Стадія b) (110,00 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [2-метокси-4-[3-метил-2-(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти (12 мг, 10 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,36 (с, 1H); 7,76 (с, 2H); 7,65 (д, J=7,70 Гц, 1H); 7,48 (д, J=1,27 Гц, 1H); 7,38 (дд, J=7,70 Гц, J=1,27 Гц, 1H); 7,33 (д, J=3,41 Гц, 1H); 7,04 (д, J=3,41 Гц, 1H); 5,27 (м, 1H); 3,90 (с, 3H); 3,76 (с, 3H); 2,84-2,96 (м, 1H); 2,66-2,80 (м, 1H); 1,95-2,13 (м, 2H); 1,23 (д, J=6,60 Гц, 3H).

Приклад 74: [4-[4-(7-фторхіназолін-4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Стадія А: 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4-(7-фторхіназолін-4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 58, стадії F, починаючи з 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-6-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3,4-

оксадіазину (приклад 58, стадія Е) (80,00 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-фтор-хіназоліну (54,62 мг; 0,30 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4-(7 фторхіназолін 4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазіна (60,00 мг, 48 %) у вигляді бежевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,41 (м, 1H); 8,74 (с, 1H); 7,49-7,63 (м, 5 H); 4,80 (м, 2H); 3,94 (с, 3H); 3,54-3,68 (м, 1H); 1,52 (д, J=5,95 Гц, 3H).

Стадія В: [4-[4-(7 фторхіназолін 4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метокси-феніл] боронова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 9, стадії J, починаючи з 2-(4-хлор-3-метокси-феніл)-4-(7 фторхіназолін 4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазіну (приклад 74, стадія А) (60,00 мг; 0,16 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням [4-[4-(7 фторхіназолін 4 іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метокси-феніл] боронової кислоти (15,00, 24 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,46 (м, 1H); 8,66 (с, 1H); 7,85 (с, 2H); 7,65 (д, J=7,59 Гц, 1H); 7,50-7,59 (м, 2H); 7,40-7,48 (м, 2H); 4,74-4,86 (м, 2H); 3,88 (с, 3H); 3,62 (м, 1H); 1,52 (д, J=6,16 Гц, 3H).

Приклад 75: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] метанаміну (приклад 51, стадія С) (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (114,57; 0,53 ммоль; 1, 00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-аміну 50,00 мг, 25 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,67 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 7,81-7,94 (м, 3H); 5,10 (с, 2H); 3,77 (с, 3H); 2,87 (с, 3H). тп = 262-286 °C.

Приклад 76: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 1-диметил-піразоло [3,4-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метанаміну (приклад 51, стадія С) (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-1-метил-піразоло [3,4-d] піримідину (97,60 мг; 0,58 ммоль; 1,10 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 1-диметил-піразоло [3,4 d] піримідин-4-аміну (95,00 мг, 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,52 (с, 1H); 8,47 (с, 1H); 8,33 (с, 1H); 7,78-7,93 (м, 3H); 5,10 (с, 2H); 3,99 (с, 3H); 3,81 (с, 3H). тп = 250-260 °C.

Приклад 77: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (87,71 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.); метилгідразину (0,03 мл; 0,54 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (100,00 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (85 мг, 45 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,26 (с, 1H); 8,81 (с, 1H); 8,34 (с, 1H); 8,08 (д, J=1,1 Гц, 1H); 7,98 (д, J=7,48 Гц, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,88 (д, J=7,5 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,85 (с, 3H); 2,42 (с, 3H). тп = 231 °C.

Приклад 78: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1H-піразоло [4,3-d] піримідин-7-амін

Стадія А: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] етанамін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (3,00 г; 18,52 ммоль; 1,00 екв.) та дигідрохлориду етилгідразину (2,46 г; 18,52 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] етанаміна у вигляді білого порошку (4,04 г; 90,69 %). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,46 (с, 1H); 7,81 (д, J=4,8 Гц, 1H); 7,73 (с, 1H); 7,67 (д, J=4,8 Гц, 1H); 5,03 (с, 2H); 3,26 (д, J=7,2 Гц, 2H); 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія В: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1H-піразоло [4,3-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміна (приклад 78, стадія А) (56,02 мг; 0,23 ммоль; 1,20 екв.) та 7-хлор-1H-піразоло [4,3-d] піримідину (30,00 мг; 0,19 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1H-піразоло [4,3-d] піримідин-7-аміну (30,00 мг, 48 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,48 (с, 1H); 9,27 (с, 1H); 8,41 (с, 1H);

8,27 (с, 1H); 7,85 (м, 3H); 7,70 (с, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,55 (до, J=6,86 Гц, 2H); 1,26 (т, J=6,99 Гц, 3H).

Приклад 79: N7-етил-N7-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N2, N2-диметил-тіазол [4,5-d] піримідин-2,7-діамін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78, стадія А) (45,00 мг; 0,19 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-N, N-диметил-тіазол [4,5-d] піримідин-2-аміну (40,17 мг; 0,19 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N7-етил-N7-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N2, N2-диметил-тіазол [4,5-d] піримідин-2,7-діамін (44,00 мг, 59 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,26 (с, 1H); 8,47 (с, 1H); 8,22 (с, 1H); 7,92 (с, 1H); 7,82-7,89 (м, 2H); 5,08 (с, 2H); 4,44 (до, J=6,92 Гц, 2H); 3,24 (с, 6 H); 1,20 (т, J=6,92 Гц, 3H). тп = 247-253 °С.

Приклад 80: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-3-метил-1H-піразоло [4,3-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78, стадія А) (55,00 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-3-метил-1H-піразоло [4,3-d] піримідину (38,55 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-3-метил-1H-піразоло [4,3-d] піримідин-7-аміну (52,00 мг, 67 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,17 (с, 1H); 9,27 (с, 1H); 8,49 (с, 1H); 8,37 (с, 1H); 7,99 (с, 1H); 7,87 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,53 (до, J=6,86 Гц, 2H); 1,25 (т, J=6,86 Гц, 3H). тп = 265-276 °С.

Приклад 81: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5H-піроло [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78 стадії А) (55,00 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-5H-піроло [3,2-d] піримідину (32,15 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5H-піроло [3,2-d] піримідин-4-аміну (37,00 мг, 50 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,45 (с, 1H); 9,27 (с, 1H); 8,42 (с, 1H); 8,27 (с, 1H); 7,81-7,91 (м, 3H); 7,71 (т, J=3,03 Гц, 1H); 6,54 (дд, J=2,97 Гц, J=2,09 Гц, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,53 (до, J=6,97 Гц, 2H); 1,24 (т, J=6,99 Гц, 3H). тп = 244-252 °С.

Приклад 82: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-морфоліно-тіазол [4,5-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78, стадія А) (55,00 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.) та 4-(7-хлортіазоло [4,5-d] піримідин-2-іл)морфоліну (58,71 мг; 0,23 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-морфоліно-тіазол [4,5-d] піримідин-7-аміну (65,00 мг, 63 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,25 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,84-7,91 (м, 3H); 5,09 (с, 2H); 4,46 (до, J=6,75 Гц, 2H); 3,73-3,84 (м, 4 H); 3,66-3,688 (м, 4 H); 1,20 (т, J=6,75 Гц, 3H). тп = 183-189 °С.

Приклад 83: гідрохлорид N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-аміну

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78 стадії А) (65,00 мг; 0,27 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (58,84 мг; 0,27 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням гідрохлориду N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метилсульфаніл-тіазол [4, 5-d] піримідин-7-аміну (83,00 мг, 72 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,73 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 7,87-7,95 (м, 3H); 5,10 (с, 2H); 4,51 (до, J=6,90 Гц, 2H); 2,88 (с, 3H); 1,23 (т, J=6,90 Гц, 3H). тп = 248-264 °С

Приклад 84: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідин-4 амін

Стадія А: 4-хлор-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 73, стадії А, починаючи з 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (85,00 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) та 1-йодпропану (108,15 мкл; 1,11 ммоль; 2,00 екв.), з отриманням 4-хлор-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідину (105,00 мг, 97 %) у вигляді коричневого порошку, використовуюваного в наступній стадії без очищення. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,63 (с, 1H); 7,25 (д, J=3,5 Гц, 1H); 6,61 (д, J=3,6 Гц, 1H); 4,20-4,29 (м, 2H); 1,90 (секст, J=7,3 Гц, 2H); 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадія В: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміна (приклад 78, стадія А) (110,00 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.; потім 105,00 мг; 0,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-пропив-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (40,00 мг, 20 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,74-7,86 (м, 3H); 7,44 (д, J=3,4 Гц, 1H); 7,08 (д, J=3,4 Гц, 1H); 5,08 (с, 2H); 4,53 (до, J=7,4 Гц, 2H); 4,18 (т, J=7,0 Гц, 2H); 1,80 (секст, J=7,0 Гц, 2H); 1,22 (т, J=7,0 Гц, 3H); 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H). тп = 186-193 °С.

Приклад 85: N, 7-діетил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] піроло[2,3-d]піримідин-4-амін

Стадія А: 4-хлор-7-етил-піроло[2,3-d]піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 84, стадії А, починаючи з 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (85,00 мг; 0,55 ммоль; 1,00 екв.) та йодоетану (88,54 мкл; 1,11 ммоль; 2,00 екв.), з отриманням 4-хлор-7-етил-піроло[2,3-d]піримідину (100,00 мг, 100 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,64 (с, 1H); 7,27 (д, J=3,6 Гц, 1H); 6,61 (д, J=3,6 Гц, 1H); 4,34 (до, J=7,3 Гц, 2H); 1,50 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Стадія В: N, 7-діетил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] піроло[2,3-d]піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78 стадії А) (100,00 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-етил-піроло[2,3-d]піримідину (приклад 85, стадія А) (89, 02 мг; 0,49 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N, 7-діетил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (48,00 мг, 27 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,77-7,87 (м, 3H); 7,46 (д, J=3,4 Гц, 1H); 7,08 (д, J=3,4 Гц, 1H); 5,08 (с, 2H); 4,53 (до, J=6,8 Гц, 2H); 4,25 (до, J=7,2 Гц, 2H); 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H); 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H). тп = 210-216 °С.

Приклад 86: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1H-піразоло [3,4-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78, стадія А) (33,00 мг; 0,16 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-1H-піразоло [3,4-d] піримідину (25,00 мг; 0,16 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1H-піразоло [3,4-d] піримідин-4-аміну (20,00 мг, 37 %) у вигляді оранжевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 13,75 (с, 1H); 9,32 (с, 1H); 8,50 (с, 1H); 8,47 (д, J=1,4 Гц, 1H); 8,40 (с, 1H); 7,84-7,90 (м, 3H); 5,11 (с, 2H); 4,49-4,60 (м, 2H); 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 87: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-тіазоло [4,5-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78 стадії А) (200,00 мг; 0,83 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлортіазоло [4,5-d] піримідину (185,53 мг; 1,08 ммоль; 1,30 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] тіазол [4,5-d] піримідин-7-аміну (90 мг, 32 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,80 (с, 1H); 9,34 (с, 1H); 8,79 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 7,96 (м, 1H); 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,88 (д, J=7,5 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,56 (до, J=6,9 Гц, 2H); 1,25 (т, J=6,9 Гц, 3H). тп = 280-296 °С.

Приклад 88: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2,7-диметил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміну (приклад 78, стадія А) (200,00 мг; 1,01 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-2,7-диметил-тієно [3,2-d] піримідину (205,40 мг; 1,01 ммоль; 1,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (з 0 до 10 % EtOH в ДХМ) з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2, 7-диметил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (33,00 мг, 9 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,28 (с, 1H); 7,99 (д, J=7,8 Гц, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H); 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H); 5,09 (с, 2H); 4,54 (до, J=7,0 Гц, 2H); 2,62 (с, 3H); 2,36 (с, 3H); 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 89: N-етил-7-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-метиленаміно]хіназолін-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміна (приклад 78, стадія А) (100,00 мг; 0,42 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-фтор-хіназоліну (91,10 мг; 0,50 ммоль; 1,20 екв.), з отриманням N-етил-7-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]хіназолін-4-аміну (58,00 мг; 40 %) у вигляді майже білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,31 (с, 1Н); 9,17 (дд, J=10,2 Гц, J=6,5 Гц, 1Н); 8,77 (с, 1Н); 8,41 (с, 1Н); 7,81-7,86 (м, 1Н); 7,74-7,80 (м, 2Н); 7,54-7,63 (м, 2Н); 5,07 (с, 2Н); 4,51-4,64 (м, 2Н); 1,28 (т, J=6,9 Гц, 3Н). тп = 216-232 °С.

Приклад 90: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6-метилтієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (50,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), дігідрохлориду етилгідазину (41,07 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-6-метилтієно [3,2-d] піримідину (57,01 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.). Залишок очищали за допомогою препаративної хроматографії (колонка: Kinetex C18, 30 × 150 мм 5 мкм (Phenomenex), Швидкість потоку: 42 мл / хв, Рухома фаза: Н₂О з 0,1 % FA / ACN+0,1 % FA; градієнт: градієнт В 10-30-45-90-100, час роботи 20 хв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6-метилтієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (20,00 мг, 18 %) у вигляді бежевого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1Н); 8,63 (с, 1Н); 8,30 (с, 1Н); 7,96-8,01 (м, 1Н); 7,94 (с, 1Н); 7,87 (д, J=7,5 Гц, 1Н); 7,21 (д, J=1,1 Гц, 1Н); 5,11 (с, 2Н); 4,52 (до, J=7,0 Гц, 2Н); 2,66 (с, 3Н); 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3Н).

