



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3965884 (13) T2

(51) Int. Cl.: *A61P 5/14* (2006.01.01)
C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 403/12 (2006.01.01)
C07D 403/14 (2006.01.01)
A61K 31/53 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0295 (22) Data de depozit: 2020.05.07 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20729390.3, 2020.05.07 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3965884, 2022.03.16 (31) Numărul cererii prioritare: 201962845252 P; 201962944052 P; 202063005661 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.05.08; 2019.12.05; 2020.04.06 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2025, 2025.05.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 03/2025, 2025.01.15 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2022, 2022.04.30
(71) Solicitant: ALIGOS THERAPEUTICS, INC., US (72) Inventatori: VANDYCK Koen, BE; RABOISSON Pierre Jean-Marie Bernard, BE; MCGOWAN David, BE; DEVAL Jerome, US (73) Titular: ALIGOS THERAPEUTICS, INC., US (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Olga	

(54) Modulatori de THR-beta cu o grupare de cap dioxo-1,2,4-triazil

(57) Rezumat:

Prezenta invenție dezvăluie compuși cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic, promedicament, amidă sau ester a acestora, în care i) TL este un fragment cu Formula IIIa, IIIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId; ii) CE este un fragment cu Formula IV; iii) HD este un fragment cu Formula V sau VI; unde substituenții sunt așa cum sunt definiți aici. Sunt dezvăluite de asemenea compoziții farmaceutice care cuprind compușii de mai sus și metode de tratare a bolii prin administrarea sau tratarea unui pacient cu unul sau mai mulți dintre compușii de mai sus.

Revendicări: 21

Figuri: 2

MD/EP 3965884 T2 2025.05.31

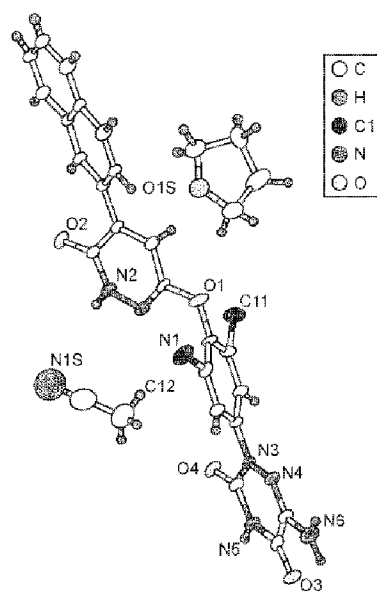
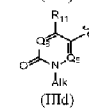
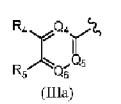
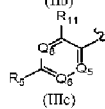
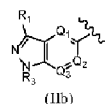
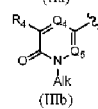
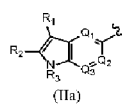


FIG. 1

(I) TL-L₆-CE-HD

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****TRIMITERE LA CERERI CONEXE**

5 Această cerere revendică beneficiul priorității cererii de brevet provizorie U.S. seria Nr. 63/005,661, depusă în 6 aprilie 2020, cererii de brevet provizorie U.S. seria Nr. 62/944,052, depusă în 5 decembrie 2019, și al cererii de brevet provizorie U.S. seria Nr. 62/845,252, depusă în 8 mai 2019.

DOMENIUL INVENȚIEI

10 Prezenta invenție este în domeniul compușilor și preparatelor farmaceutice și al metodei de utilizare a acestora pentru tratamentul bolii. În particular, prezenta invenție este în domeniul modulatorilor de THR- β și al utilizării acestora.

CONTEXTUL DEZVĂLUIRII

15 În paralel cu creșterea globală a obezității, boala ficatului gras nealcoolice (NAFLD) devine principala cauză a bolii hepatice cronice și a transplantului de ficat la nivel mondial [1,2]. Se crede că NAFLD afectează 30% din populația adultă și 70-80% dintre indivizii care sunt obezi și diabetici. NAFLD este definită ca acumulare de grăsime în ficat în exces mai mare decât 5% indusă de alte cauze decât consumul de alcool. NAFLD progresează spre inflamație hepatică (steatohepatită nealcoolică, NASH) și
20 fibroză la o proporție variabilă de indivizi, conducând în final la insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular (HCC) la indivizi sensibili [3].