Приклад 91: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Стадія А: 6,7,8,9-тетрагідро-4аН-бензотієно [3,2-d] піримідин-4-он

Метил-3-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензотієно-2-карбоксилат (0,50 г; 2,37 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в EtOH (2,50 мл), з подальшим додаванням формамідіацетата (0,37 г; 3,55 ммоль; 1,50 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С до завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до кт і вливали в воду з льодом, потім перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Суміш фільтрували та промивали водою, потім сушили з отриманням 6,7,8,9-тетрагідро-4аН-бензотієно [3,2-d] піримідин-4-ону (390,00 мг, 40 %) у вигляді майже білого порошку, використовуюваного в наступній стадії без подальшого очищення. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,39 (шс, 1Н); 8,12 (с, 1Н); 2,84 (т, J=6,0 Гц, 2Н); 2,63-2,71 (м, 2Н); 1,76-1,93 (м, 4Н).

Стадія В: 4-хлор-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідин

6,7,8,9-тетрагідро-4аН-бензотієно [3,2-d] піримідин-4-он (приклад 91, стадія А) (380,00 мг; 1,84 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в толуолі (3,80 мл). Додавали POCl₃ (521,51 мкл; 5,53 ммоль; 3 екв.) та ДМФА (10,00 мкл). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хв. Реакційну суміш охолоджували та вливали в воду з льодом і перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Осад фільтрували та промивали водою з отриманням 4-хлор-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідину (225,00 мг, 54 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,97 (с, 1Н); 2,98 (т, J=6,0 Гц, 2Н); 2,79 (т, J=5,9 Гц, 2Н); 1,80-1,99 (м, 4Н).

Стадія С: N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-етанаміна (приклад 78, стадія А) (189,00 мг; 0,79 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідин (185,43 мг; 0,83 ммоль; 1,05 екв.), з отриманням N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6,7,8,9-тетрагідробензотієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (100,00 мг, 32 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,31 (шс, 1Н); 8,72 (с, 1Н); 8,35 (с, 1Н); 7,99 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 7,94 (с, 1Н); 7,87 (д, J=7,6 Гц, 1Н); 5,10 (с, 2Н); 4,48-4,61 (м, 2Н); 2,94 (т, J=5,7 Гц, 2Н); 2,74 (т, J=5,7 Гц, 2Н); 1,78-1,95 (м, 4Н); 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3Н). тп = 232-276 °С.

Приклад 92: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (приклад 23, стадія D) (150,00 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (121,60 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-

[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-аміну (66,00 мг, 29 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,66 (с, 1H); 8,34 (с, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,85-7,92 (м, 2H); 5,10 (с, 2H); 4,36 (д, J=7,48 Гц, 2H); 2,87 (с, 3H); 2,19-2,32 (м, 1H); 0,93 (д, J=6,71 Гц, 6H). тп = 214-246 °С

5 Приклад 93: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 1, Стадії С, починаючи з N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метил-пропан-1-аміну (приклад 23, стадія D) (200,00 мг; 0,74 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (137,51 мг; 0,74 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (33,00 мг, 11 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,30 (с, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,30 (с, 1H); 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H); 7,93-7,98 (м, 2H); 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,42 (д, J=7,0 Гц, 2H); 2,39 (с, 3H); 2,21-2,33 (м, 1H); 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H). тп = 162-182 °С

15 Приклад 94: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (50,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), дихлориду (2-метоксіетил) гідразину (50,34 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (57,01 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (75,00 мг, 62 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,31 (с, 1H); 8,72 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 7,95-8,01 (м, 2H); 7,92 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,71 (т, J=5,9 Гц, 2H); 3,69 (т, J=5,8 Гц, 2H); 3,28 (с, 3H); 2,39 (с, 3H). тп = 240-253 °С.

25 Приклад 95: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-амін, гідрохлорид

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (100,00 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.); дихлориду (2-метоксіетил) гідразину (100,68 мг; 0,31 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (134,42 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-2-метилсульфаніл-тіазоло [4,5-d] піримідин-7-аміну, гідрохлориду (164,00 мг, 63 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,67 (с, 1H); 8,42 (с, 1H); 7,86-7,92 (м, 3H); 5,09 (с, 2H); 4,66 (т, J=5,78 Гц, 2H); 3,67 (т, J=5,78 Гц, 2H); 3,27 (с, 3H); 2,87 (с, 3H). тп = 252-264 °С.

35 Приклад 96: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин-7-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (250,00 мг; 1,54 ммоль; 1,00 екв.), дихлориду (2-метоксіпропіл) гідразину (217,06 мг; 1,54 ммоль; 1,00 екв.) та 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (168,03 мг; 0,77 ммоль; 0,50 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-2-метилсульфаніл-тіазоло [4,5-d] піримідин-7-аміну (25 мг, 4 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,68 (с, 1H); 8,31 (с, 1H); 7,91 (с, 1H); 7,87 (д, J=0,77 Гц, 2H); 5,10 (с, 2H); 4,50 (т, J=7,10 Гц, 2H); 3,43 (т, J=6,00 Гц, 2H); 3,24 (с, 3H); 2,87 (с, 3H); 1,85-1,95 (м, 2H).

45 Приклад 97: 2-[[[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4-іл) аміно] етанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, стадії В, починаючи з 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (250,00 мг; 1,54 ммоль; 1,00 екв.); 2-гідроксіетилгідразину (104,70 мкл; 1,54 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (285,03 мг; 1,54 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 2-[[[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-(7-метилтіо [3,2-d] піримідин-4 іл) аміно]-етанолу (48,00 мг, 8 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,29 (с, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,43 (с, 1H); 7,97 (тд, J=3,88 Гц, J=0,83 Гц, 2H); 7,91 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,48 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,98-5,04 (м, 1H); 4,58 (т, J=6,27 Гц, 2H); 3,74 (до, J=6,27 Гц, 2H); 2,39 (с, 3H).

50 Приклад 98: 6-[[[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-метил-7Н-пурін-8-он

Стадія А: 6-[аміно (метил) аміно]-9-метил-7Н-пурин-8-он

У пробірці для мікрохвильового синтезу 6-хлор-9-метил-7Н-пурин-8-он (114,44 мг; 0,62 ммоль; 1,00 екв.) суспендованих в метилгідразині (0,33 мл; 6,20 ммоль; 10,00 екв.). Герметично закритий флакон опромінювали протягом 15 хв. при 100 °С. Реакційну суміш розбавляли водою та фільтрують осад, 3 рази промивали водою та сушили з отриманням 6-[аміно (метил) аміно]-9-метил-7Н-пурин-8-ону (90,00 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,09 (шс, 1Н); 8,02 (с, 1Н); 4,89 (шс, 2Н); 3,22 (с, 6Н).

Стадія В: 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-метил-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 6 [аміно (метил) аміно]-9-метил-7Н-пурин-8-ону (приклад 98, стадія А) (90,00 мг; 0,46 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (75,06 мг; 0,46 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-метил-7Н-пурин-8-она (44,00 мг, 27 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,01 (с, 1Н); 9,26 (шс, 1Н); 8,30 (с, 1Н); 8,07 (с, 1Н); 7,73-7,83 (м, 3Н); 5,06 (с, 2Н); 3,66 (с, 3Н); 3,30 (с, 3Н). тп = 180-200 °С.

Приклад 99: 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7-метил-5Н-піроло [2,3-d] піримідин-6-он

Стадія А: 4-[аміно (метил) аміно]-7-метил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 98, стадії А, починаючи з 4-хлор-7-метил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (200,00 мг; 1,09 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (0,58 ммоль; 10,089 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 4-[аміно (метил) аміно]-7-метил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (220,0 мг; кількісний вихід) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,18 (с, 1Н); 4,77 (с, 2Н); 3,74 (с, 2Н); 3,24 (с, 3Н); 3,04 (с, 3Н).

Стадія В: 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7-метил-5Н-піроло [2,3-d] піримідин-6-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 4 [аміно (метил) аміно]-7-метил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (210,47 мг; 10,9 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (211,71 мг; 1,31 ммоль; 1,20 екв.), з отриманням 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7-метил-5Н-піроло [2, 3-d] піримідин-6-ону (185,00 мг, 49 %) у вигляді бежевого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1Н); 8,47 (с, 1Н); 8,07 (с, 1Н); 7,79-7,84 (м, 1Н); 7,68-7,75 (м, 2Н); 5,06 (с, 2Н); 3,94 (с, 2Н); 3,67 (с, 3Н); 3,12 (с, 3Н). тп = 288-307 °С.

Приклад 100: 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-он

Стадія А: 4-[аміно (метил) аміно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-ону (160,00 мг; 0,87 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (0,46 мл; 8,71 ммоль; 10,00 екв.) в EtOH (1,60 мл) з отриманням 4-[аміно (метил) аміно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-ону (80,00 мг, 48 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,24 (с, 1Н); 8,10 (с, 1Н); 4,71 (с, 2Н); 3,32 (с, 2Н); 3,21 (т, J=7,27 Гц, 2Н); 2,40 (дд, J=8,26 Гц, J=7,27 Гц, 2Н).

Стадія В: 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 4 [аміно (метил) аміно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-ону (приклад 100, стадія А) (80,00 мг; 0,41 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегіду (приклад 23, стадія С) (67,06 мг; 0,41 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 4-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-6,8-дигідро-5Н-піридо [2,3-d] піримідин-7-ону (85,00 мг, 60 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ М.Ч. 10,66 (с, 1Н); 9,23 (с, 1Н); 8,37 (с, 1Н); 8,35-8,40 (м, 1Н); 7,94 (с, 1Н); 7,74-7,78 (м, 1Н); 7,69 (с, 1Н); 7,64-7,68 (м, 1Н); 5,02 (с, 2Н); 3,61 (с, 3Н); 3,29 (т, J=7,65 Гц, 2Н); 2,52 (т, J=7,65 Гц, 2Н). тп = 290-307 °С.

Приклад 101: N-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4 амін

Стадія А: 1-(5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідразин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідину (100,00 мг; 0,64

ммоль; 1,00 екв.) та метилгідазину (0,34 мл; 6,40 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-(5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4-іл)-1 метил-гідазину (107,00 мг, кількісний вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,97 (с, 1H); 4,67-4,86 (м, 2H); 4,41 (т, J=8,92 Гц, 2H); 3,41 (т, J=8,67 Гц, 2H); 2,59 (с, 3H).

5 Стадія В: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-(5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідазину (приклад 101, стадія А) (106,14 мг; 0,64 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (113,70 мг; 0,70 ммоль; 1,10 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-5,6-дигідрофуоро [2,3-d] піримідин-4-аміну (100,00 мг, 49 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,26 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,76-7,81 (м, 1H); 7,66-7,72 (м, 2H); 5,04 (с, 2H); 4,61 (т, J=8,80 Гц, 2H); 3,66 (с, 3H); 3,6 (т, J=8,80 Гц, 2H).

15 Приклад 102: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Стадія А: 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин

7-бром-4-хлор-тієно [3,2-d] піримідин (500,00 мг; 2,00 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ТГФ (6.80 мл). Додавали метантиолят натрію (154,54 мг; 2,20 ммоль; 1,10 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували льодом (-10 °C) та додавали воду з льодом. Осад відфільтровують, промивали охолодженою водою та сушили з отриманням 7-бром-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (530,00 мг, кількісний) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1H); 8,57 (с, 1H); 2,77 (с, 3H).

Стадія В: 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин

25 7-бром-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідин (приклад 102, стадія А) (335,00 мг; 1,28 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в 1,4-діоксані (10,05 мл). Додавали фенілборонову кислоту (250,24 мг; 2,05 ммоль; 1.60 екв.) та Pd (PPh₃)₄ (93,38 мг; 0,08 ммоль; 0,06 екв.). Реакційну суміш дегазували. Додавали розчин Na₂CO₃ (2,05 мл; 2 моль / л; 4,10 ммоль; 3,20 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °C до завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою та екстрагували. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від 0 до 30 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідину (275,00 мг, 80 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1H); 8,62 (с, 1H); 8,04-8,12 (м, 2H); 7,47-7,57 (м, 2H); 7,37-7,46 (м, 1H); 2,78 (с, 3H).

35 Стадія С: 4-хлор-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин

4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин (приклад 102, стадія В) (95,00 мг; 0,37 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ACN (7,40 мл). Реакційну суміш охолоджували при 0 °C на крижаній бані і по краплях додавали розчин сульфурілхлориду (148,86 мкл; 1,84 ммоль; 5,00 екв.) в ДХМ (10,00 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Продукт розбавляли ДХМ і промивали насиченим розчином NaHCO₃, потім сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (20-60 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 4-хлор-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідину (100,00 мг, кількісний вихід) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,16 (с, 1H); 8,84 (с, 1H); 8,02-8,10 (м, 2H); 7,50-7,60 (м, 2H); 7,40-7,49 (м, 1H).

45 Стадія D: 1-метил-1-(7-фенілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-гідазін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 102, стадія С) (90,00 мг; 0,35 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідазину (186,31 мкл; 3,51 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-метил-1-(7-фенілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазину (90,00 мг; 91 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,43 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,06 (д, J=1,32 Гц, 1H); 8,03-8,05 (м, 1H); 7,40-7,49 (м, 2H); 7,30-7,38 (м, 1H); 5,29 (с, 2H); 3,39 (с, 3H); 2,55 (с, 3H).