Numai în Statele Unite, NASH este a treia cea mai frecventă indicație pentru transplant de ficat și se află pe o traiectorie de a deveni cea mai frecventă [4]. Cea mai importantă nevoie medicală la pacienții cu NAFLD și NASH este un tratament eficient pentru stoparea progresiei și posibila inversare a fibrozei,
25 care este principalul predictor al evoluției bolii hepatice [5,6].

Hormonul tiroidian (TH) este esențial pentru dezvoltarea, creșterea și metabolismul normal al tuturor vertebratelor. Efectele sale sunt mediate, în principal, prin triiodotironină (T3), care acționează ca un ligand pentru receptorii de TH (TR-uri, sau THR-uri) $\beta 1$, $\beta 2$ și $\alpha 1$ [7]. În absența ligandului, TR se leagă
30 mai întâi ca heterodimer sau homodimer la elementele de răspuns TH (TRE) situate în regiunile promotoare ale genelor țintă, unde interacționează cu corepresori. La legarea ligandului, homodimerii TR sunt disociați în favoarea formării de heterodimer cu receptorul retinoid-X (RXR), rezultând eliberarea corepresorilor și recrutarea coactivatorilor. Acest nou complex atrage un număr mare de proteine care angajează ARN polimeraza II în transcrierea genelor țintite.

Două loci genetice diferite, indicate THRA și THRB, sunt responsabile pentru codificarea mai
35 multor izoforme TR interconectate care au distribuții tisulare și funcții biologice distincte. Cele două izoforme principale cu cel mai larg nivel de expresie tisulară sunt TR $\alpha 1$ și TR $\beta 1$ [8]. În timp ce TR $\alpha 1$ este exprimată mai întâi în timpul dezvoltării fetale și este exprimată pe scară largă în țesuturi de adult, TR $\beta 1$ apare mai târziu în dezvoltare și prezintă cea mai mare expresie în ficatul, rinichiul și plămânul de adult [9]. TR $\alpha 1$ este un regulator cheie al pulsului, în timp ce TR $\beta 1$ ajută la controlul metabolismului în ficat.
40 Important este că hormonul tiroidian natural T3 activează, atât TR $\alpha 1$, cât și TR $\beta 1$ fără nicio selectivitate semnificativă.

Proiectarea agenților tiroimetici cu molecule mici a condus la identificarea agoniștilor de TR (sau THR) cu diverse niveluri de selectivitate ale TR β în ciuda similitudinii structurale crescute între domeniile de legare a ligandului pentru TR β și TR α . Selectivitatea TR β obținută de unii dintre acești compuși a condus
45 la un indice terapeutic îmbunătățit pentru scăderea lipidelor în raport cu efectele cardiace, cum ar fi ritmul cardiac, hipertrofia cardiacă și contractilitatea [10-12].

O altă strategie pentru a evita activarea TR α în țesutul cardiac este de a proiecta promedicamente ale agoniștilor de TR care conțin fosfonați care sunt transformați în mod specific în agonistul activ în ficat, dar rămân stabile ca promedicament inactiv în sânge și țesuturi extrahepatice, incluzând inimă [13].
50 Agoniștii de TR α și TR β sunt utilizați, de asemenea, în alte indicații decât tulburările legate de ficat, așa cum a fost cunoscut în domeniu.

WO 2007/009913 A1 descrie derivații de piridazinonă ca agoniști ai receptorului de hormon tiroidian. WO 2009/037172 A1 descrie promedicamente ale compușilor de piridazinonă ca agoniști ai receptorului de hormon tiroidian. WO 2014/043706 A1 descrie metode de preparare pe scară largă a
55 compușilor de piridazinonă, precum și caracterizarea anumitor polimorfi. Kelly și colab., în „Descoperirea 2-[3,5-diclor-4-(5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazin-6-carbonitrilului (MGL-3196), un antagonist puternic selectiv al receptorilor β hormonal, în Studiu Clinic pentru tratamentul dislipidemiei”, Revista de chimie medicală, 2014, 57, 3912-

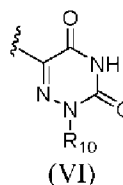
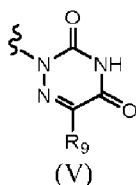
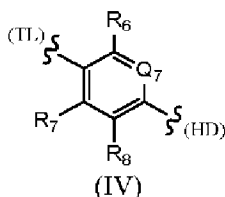
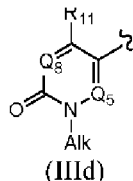
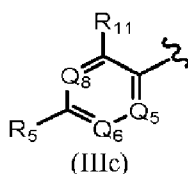
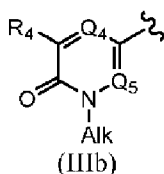
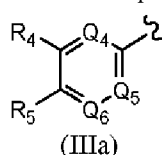
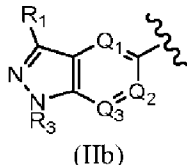
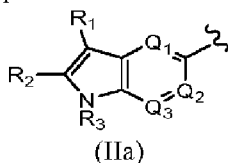
3923, dezvăluie descoperirea 2-[3,5-diclor-4-(5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazin-6-carbonitrilului (MGL).

EXPUNERE PE SCURT

Aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I':

(I') TL-L_a-CE-HD

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId; ii) L_a este, în mod independent, o legătură; -(C(R_a)₂)_n-; oxigen; sulf; -NR_a- iii) CE este un fragment cu Formula IV; iv) HD este un fragment cu Formula V sau VI (nu conform revendicărilor); în care substituenții sunt așa cum este definit aici. De asemenea, sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care cuprind compușii de mai sus și metode de tratare a bolii prin administrarea sau punerea în contact a unui pacient cu unu sau mai mulți dintre compușii de mai sus.



Sfera de întindere a invenției și, prin urmare, a protecției este definită prin revendicărilor anexate. Obiectul, variantele de realizare sau exemplele dezvăluite în prezenta descriere, dar care nu se încadrează în sfera de întindere a revendicărilor anexate, nu trebuie să fie înțelese ca făcând parte din invenție. Acest lucru se aplică, în particular, metodelor de tratament al corpului uman sau animal, spre deosebire de un compus sau compoziție pentru utilizare în tratamentul unei boli sau pentru modularea unui receptor conform revendicărilor de la 18 până la 21.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 reprezintă structura chimică a Compusului 67, așa cum este confirmată prin cristalografie cu raze X.

Figura 2 reprezintă structura chimică a Compusului 67-A, așa cum este confirmată prin cristalografie cu raze X.

DESCRIERE DETALIATĂ A VARIANTELOR DE REALIZARE

Aici sunt dezvăluiți noi compuși care sunt modulatori eficienți ai activității THR-β, care pot fi utilizați pentru tratamentul diverselor tulburări legate de THR-β. Compușii și metodele de utilizare a acestora sunt discutate în detaliu mai jos. Unii dintre compușii dezvăluiți aici sunt agoniști, în timp ce alții sunt antagoniști, ai receptorilor TRα și/sau TRβ și sunt utilizați pentru a trata tulburările legate de ficat și alte indicații cunoscute în domeniu care sunt mediate de receptorii TRα și/sau TRβ.