Стадія Е: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

55 Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-метил-1-(7-фенілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазину (приклад 102, стадія D) (90,00 мг; 0,35 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (68,06 мг; 0,42 ммоль; 1,20 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-феніл-тієно [3, 2-d] піримідин-4-аміну (52,00 мг; 36 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,33 (с, 1H); 8,79

(с, 1H); 8,58 (с, 1H); 8,30 (с, 1H); 8,08 (дд, J=8,3 Гц, J=1,3 Гц, 2H); 8,01 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,89 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,45-7,54 (м, 2H); 7,34-7,44 (м, 1H); 5,12 (с, 2H); 3,85 (с, 3H). тп = 151-168 °C.

Приклад 103: 7-циклопропіл-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Стадія А: 7-циклопропіл-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 102, стадії В, починаючи з 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 102 стадії А) (350,00 мг; 1,34 ммоль; 1,00 екв.) та циклопропіл-боронової кислоти (230,23 мг; 2,68 ммоль; 2,00 екв.), з отриманням 7-циклопропіл-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (205,00 мг, 62 %) у вигляді рожевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,01 (с, 1H); 7,80 (с, 1H); 2,74 (с, 3H); 2,25-2,40 (м, 1H); 0,98-1,05 (м, 2H); 0,90-0,97 (м, 2H).

Стадія В: 4-хлор-7-циклопропіл-тієно [3,2-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 102, стадії С, починаючи з 7-циклопропіл-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 103, стадія А) (200,00 мг; 0,81 ммоль; 1,00 екв.) та сульфурилхлориду (0,33 мл; 4,05 ммоль; 5,00 екв.), з отриманням 4-хлор-7-циклопропіл-тієно [3,2-d] піримідину (200,00 мг, кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,06 (с, 1H); 8,05 (с, 1H); 2,28-2,41 (м, 1H); 1,00-1,09 (м, 2H); 0,90-1,00 (м, 2H).

Стадія С: 1-(7-циклопропілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідазин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-7-циклопропіл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 103, стадія В) (200,00 мг; 0,90 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідазину (0,48 мл; 9,02 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-(7-циклопропілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідазину (150 мг 72 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,35 (с, 1H); 7,40 (с, 1H); 5,17 (с, 2H); 3,35 (с, 3H); 2,17-2,29 (м, 1H); 0,88-0,96 (м, 2H); 0,76-0,83 (м, 2H).

Стадія D: 7-циклопропіл-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-(7-циклопропілтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідазину (приклад 103, стадія С) (150,00 мг; 0,68 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (146,05 мг; 0,90 ммоль; 1,32 екв.), з отриманням 7-циклопропіл-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (145,00 мг, 59 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,30 (с, 1H); 8,71 (с, 1H); 8,24 (с, 1H); 7,94 (м, 1H); 7,93 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,75 (с, 1H); 5,09 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 2,30-2,40 (м, 1H); 0,95-1,04 (м, 2H); 0,85-0,91 (м, 2H). тп = 221-277 °C.

Приклад 104: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-морфоліно-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Стадія А: 4-(4-метилсульфанілтієно [3,2-d] піримідин-7-іл)-морфолін

У герметично закритому флаконі Pd₂(dba)₃ (59,52 мг; 0,06 ммоль; 0,06 екв.); 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-діметилксантен (37,61 мг; 0,06 ммоль; 0,05 екв.) та Cs₂CO₃ (1270,69 мг; 3,90 ммоль; 3,00 екв.) розчиняли в 1,4-діоксані (3,40 мл). Суміш нагрівали на масляній бані при 80 °C протягом 5 хв. і дегазували. Потім до гарячої суміші додавали 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин (приклад 102, стадія А) (350,00 мг; 1,30 ммоль; 1,00 екв.) та розчин морфоліну (0,17 мл; 1,95 ммоль; 1,50 екв.) в 1,4-діоксані (3,40 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, потім водою (2 ×). Органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (з 0 до 50 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 4-(4-метилсульфанілтієно [3,2-d] піримідин-7-іл)морфоліну (110,00 мг, 32 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,94 (с, 1H); 6,73 (с, 1H); 3,93-4,01 (м, 4 H); 3,37-3,44 (м, 4 H).

Стадія В: 1-метил-1-(7-морфолінотієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 58, стадії А, починаючи з 4-(4-метилсульфанілтієно [3,2-d] піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 104, стадія А) (82,00 мг; 0,07 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 1-метил-1-(7-морфолінотієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідазину (86,00 мг, 85 %) у вигляді бежевої смоли. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,31 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 5,18 (с, 2H); 3,73-3,81 (м, 4 H); 3,34 (с, 3H); 3,23-3,29 (м, 4 H).

Стадія С: N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-морфоліно-

тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-метил-1-(7-морфолінотієно [3,2-d] піримідин-4-іл) гідразину (приклад 103, стадія В) (86,00 мг; 0,32 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (78,74 мг; 0,49 ммоль; 1,50 екв.), з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-морфоліно-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (40,00 мг, 30 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆+D₂O, 400 МГц) δ 8,67 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,81 Гц, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,87 (д, J=7,59 Гц, 1H); 7,22 (с, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,77-3,83 (м, 4 H); 3,80 (с, 3H); 3,33 (м, 4 H).

Приклад 105: 7-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Стадія А: 7-етил-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідин

Під азотом 4-метилсульфаніл-7-феніл-тієно [3,2-d] піримідин (500,00 мг; 1,72 ммоль; 1,00 екв.) Розчиняли в ТГФ (4 500,00 мкл). Додавали комплекс дихлориду 1,1'-біс (дифенілфосфіно)-ферроцен-паладію (II) та дихлорметану (211,07 мг; 0,26 ммоль; 0,15 екв.), триосновний фосфат калію (1097,24 мг; 5, 17 ммоль; 3,00 екв.) та воду (450,00 мкл). Реакційну суміш дегазували і додавали тріетилборан (3,45 мл; 1,00 моль / л в гексані; 3,45 ммоль; 2,00 екв.). Реакційну суміш перемішували до завершення реакції. Реакційну суміш випарювали, потім розбавляли ДХМ та промивали водою, потім сольовим розчином. Органічний шар сушили на MgSO₄ і випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (з 0 до 20 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 7-етил-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (126,00 мг, 35 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,01 (с, 1H); 8,01 (с, 1H); 2,87 (до, J=7,51 Гц, 2H); 2,74 (с, 3H); 1,29 (т, J=7,51 Гц, 3H).

Стадія В: 1-(7-етилтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідразин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 7-етил-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 105, стадія А) (180,00 мг; 0,76 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (405,23 мкл; 7,62 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-(7-етилтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідразину (156,00 мг, 69 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,35 (с, 1H); 7,63 (с, 1H); 5,18 (с, 2H); 3,35 (с, 3H); 2,70-2,80 (м, 2H); 1,24 (т, J=7,51 Гц, 3H).

Стадія С: 7-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4 амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-(7-етилтієно [3,2-d] піримідин-4-іл)-1-метил-гідразину (приклад 105, стадія В) (150,00 мг; 0,72 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (128,30 мг; 0,79 ммоль; 1,10 екв.), з отриманням 7-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (120,00 мг, 47 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (с, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,97 (м, 2H); 7,93 (с, 1H); 7,86 (д, J=7,59 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 2,80-2,90 (м, 2H); 1,29 (т, J=7,48 Гц, 3H). тп = 225-245 °С.

Приклад 106: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-5,6-дигідропіроло [2,3-d] піримідин-4-амін

Стадія А: 4-хлор-7-метил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 84, стадії А, починаючи з 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідину (200,00 мг; 1,29 ммоль; 1,00 екв.) та диметилсульфату (182,86 мкл; 1,93 ммоль; 1,50 екв.) з отриманням 4-хлор-7-метил-5,6-дигідропіроло [2,3-d] пиридину (208,00 мг, 84 %) у вигляді бежевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,09 (с, 1H); 3,58-3,66 (м, 2H); 2,96-3,04 (м, 2H); 2,90 (с, 3H).

Стадія В: 1-метил-1-(7-метил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-іл) гідразин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-7-метил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідину (приклад 106, стадія А) (100,00 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (276,03 мкл; 5,19 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 1-метил-1-(7-метил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-іл) гідразину (100,00 мг, кількісний вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,87 (с, 1H); 4,58 (шс, 2H); 3,25-3,30 (м, 2H); 3,18-3,24 (м, 2H); 2,77 (с, 3H); 2,59 (с, 4 H).

Стадія С: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-5,6-дигідропіроло [2,3-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 1-метил-1-(7-метил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-гідразину (приклад 106, стадія В) (92,99 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-

бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (84,03 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (2-10 % EtOH в ДХМ) з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N, 7-диметил-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (60,00 мг, 36 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,20 (с, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,89 (с, 1H); 7,76 (д, J=7,48 Гц, 1H); 7,63-7,69 (м, 2H); 5,03 (с, 2H); 3,59 (с, 3H); 3,48-3,55 (м, 2H); 3,36-3,44 (м, 2H); 2,88 (с, 3H).

Приклад 107: 9-циклобутил-6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-он

Стадія А: 6-хлор-N4-циклобутил-піримідин-4,5-діамін

Під азотом 4,6-дихлор-5-амінопіримідин (100,00 мг; 0,61 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в EtOH (2,00 мл). Додавали ТЕА (127,14 мкл; 0,91 ммоль; 1,50 екв.) та циклобутиламін (78,38 мкл; 0,91 ммоль; 1,50 екв.) та реакційну суміш при 85 °С до завершення реакції. Реакційну суміш випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії (з 0 до 40 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 6-хлор-N4-циклобутил-піримідин-4,5-діамін (115,00 мг, 95 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,70 (с, 1H); 6,97 (шс, 1H); 5,04 (с, 2H); 4,45 (секст, J=7,79 Гц, 1H); 2,24-2,36 (м, 2H); 1,86-2,02 (м, 2H); 1,65-1,77 (м, 2H).

Стадія В: 6-хлор-9-циклобутил-7Н-пурин-8-он

Під азотом 6-хлор-N4-циклобутил-піримідин-4,5-діамін (приклад 107, стадія А) (115,00 мг; 0,58 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ТГФ (2,30 мл). Додавали CDI (187,74 мг; 1,16 ммоль; 2,00 екв.) та реакційну суміш при нагріванні зі зворотним холодильником до завершення реакції. Реакційну суміш випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (з 0 до 30 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 6-хлор-9-циклобутил-7Н-пурин-8-ону (100,00 мг, 77 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,06 (шм, 1H); 8,46 (с, 1H); 4,74-4,93 (м, 1H); 2,87-3,06 (м, 2H); 2,16-2,31 (м, 2H); 1,71-1,92 (м, 2H).

Стадія С: 6-[аміно (метил) аміно]-9-циклобутил-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 6-хлор-9-циклобутил-7Н-пурин-8-ону (приклад 107, стадія В) (100,00 мг; 0,45 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (236,82 мкм; 4,45 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 6-[аміно (метил) аміно]-9-циклобутил-7Н-пурин-8-ону (130,00 мг, кількісні) як біло-сірої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,05 (с, 1H); 4,88 (шс, 2H); 4,75-4,86 (м, 1H); 2,92-3,08 (м, 3H); 2,57 (с, 3H); 2,17 (м, 2H); 1,67-1,88 (м, 2H).

Стадія D: 9-циклобутил-6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50 стадії В, починаючи з 6 [аміно (метил) аміно]-9-циклобутил-7Н-пурин-8-ону (приклад 107, стадія С) (104,28 мг; 0,45 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (72,09 мг; 0,45 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 9-циклобутил-6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-ону (125,00 мг, 74 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,02 (с, 1H); 9,25 (с, 1H); 8,33 (с, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,73-7,82 (м, 3H); 5,06 (с, 2H); 4,84-4,95 (м, 1H); 3,66 (с, 3H); 2,97-3,11 (м, 2H); 2,23 (кт, J=8,27 Гц, J=2,50 Гц, 2H); 1,72-1,91 (м, 2H). тп = 261-270 °С.

Приклад 108: 6-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-он

Стадія А: 6-хлор-N4-[3-(метоксиметил) циклобутил] піримідин-4,5-діамін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії А, починаючи з 4,6-дихлор-5-амінопіримідин (200,00 мг; 1,22 ммоль; 1,00 екв.) та 3 (метоксиметил) циклобутану-1-аміну (280,92 мг; 2,44 ммоль; 2,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (2-10 % MeOH в ДХМ) з отриманням 6-хлор-N4-[3-(метоксиметил) циклобутил]-піримідин-4,5-діамін (278,00 мг, 93 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,70 (с, 1H); 6,92 (д, J=6,77 Гц, 1H); 5,04 (с, 2H); 4,27-4,42 (м, 1H); 3,3 (т, J=5,78 Гц, 2H); 3,25 (с, 3H); 2,31-2,44 (м, 2H); 2,16-2,29 (м, 1H); 1,63-1,77 (м, 2H).

Стадія В: 6-хлор-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії В, починаючи з 6-хлор-N4-[3-(метоксиметил) циклобутил] піримідин-4,5-діамін (приклад 108, стадія А) (270,00 мг; 1,11 ммоль; 1,00 екв.) та CDI (360,77 мг; 2,22 ммоль; 2,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (20-70 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 6-хлор-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-ону (252,00 мг, 76 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,06 (с, 1H); 8,45 (с, 1H); 4,66-4,81 (м, 1H); 3,44 (д, J=5,94 Гц, 2H); 3,25 (с, 3H); 2,59-2,77 (м, 2H); 2,28-2,43 (м, 3H).

Стадія С: 6-[аміно (метил) аміно]-9-[3-(метоксиметил)-циклобутил]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 6-хлор-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-ону (приклад 108, стадія В) (250,00 мг; 0,84 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (221,72 мкл; 4,19 ммоль; 5,00 екв.), з отриманням 6-[аміно (метил) аміно]-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-ону (250,00 мг, кількісний вихід) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,05 (с, 1Н); 8,04 (с, 1Н); 4,88 (шс, 2Н); 4,71 (с, 1Н); 3,45 (м, 2Н); 3,25 (с, 3Н); 3,22 (с, 3Н); 2,75 (м, 2Н); 2,30 (м, 3Н).

Стадія D: 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 6 [аміно (метил) аміно]-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-ону (приклад 108, стадія С) (100,00 мг; 0,36 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (61,10 мг; 0,38 ммоль; 1,05 екв.). Залишок очищали за допомогою препаративної ЖХ-МС (колонка: X BRIDGE C18, 30 × 100 мм 5 мкм (WATERS); Швидкість потоку: 42 мл / хв; елюювання: Н₂О+0,1 % NH₃ / ACN+0,1 % NH₃; градієнт: 10-90 % ACN+0,1 % NH₃ за 40 хв) з отриманням 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-[3-(метоксиметил) циклобутил]-7Н-пурин-8-ону (28,00 мг, 18 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,01 (с, 1Н); 9,26 (шс, 1Н); 8,32 (с, 1Н); 8,07 (с, 1Н); 7,73-7,84 (м, 3Н); 5,05 (с, 2Н); 4,74-4,85 (м, 1Н); 3,66 (с, 3Н); 3,46 (д, J=5,94 Гц, 2Н); 3,26 (с, 3Н); 2,66-2,80 (м, 2Н); 2,28-2,43 (м, 3Н). тп = 200-210 °С.

Приклад 109: гідрохлорид 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-(3-гідроксицикло-бутил)-7Н-пурин-8-ону

Стадія А: 3-[(5-аміно-6-хлор-піримідин-4-іл) аміно] циклобутанол

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії А, починаючи з 4,6-дихлор-5-амінопіримідин (400,00 мг; 2,44 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 3-аміноциклобутан-1-ол (602,86 мг; 4,88 ммоль; 2,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (10-70 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 3-[(5-аміно-6-хлор-піримідин-4-іл) аміно] циклобутанола (686,00 мг, кількісний вихід) у вигляді блідо жовтої олії. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ 7,69 (с, 1Н); 7,01 (д, J=6,60 Гц, 1Н); 5,12 (д, J=5,91 Гц, 1Н); 5,10 (с, 2Н); 3,83-3,97 (м, 2Н); 2,59-2,67 (м, 2Н); 1,76-1,84 (м, 2Н).

Стадія В: N4-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидциклобутил]-6-хлор-піримідин-4,5-діамін

До розчину 3-[(5-аміно-6-хлор-піримідин-4-іл) аміно]-циклобутанола (приклад 109, стадія А) (680,00 мг; 3,17 ммоль; 1,00 екв.) в ТГФ (13,60 мл) додавали імідазол (237,23 мг; 3,48 ммоль; 1,10 екв.), 4-диметиламінопіридин 99 % (116,11 мг; 0,95 ммоль; 0,30 екв.) та TBDMSCl (525,23 мг; 3,48 ммоль; 1,10 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт до завершення реакції. Реакцію зупиняли водою та екстрагували ДХМ (2 ×). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали з одержанням N4-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидциклобутил]-6-хлор-піримідин-4,5-діамін (430,00 мг, 41 %) у вигляді білої смоли. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,7 (с, 1Н); 6,95 (шд, J=6,61 Гц, 1Н); 4,96-5,08 (м, 2Н); 3,94-4,11 (м, 2Н); 2,63-2,77 (м, 2Н); 1,78-1,91 (м, 2Н); 0,82-0,90 (м, 9 Н); 0,01-0,08 (м, 6 Н).

Стадія С: 9-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидциклобутил]-6-хлор-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії В, починаючи з N4-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидциклобутил]-6-хлор-піримідин-4,5-діамін (приклад 109, стадія В) (425,00 мг; 1,29 ммоль; 1,00 екв.) та CDI (523,80 мг; 3,23 ммоль; 2,50 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (20-100 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 9-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل]-оксидциклобутил]-6-хлор-7Н-пурин-8-ону (420,00 мг, 92 %) у вигляді майже білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,06 (шс, 1Н); 8,44 (с, 1Н); 4,33 (тт, J=9,76 Гц, J=7,41 Гц, 1Н); 4,06-4,23 (м, 1Н); 2,81-2,97 (м, 2Н); 2,53-2,69 (м, 2Н); 0,85-0,91 (м, 9 Н); 0,04-0,11 (м, 6 Н).

Стадія D: 6-[аміно (метил) аміно]-9-[3-трет-бутил (диметил)-сіلیل] оксидциклобутил]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 9 [3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидциклобутил]-6-хлор-7Н-пурин-8-ону (410,00 мг; 1,16 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (611,77 мкл; 11,55 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 6-[аміно (метил) аміно]-9-[3-трет-бутил (диметил) сіلیل] оксидцикло-бутил]-7Н-пурин-8-ону (300,00 мг, 70 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆+D₂O, 300 МГц) δ 10,10 (шс, 1Н); 7,97 (с, 1Н); 4,82 (шс, 2Н); 4,25 (тт, J=9,85 Гц, J=7,41 Гц, 1Н); 4,04 (м, 1Н); 3,15 (с, 3Н); 2,9 (м, 2Н); 2,51 (м, 2Н); 0,88 (с, 9 Н); 0,06 (с, 6Н).

Стадія E: гідрохлорид 6-[[E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензокса-бороли-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-(3-гідроксициклобутил)-7Н-пурин-8-ону

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 6 [аміно (метил) аміно]-9-[3-[трет-бутил (диметил) сіلیل] оксикло-бутил]-7Н-пурин-8-ону (приклад 109, стадія D) (220,00 мг; 0,60 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (0,10 г; 0,60 ммоль; 1,00 екв.). Додавали 4М НСІ в 1,4-діоксані (1,51 мл; 4,00 моль / л; 6,04 ммоль; 10,00 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт до завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували та промивали фільтрат ізопропанолом. Після сушіння твердої речовини промивали ТГФ, а потім ацетонітрилом. Продукт піддавали ліофільної сушінні з отриманням гідрохлориду 6-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензокса-бороли-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-(3-гідроксициклобутил)-7Н-пурин-8-ону (165,00 мг, 62 %) у вигляді жовтого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ 10,02 (с, 1Н); 8,32 (с, 1Н); 8,07 (с, 1Н); 7,73-7,83 (м, 3Н); 5,05 (с, 2Н); 4,35 (тт, J=9,74 Гц, J=7,48 Гц, 1Н); 3,89 (м, 1Н); 3,58 (с, 3Н); 2,83 (м, 2Н); 2,46 (м, 2Н). тп = 260-335 °С

Приклад 110: 9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-он

Стадія А: N4-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-піримідин-4,5-діамін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії А, починаючи з 4,6-дихлор-5-амінопіримідин (250,00 мг; 1,52 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 1-біцикло [1.1.1] пентіламіна (364,63 мг; 3,05 ммоль; 2,00 екв.), з отриманням N4-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-піримідин-4, 5-диаміна (330,00 мг, кількісний вихід) у вигляді бежевого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ 7,75 (м, 1Н); 7,36 (с, 1Н); 5,01 (шс, 2Н); 2,14 (м, 6 Н); 2,11 (м, 1Н).

Стадія В: 9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 107, стадії В, починаючи з N4-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-піримідин-4,5-діамін (приклад 110, стадія А) (320,00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 екв.) та СDІ (492,62 мг; 0,30 ммоль; 2,00 екв.). Залишок очищали за допомогою хроматографії (20-100 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-7Н-пурин-8-ону (260,00 мг, 70 %) у вигляді майже білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ 12,02 (шс, 1Н); 8,42 (с, 1Н); 2,63 (с, 1Н); 2,41 (с, 6 Н);

Стадія С: 6-[аміно (метил) аміно]-9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 104, стадії В, починаючи з 9 (3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-хлор-7Н-пурин-8-ону (приклад 110, стадія В) (250,00 мг; 1,02 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (542,64 мкл; 10,25 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 6-[аміно (метил) аміно]-9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-7Н-пурин-8-ону (200,00 мг, 79 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ 10,00 (шс, 1Н); 8,00 (с, 1Н); 4,87 (шс, 2Н); 3,21 (с, 3Н); 2,57 (с, 1Н); 2,37 (с, 6 Н).

Стадія D: 9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 6 [аміно (метил) аміно]-9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-7Н-пурин-8-ону (приклад 110, стадія С) (80,00 мг; 0,32 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (52,61 мг; 0,32 ммоль; 1,00 екв.), з отриманням 9-(3-біцикло [1.1.1] пентаніл)-6-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2, 1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7Н-пурин-8-ону (90,00 мг, 71 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ 9,99 (с, 1Н); 9,25 (с, 1Н); 8,29 (с, 1Н); 8,06 (с, 1Н); 7,72-7,82 (м, 3Н); 5,05 (с, 2Н); 3,64 (с, 3Н); 2,62 (с, 1Н); 2,42 (с, 6Н). тп = 259-270 °С.

Приклад 111: 7-циклобутил-4-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метил-аміно]-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-он

Стадія А: 4-хлор-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-он

До розчину метил-2-(4,6-діхлорпіримідин-5-іл)-ацетат (200,00 мг; 0,90 ммоль; 1,00 екв.) в АСН (2,00 мл) додавали циклобутиламін (93,04 мкл; 1,09 ммоль; 1,20 екв.) та DIPEA (224,31 мкл; 1,36 ммоль; 1,50 екв.). Реакційну суміш перемішували при 85 °С до завершення реакції. Додавали 4М НСІ в 1,4-діоксані (2,26 мл; 4,00 моль / л; 9,05 ммоль; 10,00 екв.) та воду (81,50 мкл; 4,52 ммоль; 5,00 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до кт реакційну суміш випарювали, а залишок розбавляли ДХМ і водою та потім екстрагували. Водний шар екстрагували ДХМ (2 ×). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії (20-70 % EtOAc в циклогексані) з отриманням 4-хлор-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-ону (101,00 мг, 50 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ 8,67 (с, 1Н); 4,80 (Квінт, J=9,46 Гц, 1Н); 3,68 (с, 2Н); 2,93 (м, 2Н); 2,14 (м, 2Н); 1,82 (м, 2Н).

Стадія В: 4-[аміно (метил) аміно]-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії А, починаючи з 4-хлор-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (приклад 111, стадія А) (100,00 мг; 0,45 ммоль; 1,00 екв.) та метилгідразину (237,87 мкл; 4,47 ммоль; 10,00 екв.), з отриманням 4-[аміно (метил) аміно]-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (60,00 мг, 47 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 8,20 (с, 1Н); 4,77 (м, 1Н); 4,75 (с, 2Н); 3,72 (с, 2Н); 3,24 (с, 3Н); 2,9 (м, 2Н); 2,08 (м, 2Н); 1,76 (м, 2Н).

Стадія С: 7-циклобутил-4-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-5Н-піроло [2,3-d] піримідин-6-он

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 50, стадії В, починаючи з 4 [аміно (метил) аміно]-7-циклобутил-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (приклад 111, стадія В) (60,00 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 23, стадія С) (86, 89 мг; 0,54 ммоль; 2,08 екв.), з отриманням 7-циклобутил-4-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно] -5Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (68,00 мг, 69 %) у вигляді білого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,26 (с, 1Н); 8,49 (с, 1Н); 8,06 (с, 1Н); 7,81 (д, J=8,14 Гц, 1Н); 7,68-7,75 (м, 2Н); 5,05 (с, 2Н); 4,85 (Квінт, J=8,80 Гц, 1Н); 3,93 (с, 2Н); 3,66 (с, 3Н); 3,01 (м, 2Н); 2,14 (м, 2Н); 1,78 (м, 2Н).

Приклад 112: 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-пропив-тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

Стадія А: 4-хлортен [3,2-d] піримідин-7-карбонова кислота

Метил-4-хлортен [3,2-d] піримідин-7-карбоксилат (300,00 мг; 1,31 ммоль; 1 екв.) розчиняли в ТГФ (6 мл). Додавали розчин гідроксиду літію (47,13 мг; 1,50 екв.) в Н₂О (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 15 хв. Реакційну суміш підкислювали 1М НСІ до рН=1 та випарювали. Отриманий водний шар фільтрували та промивали Н₂О (3 ×) та сушили з отриманням 4-хлортен [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (235,00 мг, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,23 (с, 1Н); 9,15 (с, 1Н).

Стадія В: 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонова кислота

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, Стадії В, починаючи з дихлорида етилгідразину (92,04 мг; 0,69 ммоль; 1,10 екв.), 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (приклад 78, стадія А) (101,87 мг; 0,63 ммоль; 1,00 екв.) та 4-хлортен [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (приклад 112, стадія А) (135 мг; 0,63 ммоль; 1,00 екв.) з отриманням 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (200,00 мг, 83 %) у вигляді жовто-коричневого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,23 (с, 1Н); 8,93 (с, 1Н); 8,68 (с, 1Н); 8,04 (дд, J=7,93 Гц, J=1,16 Гц, 1Н); 7,99 (с, 1Н); 7,97-8,10 (м, 1Н); 7,89-7,96 (м, 1Н); 5,12 (с, 2Н); 4,65 (м, 2Н); 1,31 (т, J=7,02 Гц, 3Н).