DEFINIȚII

Diverse variante de realizare sunt descrise în continuare. Trebuie remarcat faptul că nu se intenționează ca variantele de realizare specifice să fie o descriere exhaustivă sau să fie o limitare a aspectelor mai largi discutate aici. Un aspect descris în legătură cu o anumită variantă de realizare nu este

neapărat limitat la acea variantă de realizare și poate fi pus în practică cu orice altă variantă (variante) de realizare.

Așa cum este utilizat aici, "aproximativ" va fi înțeles de către persoanele cu calificare obișnuită în domeniu și va varia într-o oarecare măsură în funcție de contextul în care este utilizat. Dacă există utilizări ale termenului care nu sunt clare pentru persoanele cu calificare obișnuită în domeniu, dat fiind contextul în care este utilizat, „aproximativ” va însemna până la plus sau minus 10% din termenul particular.

Utilizarea termenilor "a" și "un" și "-ul" și referiri similare în contextul descrierii elementelor (în special, în contextul revendicărilor care urmează) trebuie interpretată că acoperă, atât singularul, cât și pluralul, cu excepția cazului în care se indică altfel aici sau este contrazis în mod clar de context.

Menționarea aici a intervalelor de valori se intenționează doar să servească ca o metodă prescurtată de referire în mod individual la fiecare valoare separată care se încadrează în interval, cu excepția cazului în care se indică altfel aici, și fiecare valoare separată este încorporată în specificație ca și cum ar fi fost menționată individual aici. Toate metodele descrise aici pot fi efectuate în orice ordine adecvată, cu excepția cazului în care se indică altfel aici sau este contrazis în mod clar de context. Utilizarea oricăror și a tuturor exemplelor, sau a limbajului exemplificator (de ex., „cum ar fi”) furnizat aici, este destinată doar să illustreze mai bine variantele de realizare, și nu reprezintă o limitare a sferei de întindere a revendicărilor, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Niciun limbaj din specificație nu trebuie interpretat că indică un element nerevendicat ca fiind esențial.

În definirea substituenților chimici, fiecare dintre R_x și R_y este, în mod independent, hidrogen, alchil, inel carbociclic, inel heterociclic, aril sau heteroaril, toate acestea, cu excepția hidrogenului, sunt opțional substituite.

Cu excepția cazului în care se indică altfel, abrevierile „TR” și „THR” se referă la receptori de hormon tiroidian.

Așa cum este utilizat aici, "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la o sare a unui compus care nu provoacă iritare semnificativă la pacientul căruia i se administrează, și nu anulează activitatea și proprietățile biologice ale compusului. Sărurile farmaceutice pot fi obținute prin reacția unui compus dezvăluit aici cu un acid sau cu o bază. Sărurile formate cu bază includ, fără limitare, sare de amoniu (NH_4^+); săruri de metale alcaline, cum ar fi, fără limitare, sodiu sau potasiu; alcalino-pământoase, cum ar fi, fără limitare, săruri de calciu sau magneziu; săruri de baze organice, cum ar fi, fără limitare, dicitlohexilamină, N-metil-D-glucamină, tris(hidroximetil)metilamină; și săruri cu gruparea amino a aminoacizilor, cum ar fi, fără limitare, arginină și lizină. Sărurile pe bază de acid utile includ, fără limitare, clorhidrați, bromhidrați, sulfați, nitrați, fosfați, metansulfonați, etansulfonați, p-toluensulfonați și salicilați.

Așa cum este utilizat aici, "ester acceptabil farmaceutic" se referă la un ester al unui compus care nu provoacă iritare semnificativă la pacientul căruia i se administrează. Esterul este metabolizat în organism pentru a rezulta compusul de bază, de ex., compusul revendicat. În consecință, esterul nu anulează activitatea și proprietățile biologice ale compusului. Esterii farmaceutici pot fi obținuți prin reacția unui compus dezvăluit aici cu un alcool. Esterii metilici, etilici și izopropilici sunt unii dintre esterii obișnuiți care urmează să fie preparați. Alți esteri adecvați sunt bine cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniu (vezi, de exemplu, Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. a 5-a, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 2014).