Стадія С: 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-пропив-тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонова кислота (Приклад 112, Стадія В) (100,00 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.) розчиняли в ДМФА (3 мл). Додавали ТЕА (72,74 мкл; 0,52 ммоль; 2,00 екв.), EDCI (60,19 мг; 0,31 ммоль; 1,20 екв.) та НОВт (7,07 мг; 0,05 ммоль; 0,20 екв.). Реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі. Реакційну суміш випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-пропив-тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксаміду (30,00 мг, 27 %) у вигляді жовтого порошку. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,61 (т, J=5,8 Гц, 1Н); 9,31 (с, 1Н); 8,91 (с, 1Н); 8,82 (с, 1Н); 8,41 (с, 1Н); 8,00 (д, J=7,7 Гц, 1Н); 7,94 (с, 1Н); 7,87 (д, J=7,6 Гц, 1Н); 5,11 (с, 2Н); 4,57 (м, 2Н); 3,37 (до, J=6,8 Гц, 2Н); 1,60 (секст, J=7,2 Гц, 2Н); 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3Н); 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3Н). тп = 234 °С

Приклад 113: 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N, N-диметил-тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 112, Стадії С, починаючи з 4 [етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно] аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (приклад 112, Стадія В) (100,00 мг; 0,26 ммоль; 1,00 екв.), 2М DEA в ТГФ (392, 46 мкл; 0,78 ммоль; 3,00 екв.), НАТУ (119,38 мг; 0,31 ммоль; 1,20 екв.) та NMP (34,52 мг; 0,31 ммоль; 1,20 екв.) в ДМФА (3,00 мл) з отриманням 4-[етил-[[Е)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N, N-диметил тієно [3,2-d]

піримідин-7-карбоксаміду (43,00 мг, 40 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,31 (с, 1H); 8,72 (с, 1H); 8,40 (с, 1H); 8,37 (с, 1H); 8,01 (д, J=7,7 Гц, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,87 (д, J=7,6 Гц, 1H); 5,10 (с, 2H); 4,57 (м, 2H); 3,05 (с, 3H); 2,82 (с, 3H); 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H). тп = 289 °C.

5 Приклад 114: N, N-дібутил-4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 112, Стадії С, починаючи з 4 [етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (приклад 112, Стадія В) (200,00 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.) та дібутиламіна (133,48 мкл; 0,78 ммоль, 1,50 екв.), з отриманням N, N-дібутил-4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксаміду (44 мг, 16 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,32 (с, 1H); 8,72 (с, 1H); 8,37 (с, 1H); 8,36 (с, 1H); 8,02 (м, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,87 (д, J=7,59 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,56 (до, J=6,93 Гц, 2H); 3,46 (т, J=7,37 Гц, 2H); 3,06 (т, J=7,8 Гц, 2H); 1,61 (м, 1H); 1,40 (м, 4H); 1,25 (т, J=6,99 Гц, 3H); 0,93-1,05 (м, 5H); 0,61 (т, J=7,37 Гц, 3H).

15 Приклад: 115: 4 [етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(оксетан-3-іл) тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 112, Стадії С, починаючи з 4 [етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (приклад 112, Стадія В) (200,00 мг; 0,52 ммоль; 1,00 екв.) та гідрохлориду 3-оксетанаміну (85, 99 мг; 0,78 ммоль; 1,50 екв.), з отриманням 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(оксетан-3-іл) тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксаміду (47,00 мг, 19 %) у вигляді жовтого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,16 (д, J=6,71 Гц, 1H); 9,34 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,87 (с, 1H); 8,41 (с, 1H); 8,01 (м, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,87 (д, J=7,59 Гц, 1H); 5,03-5,13 (м, 3H); 4,88 (т, J=7,04 Гц, 2H); 4,51-4,63 (м, 4H); 1,26 (т, J=7,04 Гц, 3H).

25 Приклад 116: 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(4-метоксibuтил) тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксамід

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 112, Стадії С, починаючи з 4 [етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно] тієно [3,2-d] піримідин-7-карбонової кислоти (приклад 112, Стадія В) (110,00 мг; 0,29 ммоль; 1,00 екв.) та 4-метоксibuтан-1-аміну (59,38 мг; 0,58 ммоль; 2,00 екв.), з отриманням 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(4-метоксibuтил)-тієно [3,2-d] піримідин-7-карбоксаміду (12 мг, 9 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,59 (т, J=5,78 Гц, 1H); 9,31 (с, 1H); 8,91 (с, 1H); 8,83 (с, 1H); 8,41 (с, 1H); 8,01 (дд, J=7,70 Гц, J=0,88 Гц, 1H); 7,95 (с, 1H); 7,88 (д, J=7,59 Гц, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,57 (до, J=6,79 Гц, 2H); 3,42 (м, 2H); 3,36 (м, 2H); 3,23 (с, 3H); 1,54-1,67 (м, 4H); 1,26 (т, J=7,04 Гц, 3H).

35 Приклад 117: 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл] фуру [2,3 d] піримідин

40 Стадія А: 3 (1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин
Трет-бутил-[[2-хлор-5-(6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл) феніл] метокси] диметил-силан (Приклад 53, стадія С) (16,00 г; 0,04 моль; 1,00 екв.) розчиняли в 1,4-діоксані (160 мл). Додавали розчин 4Н НСІ в 1,4-діоксані (25 мл; 0,10 моль; 2,26 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Отриманий осад відфільтровували, промивали 1,4-діоксином (3 ×) з отриманням 3-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазину (8,20 г; 70 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,72-7,83 (м, 3H); 5,02 (с, 2H); 3,20-3,35 (м, 1H); 2,76-2,98 (м, 2H); 2,07 (м, 1H); 7,80 (м, 1H); 1,29 (д, J=6,44 Гц, 3H).

45 Стадія В: 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл] фуру [2,3 d] піримідин

50 3-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазин (Приклад 117, Стадія А); (200,00 мг; 0,75 ммоль; 1екв.) та 4-хлорфуру [2,3-d] піримідин (115,97 мг; 0,75 ммоль; 1,00 екв.) Додавали до суспензії в АСН (3 мл). Додавали СuІ (57,16 мг, 0,30 ммоль; 0,40 екв.). Реакційну суміш перемішували і опромінювали MW при 160 °C протягом 1 год. Реакційну суміш випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт з 0 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл] фуру [2,3-d] піримідину (11 мг, 4 %) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,27 (с, 1H); 8,49 (с, 1H); 7,95 (д, J=2,42 Гц, 1H); 7,84 (с, 3H); 7,31 (д, J=2,42 Гц, 1H); 5,25 (м, 1H); 5,08 (с, 2H); 2,90 (м, 1H); 2,77 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,25 (д, J=6,60 Гц, 3H).

Приклад 118: 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 117, Стадії В, починаючи з 3-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідро-піридазин (приклад 117, стадія А) (150 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.), 4-хлор-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (100 мг; 0,56 ммоль; 1,00 екв.) та CuI (5,36 мг; 0,028 ммоль; 0,05 екв.) в ACN (10 мл). Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (з 0 до 10 % MeOH в ДХМ), потім розтирали в ДМФА і ACN з отриманням 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (46,00 мг, 18 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,68 (с, 1H); 8,04 (д, J=7,70 Гц, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,91 (с, 1H); 7,84 (д, J=7,70 Гц, 1H); 5,25-5,35 (м, 1H); 5,09 (с, 2H); 2,95 (м, 1H); 2,85 (м, 1H); 2,37 (с, 3H); 2,05 (м, 2H); 1,27 (д, J=6,49 Гц, 3H). тп = 179-222 °С.

Приклад 119 і 120: (+) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин та (-) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідин

Енантіомери 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 118) (150 мг) розділяли за допомогою хіральної ЖХ-МС (колонка: Chiralpak IC, 250 * 20 мм * 5 мкм; Рухома фаза: 95 % гептана / 5 % етанолу; Швидкість потоку: 18 мл / хв; Т° колонки: 25 °С) з отриманням:

(-) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (45,00 мг) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,68 (с, 1H); 8,04 (дд, J=7,81 Гц, J=1,32 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,91 (д, J=1,21 Гц, 1H); 7,84 (д, J=7,70 Гц, 1H); 5,29 (м, 1H); 5,09 (с, 2H); 2,92 (м, 1H); 2,81 (м, 1H); 2,37 (с, 3H); 2,07 (м, 2H); 1,27 (д, J=6,60 Гц, 3H); αD = -152° (0,47 %, ДМСО, 27 °С). EI = 100,0 %; i

(+) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метил-тієно [3,2-d] піримідину (50,00 мг) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,68 (с, 1H); 8,04 (дд, J=7,81 Гц, J=1,32 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,91 (д, J=1,21 Гц, 1H); 7,84 (д, J=7,81 Гц, 1H); 5,29 (м, 1H); 5,09 (с, 2H); 2,92 (д, J=4,62 Гц, 1H); 2,81 (м, 1H); 2,37 (с, 3H); 2,06 (м, 2H); 1,26 (д, J=6,60 Гц, 3H). αD = + 147° (0,37 %, ДМСО, 28 °С). EI = 99,5 %.

Приклад 121: 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл] тієно [3,2 d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 117, Стадії В, починаючи з 3-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридазину (приклад 117, стадія А) (100,00 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.), 4-хлор-тієно [3,2-d] піримідину (88,99 мг; 0,52 ммоль; 1,20 екв.) та CuI (33,11 мг; 0,17 ммоль; 0,40 екв.). Залишок очищали за допомогою препаративної ЖХ-МС (колонка: Kinetex XB-C18 30 × 150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв.; Елюювання: Н₂О з 0,1 % НСООН / ACN+0,1 % НСООН; градієнт: 30-45 % ACN+0,1 % НСООН за 20 хв) з отриманням 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-тієно [3,2-d] піримідину (10,00 мг, 6 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,27 (д, J=5,50 Гц, 1H); 8,03 (дд, J=7,76 Гц, J=1,38 Гц, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,84 (д, J=7,70 Гц, 1H); 7,45 (д, J=5,61 Гц, 1H); 5,31 (м, 1H); 5,09 (с, 2H); 2,96 (м, 1H); 2,85 (м, 1H); 2,08 (м, 2H); 1,27 (д, J=6,71 Гц, 3H).

Приклад 122: 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідробензотіо-фено [3,2-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 117, Стадії В, починаючи з 3-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5,6-тетрагідро-піридазин (приклад 117, стадія А) (100,00 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.), 4-хлор-6,7,8,9-тетрагідробензотіофено [3,2-d] піримідину (126,97 мг; 0,57 ммоль; 1,30 екв.) (приклад 91, стадія В) та CuI (33,11 мг; 0,17 ммоль; 0,40 екв.). Залишок очищали за допомогою препаративної ЖХ-МС (колонка: Kinetex XB-C18 30 × 150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв; Елюювання: Н₂О з 0,1 % НСООН / ACN+0,1 % НСООН; градієнт: 40-55 % ACN+0,1 % НСООН за 12 хв) з отриманням 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідробензо-тіофен [3,2-d] піримідину (38,00 мг, 20 %) у вигляді оранжевого порошку. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,26 (с, 1H); 8,61 (с, 1H); 8,01 (дд, J=7,87 Гц, J=1,27 Гц, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,83 (д, J=7,81 Гц, 1H); 5,29 (м, 1H); 5,08 (с, 2H); 2,77-3,32 (м, 4 H); 2,71 (м, 2H); 2,05 (м, 2H); 1,76-1,94 (м, 4 H); 1,25 (д, J=6,60 Гц, 3H). тп = 100-146 °С.

Приклад 123: 7-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідин

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в

прикладі 117, Стадії В, починаючи з 3-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-6-метил-1,4,5, 6-тетрагідро-піридазин (приклад 117, стадія А) (100,00 мг; 0,43 ммоль; 1,00 екв.), 7-хлор-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину (141, 93 мг; 0,43 ммоль; 1,50 екв.) та CuI (33,11 мг; 0,17 ммоль; 0,40 екв.). Залишок очищали за допомогою препаративної ЖХ-МС (колонка: Kinetex

ХВ-С18 30 × 150 мм 5 мкм (Phenomenex); Швидкість потоку: 42 мл / хв.; Елюювання: H₂O з 0,1 % HCOOH / ACN+0,1 % HCOOH; градієнт: 30-45 % ACN+0,1 % HCOOH за 20 хв.) з отриманням 7-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-2-метилсульфаніл-тіазол [4,5-d] піримідину 17,00 мг, 10 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9,28 (с, 1H); 8,64 (с, 1H); 7,95 (с, 1H); 7, 91 (м, 1H); 7,86 (м, 1H); 5,23 (м, 1H); 5,08 (с, 2H); 2,96 (м, 1H); 2,83 (с, 3H); 2,80 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,26 (д, J=6,71 Гц, 3H).