Atunci când compușii dezvăluiți aici au cel puțin un centru chiral, ei pot exista ca racemat sau ca enantiomeri individuali. Trebuie remarcat faptul că toți astfel de izomeri și amestecurile acestora sunt incluse în sfera de întindere a prezentei dezvăluiri. Astfel, ilustrarea unui centru chiral fără o desemnare a lui R sau S semnifică faptul că sfera de întindere a dezvăluirii include izomerul R, izomerul S, amestecul racemic al izomerilor sau amestecurile în care un izomer este prezent în abundență mai mare decât celălalt.

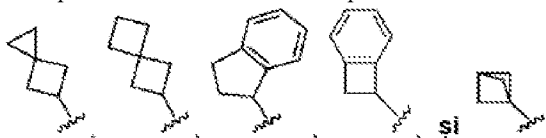
Atunci când procedeele de preparare a compușilor dezvăluiți aici dau naștere la amestecuri de stereoizomeri, astfel de izomeri pot fi separați prin tehnici convenționale, cum ar fi cromatografie chirală preparativă. Compușii pot fi preparați în formă racemică, sau enantiomeri individuali pot fi preparați prin sinteză stereoselectivă sau prin rezoluție. Compușii pot fi separați în enantiomerii lor componenți prin tehnici standard, cum ar fi formarea de perechi diastereomerice prin formare de sare cu un acid optic activ, cum ar fi acidul (-)-di-p-toluoil-d-tartric și/sau acidul (+)-di-p-toluoil-l-tartric, urmată de cristalizarea fracționată și regenerarea fracționată a bazei libere. Compușii pot fi separați, de asemenea, prin formare de esteri diastereomerici sau amide urmată de separare cromatografică și îndepărtarea auxiliarului chiral.

Cu excepția cazului în care se indică altfel, atunci când un substituent este considerat „opțional substituit”, înseamnă că substituentul este o grupare care poate fi substituită cu una sau mai multe grupări selectate în mod individual și în mod independent, fără limitare, dintre alchil, alchenil, alchinel, cicloalchil, aril, heteroaril, heteroalchilic, hidroxi, aloxi, ariloxi, mercapto, alchiltio, ariltio, ciano, halo, carbonil, tiocarbonil, O-carbamoil, N-carbamoil, O-tiocarbamoil, N-tiocarbamoil, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, O-cianato, tiocianato, izotiocianato, nitro, silil,

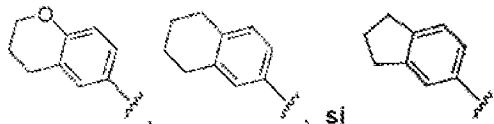
trihalometansulfonil, și amino, incluzând grupări amino mono- și disubstituie, și derivații protejați ai acestora. Grupările protectoare care pot forma derivații protectori ai substituenților de mai sus sunt cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu și pot fi găsite în referințe, cum ar fi Wuts, de mai sus.

Așa cum este utilizat aici, un "inel carbociclic" este o structură inelară în care toți atomii din inel sunt atomi de carbon. Dacă oricare dintre atomii din inel este altceva decât un atom de carbon, atunci inelul este un „inel heterociclic”. Exemple de atomi care se află într-un inel includ sulf, oxigen și azot. Un inel carbociclic sau un inel heterociclic poate fi policiclic, de ex., un sistem inelar condensat, un sistem inelar spirociclic sau un sistem inelar cu punte. Aceste inele policiclice includ, de exemplu, adamantil, norbornil (adică, biciclo[2.2.1]heptanil), norbornenil, decalinil, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanil, și altele asemenea.

Exemple suplimentare nelimitative includ:



Așa cum este utilizat aici, "aril" se referă la un inel carbociclic (tot cu atomi de carbonul) care are un sistem pi-electron complet delocalizat. Gruparea „aril” poate fi formată din două sau mai multe inele condensate (inele care au doi atomi de carbon adiacenți). Dacă arilul este un sistem inelar fuzionat, atunci inelul care este conectat la restul moleculei are un sistem pi-electron complet delocalizat. Celălalt inel (inele) din sistemul inelar fuzionat poate avea sau nu un sistem pi-electron complet delocalizat. Exemple de grupări aril includ, fără limitare, radicalii benzen, naftalină și azulenă. Exemple suplimentare nelimitative includ:



Așa cum este utilizat aici, "heteroaril" se referă la un inel care are un sistem pi-electron complet delocalizat și conține în inel unu sau mai mulți heteroatomi selectați din grupul constând din azot, oxigen și sulf. Gruparea „heteroaril” poate fi formată din două sau mai multe inele condensate (inele care au doi atomi de carbon adiacenți). Dacă heteroarilul este un sistem inelar fuzionat, atunci inelul care este conectat la restul moleculei are un sistem pi-electron complet delocalizat. Celălalt inel (inele) din sistemul inelar fuzionat poate avea sau nu un sistem pi-electron complet delocalizat. Exemple de inele heteroaril includ, fără limitare, furan, tiofen, ftalazinonă, pirol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, izoxazol, izotiazol, triazol, tiadiazol, piridină, piridazină, pirimidină, pirazină și triazină.

Oriunde este utilizat "hetero", se intenționează să însemne o grupare așa cum este specificat, cum ar fi o grupare alchil sau aril, în care cel puțin un atom de carbon a fost înlocuit cu un heteroatom selectat dintre azot, oxigen și sulf.

Așa cum este utilizat aici, "alchil" se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată complet saturată (fără duble legături sau triple). O grupare alchil a compușilor dezvoltăți în prezenta poate cuprinde de la 1 până la 20 atomi de carbon. O grupare alchil de aici poate fi, de asemenea, de dimensiune medie având 1 până la 10 atomi de carbon. O grupare alchil de aici poate fi, de asemenea, un alchil inferior care are 1 până la 5 atomi de carbon. Exemple de grupări alchil includ, fără limitare, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, i-butil, sec-butil, t-butil, amil, t-amil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil și dodecil.

O grupare alchil a compușilor dezvoltăți în prezenta poate fi substituită sau nesubstituită. Atunci când este substituită, gruparea (grupările) substituent poate fi una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre cicloalchil, aril, heteroaril, heteroalchil, hidroxi, hidroxi protejat, alcoxi, ariloxi, mercapto, alchiltio, ariltio, ciano, halogen, carbonil, tiocarbonil, O-carbatimoi, N-carbamoi, O-tiocarbamoi, N-tiocarbamoi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protejat, O-carboxi, izocianato, tiocianato, izotiocianato, nitro, silil, trihalometansulfonil, -NR_xR_y și amino protejat.

Așa cum este utilizat aici, "alchenil" se referă la o grupare alchil care conține în catena de hidrocarbură liniară sau ramificată una sau mai multe duble legături. O grupare alchenil a compușilor dezvoltăți în prezenta poate fi nesubstituită sau substituită. Atunci când este substituită, substituentul (substituenții) pot fi selectați dintre aceleași grupări dezvoltate mai sus în ceea ce privește substituția grupării alchil sau cu privire la substituția opțională.

Așa cum este utilizat aici, "alchinil" se referă la o grupare alchil care conține în catena de hidrocarbură liniară sau ramificată una sau mai multe triple legături. O grupare alchinil a compușilor dezvoltăți în prezenta poate fi nesubstituită sau substituită. Atunci când este substituită, substituentul

(substituenții) pot fi selectați dintre aceleași grupări dezvoltate mai sus în ceea ce privește substituția grupării alchil sau cu privire la substituția opțională.

Așa cum este utilizat aici, "acil" se referă la o grupare $R_xC(=O)-$.