Приклад 124 і 125: [2-метокси-4-[2-(8-метоксхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота (ізомер 1) та [2-метокси-4-[2-(8-метоксхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронова кислота (ізомер 2)

Енантіомери [2-метокси-4-[2-(8-метоксхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти (приклад 55) (133 мг) розділяли за допомогою хіральної ЖХ-МС (колонка: Chiralpak IC, 250 * 20 мм * 5 мкм; Рухома фаза: 75 % гептана / 25 % етанолу, Швидкість потоку: 18 мл / хв., Т° колонки: 25 °С) з отриманням:

[2-метокси-4-[2-(8-метоксхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти (ізомер 1) (34,00 мг) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H); 8,63 (дд, J=8,8 Гц, J=0,8 Гц, 1H); 7,75 (с, 2H); 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,50 (с, 1H); 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H); 7,38 (дд, J=7,6 Гц, J=1,2 Гц, 1H); 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H); 5,26 (м, 1H); 3,93 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 2,90 (м, 1H); 2,78 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,4 Гц). Rt: 25,4 хв. (колонка: Chiralpak IC, 250 * 4,6 мм * 5 мкм, Рухома фаза: 75 % гептана / 25 % етанолу, Швидкість потоку: 0,5 мл / хв., Т° колонки: 25 °С), EI = 100 %; i

[2-метокси-4-[2-(8-метоксхіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл] феніл] боронової кислоти (ізомер 2) (34,00 мг) у вигляді білого порошку. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H); 8,63 (дд, J=8,8 Гц, J=0,8 Гц, 1H); 7,75 (с, 2H); 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,50 (с, 1H); 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H); 7,38 (дд, J=7,6 Гц, J=1,2 Гц, 1H); 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H); 5,26 (м, 1H); 3,93 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 2,90 (м, 1H); 2,78 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,30 (д, J=6,4 Гц). Rt: 42,5 хв. (колонка: Chiralpak IC, 250 * 4,6 мм * 5 мкм, Рухома фаза: 75 % гептана / 25 % етанолу, Швидкість потоку: 0,5 мл / хв., Т° колонки: 25 °С), EI = 100 %.

Приклад 126: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-(метоксиметил)-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Стадія А: 7-(метоксиметил)-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідин 4,4-ди-трет-бутил-2,2-дипіридил (6,01 мг; 0,02 ммоль; 0,03 екв.) та дихлор (диметоксиетан) нікель (4,92 мг; 0,02 ммоль; 0,03 екв.) зважували у висушеному MW реакторі на 2-5 мл. Додавали тетрагідрофуран (1,50 мл) та швидко нагрівали суміш до отримання блідо-зеленого розчину. Потім розчинник видаляли у вакуумі з отриманням пов'язаного нікелевого комплексу, який мав блідо-зелений колір. Послідовно додавали 7-бром-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідин (195,00 мг; 0,75 ммоль; 1,00 екв.), Метокси-метилтріфторборат калію (136,16 мг; 0,90 ммоль; 1,20 екв.), гексафторфосфат (4,4-ді-т-бутил-2,2'біпіридин) біс [3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-піридиніл-каппаN] феніл-каппаC] іридію (III) (33,51 мг; 0,03 ммоль; 0,04 екв.) та гідрофосфат дикалію (390,15 мг; 2,24 ммоль; 3,00 екв.). Пробірку закривали та потім чотири рази продували аргоном. Під інертною атмосферою додавали 1,4-діоксан (15,00 мл) та N, N-диметилацетамід (3,00 мл). Отриману суміш перемішували в фотореакторі Photoredox box з синьою світлодіодною лампою на 34 Вт протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і промивали ДХМ та EtOAc. Отриманий розчин випарювали. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії (циклогексан / AcOEt 90/10) з отриманням 7-(метоксиметил)-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (35 мг, 20 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 9,02 (д, J=1,2 Гц, 1H); 8,26 (д, J=0,8 Гц, 1H); 4,69 (с, 2H); 3,36 (д, J=1,2 Гц, 3H); 2,75 (д, J=1,2 Гц, 3H) Стадія В: N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-(метоксиметил)-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-амін

Сполуку отримували при використанні такої ж методики, яка була докладно описана в прикладі 3, Стадії В, починаючи з 7 (метоксиметил)-4-метилсульфаніл-тієно [3,2-d] піримідину (приклад 126, стадія А) (35, 00 мг; 0,15 ммоль; 1,00 екв.), метилгідазин (0,20 мл; 3,76 ммоль; 24,31 екв.) та 1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-карбальдегід (30,05 мг; 0,19 ммоль; 1,20 екв.) в етанолі (1,75 мл) з отриманням N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-(метоксиметил)-N-метил-тієно [3,2-d] піримідин-4-аміну (41 мг; 68,5 %) у вигляді майже білого порошку. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 9,34 (с, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,25 (с, 1H); 8,21 (с, 1H); 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,92 (с, 1H); 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H); 5,08 (с, 2H); 4,67 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,88 (с,

3Н).

Аналізи

Ефект сполук в клітинному аналізі трансактивації TEAD-GAL4O

Для ідентифікації інгібіторів взаємодії YAP-TEAD був проведений аналіз транзійтної трансактивації на лінії клітин HEK293 (HEK293 GripTite™ 293 MSR (Invitrogen R795-07)) з використанням плазмід, що містять повнорозмірні послідовності TEAD1, повнорозмірний мутант YAP (S127A, S397A) та репортерний ген люци/іферази. Всі експресійні конструкції вводили в несучу плазмиду pSG5, в якій промотор SV40 був замінений промотором ЦМВ. Конструкція TEAD1 була отримана шляхом клонування повнорозмірною кДНК TEAD1 людини в злитті з ДНК-зв'язуючим доменом Gal4 (ак 1-148) в pSG5_CMV з отриманням TEAD1 (FL) _hum_pSG5Gal4_CMV. Повнорозмірний мутант YAP (S127A, S397A) також клонували в pSG5_CMV з отриманням YAP (FL) _hum_pSG5_mutS127A_S397A_CMV. Репортерна плазміда GAL4 (5xRE) _TK (-105 / +56)_pGL3-Basic містить 5 копій GAL4-чутливого елемента (5'-TCGGAGGACAGTACTCC-3') перед промотором тимідинкінази (TK) (-105 / +56), вбудованих в вектор pGL3-Basic. Для оцінки селективності даних сполук при блокуванні взаємодії YAP-TEAD також був розроблений контр-скринінговий аналіз трансактивації білок-білкової взаємодії. Якщо коротко, були створені ще дві плазмиди експресії, pBD-P53, яка експресує P53 (ак 72-390), злитий з Gal4, та pAD-SV40T, яка експресує великий Т-антиген SV40 (ак 84-708, AgT). Клітини HEK293 сіяли при щільності 5×10^4 клітин / лунку в 96-лункові планшети (аналітичні планшети) в середовище DMEM, що містить 4,5 г / л D-глюкози, 10 % термоінактивованої (HI) фетальної бичачої сироватки, 1 % Glutamax, 1 % замінних амінокислот і 1 % пірувату натрію та 0,5 % пеніциліну / стрептоміцину, при 37 °C в зволоженій атмосфері з 8 % CO₂. Через 24 години проводили трансфекцію при використанні Jet-PEI як трансфектанту (101B-010 Polyplus Transfection) відповідно до інструкцій виробника (N / P=10) та співвідношенням YAP / TEAD=10 (на лунку: 50 нг YAP (FL), 5 нг TEAD (FL) та 50 нг репортерної плазміди). Через шість годин після трансфекції клітин планшети ("аналітичний планшет") промивали 100 мкл PBS на лунку і обробляли клітини сполуками за напівлогарифмічною шкалою від 0,1 мкМ до 30 мкМ або 0,5 % ДМСО як контролю в DMEM, 4,5 г / л D-глюкози без фенолового червоного, 0,3 % BSA, 1 % Glutamax, 1 % NEAA, 1 % пірувату натрію. Через 24 години активність люци/іферази визначали після додавання 100 мкл системи для аналізу люци/іферази Steady Glo™ (Promega E2550) відповідно до інструкцій виробника. Люци/іферазну активність в клітинних екстрактах вимірювали шляхом зчитування люмінесценції за допомогою пристрою Envision.

Клітинну відповідь визначали шляхом апроксимації кривих залежності відповіді від концентрації при використанні рівняння наближеної 3-параметричної кривої та визначення концентрації, яка інгібувала активність люциферази на 50 %.

Таблиця 1

Активність трансактивації TEAD-GAL4

Приклад	IC50 (мкМ)	Макс. акт-ть (%)	Приклад	IC50 (мкМ)	Макс. акт-ть (%)
Пр 1	7,31	86	Пр 37	4,55	92
Пр 2	2,28	95	Пр 38	0,51	81
Пр 3	2,61	89	Пр 39	1,20	81
Пр 4	6,16	76	Пр 40	0,69	85
Пр 5	7,10	67	Пр 41	0,57	83
Пр 6		62	Пр 42	0,26	81
Пр 7	3,43	95	Пр 43	0,42	78
Пр 8		74	Пр 44	0,92	78
Пр 9	2,33	98	Пр 45	1,02	63
Пр 10	4,36	78	Пр 46		72
Пр 11		85	Пр 47		73
Пр 12	2,97	98	Пр 48		77
Пр 13	5,78	95	Пр 49	4,68	88
Пр 14		90	Пр 50	5,13	81
Пр 15		95	Пр 51	8,48	75
Пр 16	4,16	76	Пр 52	1,66	70
Пр 17	7,74	98	Пр 53	3,04	87
Пр 18	2,18	80	Пр 54	2,35	76

Пр 19	3,36	97	Пр 55	1,53	92
Пр 20	1,34	87	Пр 56	1,00	84
Пр 21	1,77	90	Пр 57	3,06	84
Пр 22	2,57	97	Пр 58	3,24	81
Пр 23	3,11	88	Пр 59		71
Пр 24	5,19	76	Пр 60	5,00	79
Пр 25	2,78	78	Пр 61	6,63	87
Пр 26	3,41	78	Пр 62	0,99	58
Пр 27	6,46	83	Пр 63	0,69	63
Пр 28	2,75	90	Пр 64	2,76	96
Пр 29		91	Пр 65	1,98	92
Пр 30	3,84	86	Пр 66	2,15	87
Пр 31	4,13	90	Пр 67	3,82	89
Пр 32	1,59	86	Пр 68	2,63	84
Пр 33	4,00	86	Пр 69	2,34	92
Пр 34	1,12	81	Пр 70	1,88	87
Пр 35	1,36	87	Пр 71	1,14	68
Пр 36		60	Пр 72	1,86	85
Приклад	IC50 (мкМ)	Макс. акт-ть (%)	Приклад	IC50 (мкМ)	Макс. акт-ть (%)
Пр 73	2,24	88	Пр 100	1,41	85
Пр 74	2,36	83	Пр 101	0,90	94
Пр 75	0,90	94	Пр 102	1,99	87
Пр 76	0,96	86	Пр 103	0,71	79
Пр 77	0,32	82	Пр 104	1,76	79
Пр 78	2,22	75	Пр 105	0,51	83
Пр 79	1,01	90	Пр 106	1,06	83
Пр 80	1,96	69	Пр 107	1,65	87
Пр 81	1,75	79	Пр 108	2,59	82
Пр 82	2,37	89	Пр 109	1,65	86
Пр 83	0,23	94	Пр 110	2,41	81
Пр 84	1,03	85	Пр 111	1,58	83
Пр 85	0,61	81	Пр 112	1,87	79
Пр 86	0,65	81	Пр 113	5,21	70
Пр 87	0,59	82	Пр 114	1,74	83
Пр 88	0,63	80	Пр 115	1,74	79
Пр 89	0,82	85	Пр 116	1,94	86
Пр 90	1,26	83	Пр 117	0,69	82
Пр 91	0,64	85	Пр 118	0,27	86
Пр 92	0,17	91	Пр 119	0,43	77
Пр 93	0,71	80	Пр 120	0,50	84
Пр 94	0,46	80	Пр 121	0,72	80
Пр 95	0,13	85	Пр 122	0,82	94
Пр 96	0,10	87	Пр 123	0,20	96
Пр 97	0,66	79	Пр 124	7,27	93
Пр 98	1,31	86	Пр 125	3,52	86
Пр 99	2,12	91	Пр 126	0,70	83

Інгібування росту пухлинних клітин злоякісної мезотеліоми

- Інгібуючу активність інгібіторів взаємодії YAP-TEAD щодо росту пухлинних клітин оцінювали в лінії клітин мезотеліоми NCI-H2052, несучих мутацію NF2. Ця лінія клітин була вибрана через свій мутаційний статус та здатності міРНК, спрямованої проти YAP, TAZ або TEAD1-4, інгібувати проліферацію клітин. Також враховували ядерну локалізацію YAP при конфлюентності. На основі цих спостережень вдалося класифікувати декілька "YAP-залежних клітин", в яких YAP має чітку ядерну локалізацію, і в яких спостерігається інгібування росту клітин при використанні міРНК (NCI-H2052, SKOV-3, ACHN, A549), та "YAP-незалежних клітин", де YAP переважно локалізується в цитоплазмі, і в яких не спостерігається інгібування росту клітин при використанні міРНК (SW620, Met-5a). 10000 клітин на лунку сіяли в 96-лунковий чорний ТС-оброблений планшет для візуалізації, який має лунки з прозорим плоским дном (Falcon #

353219), в звичайному середовищі (як запропоновано ATCC для кожної клітинної лінії) з сироваткою, яку на наступний день замінювали середовищем зі зниженим вмістом сироватки, що містить 1 % сироватки. Після одного дня росту в середовищі зі зниженим вмістом сироватки, клітини інкубували зі сполуками. Початкова концентрація становила 30 мкМ, і послідовні розведення в ДМСО та середовищі готували до 0,1 мкМ з досягненням кінцевої концентрації ДМСО 0,5 %. Потім клітинам дозволяли рости протягом 3 днів, після чого в кожну лунку додавали EdU (Invitrogen, Molecular Probe) в кінцевій концентрації 10 мкМ і повертали клітини в інкубатор ще на 24 год. Середовище зі зниженим вмістом сироватки видаляли та додавали в кожну лунку по 100 мкл 4 % ПФА, що містить барвник Hoechst, для фіксації клітин. Потім планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хв., два рази промивали PBS і піддавали клітини пермеабілізації шляхом додавання по 100 мкл на лунку тритона-100, що містить 0,3 % BSA. Через 20 хв. клітини промивали PBS і проводили детектування EdU відповідно до інструкцій виробника. Зображення отримували при використанні ImageXpress Micro та аналізували при використанні програми MetaXpress (Molecular Device).

Результати виражали в процентах інгібування (%) значень проліферації клітин, отриманих при обробці тільки 0,5 % ДМСО. Клітинну відповідь визначали шляхом апроксимації кривих залежності відповіді від концентрації при використанні рівняння наближеною 3-параметричної кривої та визначення концентрації, яка інгібувала ріст клітин від 50 % до 100 %.

Сполуку (Пр 1, 5, 20, 42, 75, 118) інгібували проліферацію клітин мезотеліоми NCI-H2052 (лінія мутантних клітин NF2; Фігура 1 (✕)), не проявляючи ніякого ефекту в лінії клітин Met5A, "YAP-незалежної лінії клітин", Фігура 1 (■). Крім того, сполуку відповідно до винаходу інгібували зростання інших клітин мезотеліоми і недрібноклітинного раку легені (дані не показані).

Використані джерела

- WO 2016/055394

- WO 2013/068554

- Aranyos et al., JACS, 1999, 121 (18), 4369-4378

- Avruch et al., Cell Cycle 2012 1090-1096

- Badouel et al., Curr Opin Cell Biol 2009 21, 837-43

- WO 2008156817

- Bandarage et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19 (17), 5191-5194

- Berg et al., ChemMedChem 2009, 4 (2), 249-260

- Bianchi et al., Nat Genet 1994 6, 185-192

- Bianchi et al., Natl Acad. Sci. USA, 1995, 92, 10854-10858

- Blanchet et al., Journal of Organic Chemistry, 72 (9), 3199-3206; 2007

- WO 2015/025025

- Bott et al., Nat Genet 2011, 43, 668-672

- WO 2009/062258

- WO 2009/029998

- Carbone et al., Clin Cancer Res 2012 18, 598-604

- Chad et al., Cancer Res 2010 70, 8517-25

- Chen et al., JACS, 2014 року, 136 (49), 17337-17342

- Dastbaravardeh et al., Org. Lett., 2012 14 (7), 1930-1933

- De Christofaro et al., Eur J Cancer 2011, 926-933

- Deguen et al., Int J Cancer 1998 77, 554-560

- Deniau et al., Tetrahedron, 2001, 57 (13), 2581-2588

- Differding et al., Helvetica Chimica Acta, 72 (6), 1248-52; 1 989

- Dong et al., Cell, 2007, 130: 1120-1133

- WO 2013/078126

- Dutta et al. US 2014 / 0309427 Dzhevakov et al., Adv. Synth. Catal., 2016, 358 (6), 977-983

- WO 2011/157397

- WO 2013/192352

- Forbe et al., Nucleic Acids Res 2011, 39, D945-950

- Fuchida et al., Bul. Chem. Soc. Jp., 2015-ro, 88 (6) 784-791

- Garcia et al., Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom), 2016, 52 (58), 9059-9062

- Gouault et al., Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, 53 (7), 981-985

- WO 00/04013

- Green et al., Protective Group in Organic Synthesis, Wiley, third edition

- Haffner et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (23), 6989-6992; 2010

- Haffner et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (23), 6983-6988; 2010

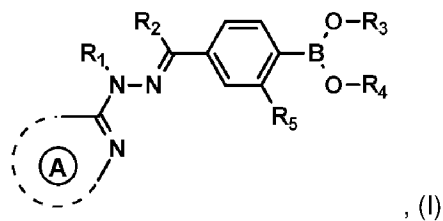
- Harvey et al., Nat Rev Cancer, 2013, 13, 246-257

- Hishikawa K et al., Journal of the American Chemical Society, 2009 131 (22), 7488-7489
- Holden J, Cancers, 2018, 10, ASAP
- Hong W et al., Cell Dev Biol 2012 23, 785-793
- Huang et al., Cell 2005, 122, 421-34
- 5 - Hudlicky Reductions in Organic Chemistry ACS monograph 188 second edition
- Karakaya et al., Org. Lett. 2015-ro, 17, 3294,
- Keglevich et al., Heteroatom Chem., 2012 23 (6), 574-582
- Kim et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18 (14), 4181-4185
- Krasavin, M. et al Syn. Commun., 2005, 35 (19), 2587-2595
- 10 - Kurian et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24 (17), 4176-4180; 2014
- Lafitte G et al. Tetrahedron Letters 2017, 58, 3757-3759
- Lei et al., Mol Cell Biol 2008, 28, 2426-36)
- Li et al., Org. Proc. Res. Dev., 2016, 20 (8), 1489-1499
- Lin K et al., Trends Biochem Science 2017, 42, 862-872
- 15 - Liu et al., Molecules 2012, 17, 4545-4559
- Loghmani-Khouzani et al., Journal of Chemical Research, Synopses, (2), 80-81; 2001
- Luehr et al., Bioorg. Med. Chem., 2010 18 (4), 1388-1395
- WO 2004/013141
- WO 2016/109559
- 20 - WO 2012/084804
- Molander G et al., J Am Chem Soc 2012, 134, 11667-11673
- Meyers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010 20 (5), 1543-1547
- Moon S et al., Cell Mol Life Science, 2018, 13, 2303-2319
- Mukhina et al., Angew. Chem., Inter. Ed., 2015-ro, 54 (39), 11516-11520
- 25 - Murakami et al., Cancer Res 2011, 71, 873-883
- Murphy et al., Org. Lett., 2007, 9 (5), 757-760
- WO 2014/028384
- Noncovich, A et al Tetrahedron Letters, 2015-ro, 56 (33), 4836-4839
- Omura et al., Tetrahedron, 1978, 34 (11), 1651-1660
- 30 - US 6,197,766
- Park et al., Environ Health Perspect 2011, 119, 514-518
- WO 2010/100139
- Pobbati A, Cancer Biol therapy, 2013, 390-398
- Raw et al., Tetrahedron Letters, 52 (50), 6775-6778; 2011
- 35 - Rutledge et al., Nat Genet 1994 6, 180-184
- Sakai et al., Chemistry Letters, 2015-ro, 44 (11), 1503-1505
- Sam et al., JACS, 1972, 94, 4024-4025
- Sandgren V et al Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20 (14), 4377-4389; 2012
- Schneider et al., Organic Letters, 13 (14), 3588-3591; 2011
- 40 - WO 2007/038367
- Sekido et al., Cancer Res 1995 poky, 55, 1227
- Sekido et al., Pathol Int 2011, 61, 331-344
- Sekido et al., Cancers, 2018, ASAP
- Steinhardt et al., Hum. Pathol 2008, 39, 1582-9
- 45 - WO 2014/077401
- US 5,306,818
- Sun et al., 2008, JOC, 73 (18), 7361-7364
- Timmer et al., Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom), 2016, 52 (83), 12326-12329
- Tohma et al., Adv. Syn. Catal., 2004, 346, 111-124
- 50 - WO 2014/025942
- Tumaneng K et al., Curr Biol, 2013, 22, R368-379
- Tzchucke et al., Org. Lett., 2007, 9 (5), 761-764
- Vaid et al., Synthesis 2012, 44 (15), 2396-2400
- Wang L et al., Tumour Biol 2014 poky, 14, 463-468
- 55 - Wang et al., Cancer Sci 2010 101, 1279-85
- WO 2017/133517
- Winton et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1984, 21 (3), 889-91
- Woodward et al., Transl. Lung Res., 2017, 6,335-342
- Wulff, J, Diss. Abstr. Int., B 2005, 2004, 65 (12), 6399
- 60 - Xie et al., Eur. J. Med. Chem., 2016, 115, 132-140

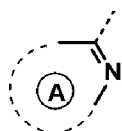
- Yamada S et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4329-4332
- Yokoyama et al., Carcinogenesis 2008, 29, 2139-2146
- Yu FX et al., Genes Dev 2013, 27, 355-371
- Zeng et al., Cancer Cell 2008, 13, 188-192
- 5 - Zhang et al., Bioorg. Med; Chem. Lett., 2008, 18 (23), 6067-6070
- Zhang et al., J. Med. Chem., 2009 52 (18) 5703-5711
- Zhao et al., Cancer Res 2009 69, 1089-98
- Zhao et al., Gens Dev 2008, 22, 1962-71
- Zhao et al. Genes Dev 2007, 21: 2747-2761
- 10 - Zhou et al., Oncogene 2011, 30, 2181-86
- Zil'berman et al., Russ. Chem. Rev., 1984, 53, 900-912

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де:



являє собою заміщений або незаміщений, N-вмісний моноциклічний, біциклічний або трициклічний гетероарил;

R₁ являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆, або арил, необов'язково заміщений однією або більше групами R₆;

R₂ являє собою H або алкіл; або

R₁ і R₂ зв'язані разом, утворюючи 5- або 6-членний гетероцикл;

кожен R₃ і R₄ незалежно являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆; або

R₃ і R₄ зв'язані разом, утворюючи 5-8-членний гетероцикл;

R₅ являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, або алкокси, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆; або

R₄ і R₅ зв'язані разом, утворюючи 5-7-членний гетероцикл;

R₆ являє собою гідрокси, алкокси, -NR₁₅R₁₆, -CO-Y-R₁₇, -CN, -CF₃ або арил;

кожен R₁₅ і R₁₆ незалежно являє собою H, алкіл, -CO-алкіл або разом з атомом азоту утворює 3-6-членну циклічну групу;

Y являє собою -O- або -NR₁₈-;

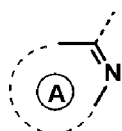
R₁₇ являє собою H або алкіл; і

R₁₈ являє собою H, алкіл або гідроксіалкіл;

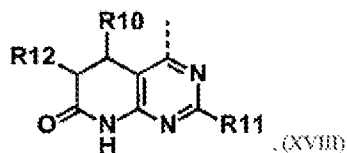
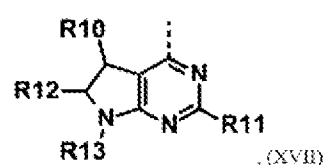
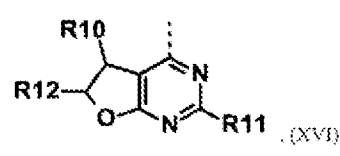
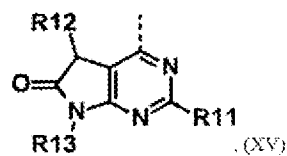
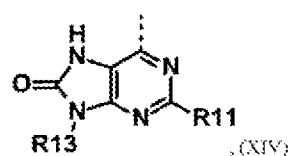
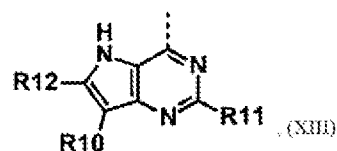
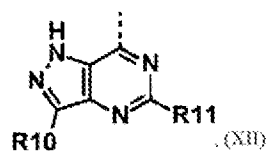
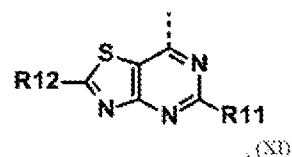
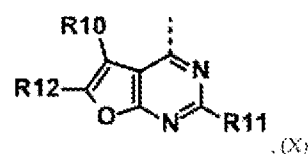
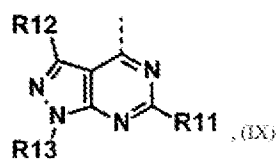
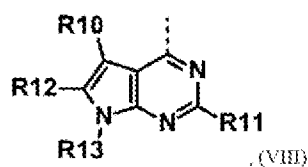
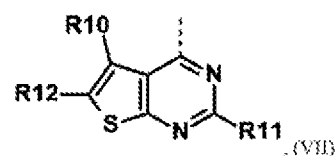
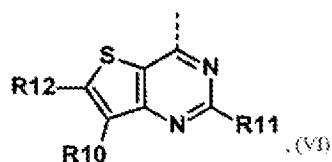
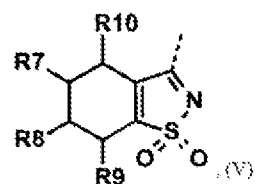
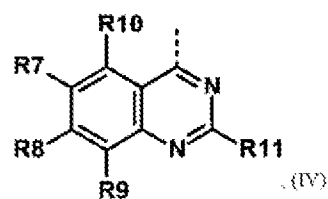
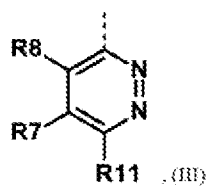
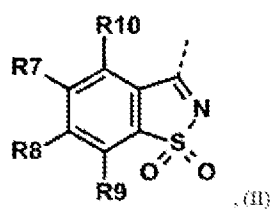
за умови, що, коли R₃ являє собою H, а R₄ та R₅ зв'язані разом, утворюючи 5-членний гетероцикл, то тоді R₁ не є H;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



вибраний з груп формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) та (XVIII):



де:

кожен R₇, R₈, R₉ та R₁₀ незалежно являє собою H, галоген, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, перфторалкіл, алкокси, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, або ціано;

5 R₁₀ також може являти собою циклоалкіл, арил, -NR₁₅R₁₆ або -CO-Y-R₂₂, де R₂₂ являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або алкокси, або -NR₁₅R₁₆;

R₁₀, зв'язаний разом з R₁₂, може утворювати 6-членний карбоцикл;

кожен R₁₁, R₁₂ та R₁₃ незалежно являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами R₆, або перфторалкіл;

10 R₁₂ також може являти собою алкілтію або групу -nR₁₅R₁₆;

R₁₃ також може являти собою циклоалкіл, необов'язково заміщений гідроксильом або алкоксильом.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁ являє собою алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆, або арил, необов'язково заміщений однією або більше групами R₆, причому R₆ має значення, визначене в п. 1.