Așa cum este utilizat aici, "cicloalchil" se referă la un inel de hidrocarbură complet saturat (fără duble legături). Grupările cicloalchil ale compușilor dezvoltăți în prezenta pot varia de la C_3 până la C_8 . O grupare cicloalchil poate fi nesubstituită sau substituită. Dacă este substituită, substituentul (substituenții) pot fi selectați dintre cei indicați mai sus în ceea ce privește substituția unei grupări alchil. Gruparea „cicloalchil” poate fi formată din două sau mai multe inele condensate (inele care au doi atomi de carbon adiacenți). Dacă cicloalchilul este un sistem inelar condensat, atunci inelul care este conectat la restul moleculei este un cicloalchil așa cum a fost definit mai sus. Celălalt inel (inele) din sistemul inelar condensat poate fi un cicloalchil, un cicloalchenil, un aril, un heteroaril sau un heteroalchilic.

Așa cum este utilizat aici, "cicloalchenil" se referă la o grupare cicloalchil care conține una sau mai multe duble legături în inel, deși, dacă există mai multe, acestea nu pot forma un sistem de electroni pi complet delocalizat în inel (altfel gruparea ar fi "aril", așa cum este definit aici). O grupare cicloalchenil a compușilor dezvoltăți în prezenta poate fi nesubstituită sau substituită. Atunci când este substituită, substituentul (substituenții) pot fi selectați dintre aceleași grupări dezvoltate mai sus în ceea ce privește substituția grupării alchil. Gruparea „cicloalchenil” poate fi formată din două sau mai multe inele condensate (inele care au doi atomi de carbon adiacenți). Dacă cicloalchenilul este un sistem inelar condensat, atunci inelul care este conectat la restul moleculei este un cicloalchenil așa cum a fost definit mai sus. Celălalt inel (inele) din sistemul inelar condensat poate fi un cicloalchil, un cicloalchenil, un aril, un heteroaril sau un heteroalchilic.

Termenul "alchilenă" se referă la o grupare alchil, așa cum este definit aici, care este un biradical și este conectat la alte două fragmente. Astfel, metilen ($-CH_2-$), etilenă ($-CH_2CH_2-$), propilenă ($-CH_2CH_2CH_2-$), izopropilenă (IUPAC: (metil)etilenă) ($-CH_2-CH(CH_3)-$) și izobutilenă (IUPAC: 2-(metil)propilenă) ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$) sunt exemple, fără limitare, de o grupare alchilenă. În mod similar, termenul "cicloalchilenă" se referă la o grupare cicloalchil, așa cum este definit aici, care se leagă într-un mod analog la alte două fragmente. Dacă grupările alchil și cicloalchil conțin atomi de carbon nesaturați, sunt utilizați termenii „alchenilenă” și „cicloalchenilenă”.

Așa cum este utilizat aici, "heterocicloalchil", "heteroalchilic" sau "heteroalchilic" se referă la un ciclu care are în sistemul inelar unu sau mai mulți heteroatomi selectați, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf. Inelul poate conține, de asemenea, una sau mai multe duble legături, cu condiția ca acestea să nu formeze în inele un sistem de electroni pi complet delocalizat. Inelul definit aici poate fi un inel stabil cu 3 până la 18 membri, care este alcătuit din atomi de carbon și de la unu până la cinci heteroatomi selectați din grupul constând din azot, oxigen și sulf. Grupările heteroalchilic ale compușilor dezvoltăți în prezenta pot fi nesubstituite sau substituite. Atunci când sunt substituite, substituentul (substituenții) poate fi una sau mai multe grupări selectate în mod independent din grupul constând din halogen, hidroxi, hidroxi protejat, ciano, nitro, alchil, alcoxi, acil, aciloxi, carboxi, carboxi protejat, amino, amino protejat, carboxamidă, carboxamidă protejată, alchilsulfonamido și-trifluormetan-sulfonamido. Gruparea „heterocicloalchil” poate fi formată din două sau mai multe inele condensate (inele care au doi atomi de carbon adiacenți). Dacă heterocicloalchilul este un sistem inelar condensat, atunci inelul care este conectat la restul moleculei este un heterocicloalchil așa cum a fost definit mai sus. Celălalt inel (inele) din sistemul inelar condensat poate fi un cicloalchil, un cicloalchenil, un aril, un heteroaril, sau un heteroalchilic.