15 4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

кожен R₃ та R₄ незалежно являє собою H або алкіл; або

R₃ та R₄ зв'язані разом, утворюючи 5-8-членний гетероцикл;

R₅ та R₆ мають значення, визначене в п. 1.

20 5. Сполука за п. 4, яка вибрана з наступних:

- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[ізобутил-(5-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 5 [4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)етилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-(2-метоксіетил)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 10 [2-хлор-4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]феніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[ізобутил-(5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]феніл]боронова кислота;
- 15 [4-[(E)-[ізобутил-[5-(2-метоксіетокси)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]гідразони]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(6-ціано-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-(2-метоксіетокси)феніл]боронова кислота;
- 20 [4-[(E)-[[5-(3-гідроксіпропокси)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл]-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[ізобутил-(8-метоксихіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-етоксифеніл]боронова кислота;
- 25 [2-хлор-4-[(E)-[(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]феніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-втор-бутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 30 [4-[(E)-[(6,8-диметоксихіназолін-4-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[(7-фторхіназолін-4-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[ізобутил-(6-метоксихіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 35 [4-[(E)-[ізобутил(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[етил(8-метоксихіназолін-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [2-метокси-4-[(E)-[(8-метоксихіназолін-4-іл)метилгідразоно]метил]феніл]боронова кислота;
- [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 40 [4-[2-(5,7-диметокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [2-метокси-4-[2-(8-метоксихіназолін-4-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-6-іл]феніл]боронова кислота;
- [4-[2-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-4,4-диметил-3,5-дигідропіридазин-6-іл]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 45 [4-[4-(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксадіазін-2-іл]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [2-метокси-4-[(E)-[метил(5-метилпіридазин-3-іл)гідразоно]метил]феніл]боронова кислота;
- 2-[4-[(E)-[(1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-іл)-ізобутилгідразоно]метил]-2-метоксифеніл]-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон;
- 50 [4-[(E)-[етил-7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[етил(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[етил(тіазол[4,5-d]піримідин-7-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[етил(фуоро[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[етил(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 55 [4-[(E)-[ізобутил-(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- [4-[(E)-[ізобутил-(2-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова кислота;
- 60 [4-[(E)-[ізобутил-(6-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]-2-метоксифеніл]боронова

кислота;

[2-метокси-4-[(E)-[2-метоксietил(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]феніл]боронова кислота;

5 [2-метокси-4-[(E)-[метил(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-іл)гідразоно]метил]феніл]боронова кислота;

[2-метокси-4-(3-метил-2-тієно[3,2-d]піримідин-4-іл-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл)феніл]боронова кислота;

[2-метокси-4-[3-метил-2-(7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-4,5-дигідро-3H-піридазин-6-іл]феніл]боронова кислота;

10 [4-[4-(7-фторхіназолін-4-іл)-6-метил-5,6-дигідро-1,3,4-оксadiaзин-2-іл]-2-метоксифеніл]боронова кислота, і

їх фармацевтично прийнятних солей.

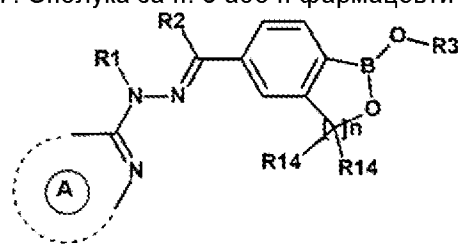
6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R₃ являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆;

15 R₄ та R₅ зв'язані разом, утворюючи 5-7-членний гетероцикл;

R₆ має значення, визначене в п. 1.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, представлена формулою (Ib):



де:

20 R₃ являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами R₆;

кожен R₁₄ незалежно являє собою H, алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами

R₆, арил, -NR₁₅R₁₆ або -CO-Y-R₁₇;

n дорівнює 1, 2 або 3; і



25 де R₁, R₂, R₆, R₁₅, R₁₆ та R₁₇ мають значення, визначене в п. 1.

8. Сполука за п. 6 або 7, яка вибрана з наступних:

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

30 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксietил)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

35 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

5-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

40 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-5-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метокси-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-6-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;

45 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-8-метоксихіназолін-4-амін;

N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метокси-N-метилхіназолін-4-амін;

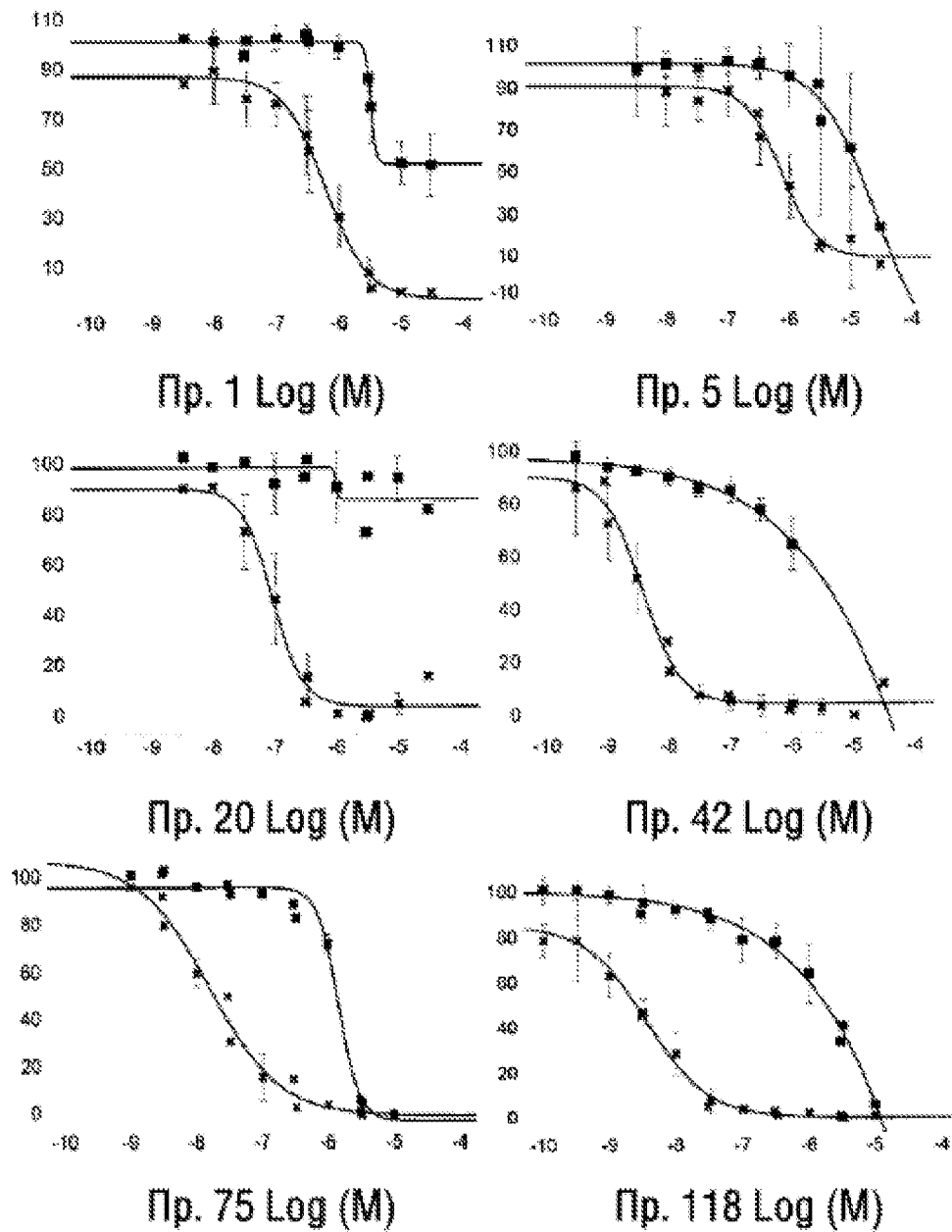
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-8-метоксихіназолін-4-амін;

50 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін;

- N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N,5-диметил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
5 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]тієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]тієно[2,3-d]піримідин-4-амін;
10 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1-метилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]фууро[2,3-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-метилпіроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
15 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3,4-дигідро-2,1-бензоксаборинін-6-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
20 N-[(E)-(1-гідрокси-4,5-дигідро-3Н-2,1-бензоксаборепін-7-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-7-метокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
25 N-[(E)-(1-гідрокси-3-метил-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-1,2-бензотіазол-3-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-1,1-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензотіазол-3-амін;
30 3-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-1,2-бензотіазол-1,1-діоксид;
4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-8-метоксхіназолін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5-метокси-N-метилпіридазин-3-амін;
35 N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N,1-диметилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-амін;
N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N,7-диметилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін;
40 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін;
N7-етил-N7-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N2,N2-диметилтіазол[4,5-d]піримідин-2,7-діамін;
45 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-3-метил-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-морфоліно-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
50 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-аміну гідрохлорид;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-пропіл-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
55 N,7-діетил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]піроло[2,3-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін;
N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
60 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-2,7-диметилтієно[3,2-

- d]піримідин-4-амін;
 N-етил-7-фтор-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]хіназолін-4-амін;
 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6-метилтієно[3,2-
 d]піримідин-4-амін;
 5 N-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-6,7,8,9-
 тетрагідробензотіофено[3,2-d]піримідин-4-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-2-метилсульфаніл-
 тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-ізобутил-7-метилтієно[3,2-
 10 d]піримідин-4-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-7-метилтієно[3,2-
 d]піримідин-4-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(2-метоксіетил)-2-
 метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін, гідрохлорид;
 15 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-(3-метоксіпропіл)-2-
 метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин-7-амін;
 2-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-(7-метилтіо[3,2-d]піримідин-4-
 іл)аміно)етанол;
 6-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-метил-7H-пурин-8-
 20 он;
 4-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7-метил-5H-піроло[2,3-
 d]піримідин-6-он;
 4-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-6,8-дигідро-5H-
 піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
 25 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-5,6-дигідрофуоро[2,3-
 d]піримідин-4-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-феніл-тієно[3,2-
 d]піримідин-4-амін;
 7-циклопропіл-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метилтієно[3,2-
 30 d]піримідин-4-амін;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метил-7-морфоліно-тієно[3,2-
 d]піримідин-4-амін;
 7-етил-N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N-метилтієно[3,2-
 d]піримідин-4-амін;
 35 N-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-N,7-диметил-5,6-дигідропіроло[2,3-
 d]піримідин-4-амін;
 9-циклобутил-6-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-7H-
 пурин-8-он;
 6-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-[3-
 40 (метоксиметил)циклобутил]-7H-пурин-8-он;
 6-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-9-[3-
 гідроксициклобутил]-7H-пурин-8-он гідрохлоридів;
 9-(3-біцикло[1.1.1]пентаніл)-6-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-
 метиламіно]-7H-пурин-8-он;
 45 7-циклобутил-4-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-метиламіно]-5H-
 піроло[2,3-d]піримідин-6-он;
 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-пропіл-тієно[3,2-
 d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N,N-диметилтієно[3,2-
 50 d]піримідин-7-карбоксамід;
 N,N-дибутил-4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]тієно[3,2-
 d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(оксетан-3-
 іл)тієно[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 55 4-[етил-[(E)-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]аміно]-N-(4-
 метоксібутил)тієно[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]фуоро[2,3-
 d]піримідин;
 4-[6-(1-гідрокси-3H-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3H-піридазин-2-іл]-7-
 60 метилтієно[3,2-d]піримідин;

- (+) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метилтієно[3,2-d]піримідин;
 (-) 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-7-метилтієно[3,2-d]піримідин;
 5 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин;
 4-[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідробензотієно[3,2-d]піримідин;
 10 7[6-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)-3-метил-4,5-дигідро-3Н-піридазин-2-іл]-2-метилсульфаніл-тіазол[4,5-d]піримідин;
 N-[(E)-(1-гідрокси-3Н-2,1-бензоксаборол-5-іл)метиленаміно]-7-(метоксиметил)-N-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін; і
 їх фармацевтично прийнятних солей.
 9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як
 15 лікарського засобу.
 10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в
 способі лікування раку, де YAP локалізована в ядрі пухлинних клітин.
 11. Сполука для застосування за п. 10, де рак є раком легені, щитовидної залози, яєчника,
 товстої та прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки,
 20 молочної залози або шкіри.
 12. Сполука для застосування за п. 10, де рак є злоякісною мезотеліомою.
 13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично
 прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
 14. Спосіб лікування раку, де YAP локалізована в ядрі пухлинних клітин, який включає введення
 25 потребуючому цього суб'єкту сполуки за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної
 солі.
 15. Спосіб за п. 14, де рак є раком легені, щитовидної залози, яєчника, товстої та прямої кишки,
 передміхурової залози, підшлункової залози, стравоходу, печінки, молочної залози або шкіри.
 16. Спосіб за п. 14, де рак є злоякісною мезотеліомою.



Фіг. 1