Așa cum este utilizat aici, "aralchil" se referă la o alchilenă substituită cu o grupare aril.

Așa cum este utilizat aici, "alchil carbociclic" sau "(carbociclic)alchil" se referă la o alchilenă substituită cu o grupare carbociclică.

Așa cum este utilizat aici, "heterociclic alchil" sau (heterociclic)alchil" se referă la o alchilenă substituită cu o grupare heterociclică. În mod similar, "(heterocicloalchil)alchil" se referă la o alchilenă substituită cu o grupare heterocicloalchil.

Așa cum este utilizat aici, "heteroaril alchil" sau "(heteroaril)alchil" se referă la o alchilenă substituită cu o grupare heteroaril.

O grupare „O-carboxi” se referă la o grupare $R_xC(=O)O-$.

O grupare "C-carboxi" se referă la o grupare $-C(=O)R$.

O grupare "acetil" se referă la o grupare $CH_3C(=O)-$.

O grupare "C-amido" se referă la o grupare $-C(=O)NR_xR_y$.

O grupare "N-amido" se referă la o grupare $RC(=O)NR_x$.

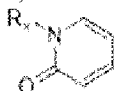
Termenul "perhaloalchil" se referă la o grupare alchil în care toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți cu atomi de halogen.

Orice grupare amină nesubstituită sau monosubstituită dintr-un compus de aici poate fi transformată într-o amidă, orice grupare hidroxi poate fi transformată într-un ester și orice grupare carboxil

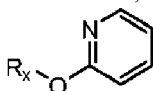
poate fi transformată, fie într-o amidă, fie într-un ester utilizând tehnici bine-cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu (vezi, de exemplu, Wuts, de mai sus).

Se înțelege că, în orice compus din compușii dezvăluiți în prezenta care are unu sau mai mulți centri chirali, dacă nu este indicată în mod expres o stereochemie absolută, atunci fiecare centru poate fi, în mod independent, R sau S sau un amestec al acestora. În plus, se înțelege că, în orice compus dintre compușii dezvăluiți în prezenta care au una sau mai multe duble legături care generează izomeri geometrici care pot fi definiți ca E sau Z, fiecare dublă legătură poate fi, în mod independent, E sau Z sau un amestec al acestora.

Se înțelege că dezvoltarea unui compus de aici include în mod inherent dezvoltarea unui tautomer al acestuia, dacă este cazul. De exemplu, dezvoltarea:



include, de asemenea, dezvoltarea:



și invers, chiar dacă doar una dintre cele două structuri este dezvoltată.

Pe parcursul prezentei dezvoltări, atunci când un compus este ilustrat sau denumit, se înțelege că analogii îmbogățiti izotopic ai compusului sunt, de asemenea, incluși în vedere. De exemplu, un compus poate avea un deuteriu încorporat în loc de hidrogen, sau un carbon-13 în loc de carbon cu distribuție izotopică naturală. Îmbogățirea izotopică poate fi într-o singură locație a compusului, adică doar un hidrogen este înlocuit cu un deuteriu, sau în mai multe locații. Prezenta dezvoltare include, de asemenea, compuși în care toți atomii similari sunt înlocuiți cu izotopul lor mai puțin obișnuit, de exemplu, un compus perdeutero în care toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți cu un deuteriu. Compușii îmbogățiti izotopic sunt utili atunci când se obțin spectre RMN sau când se utilizează un efect de izotop în gestionarea cineticii reacției la care este supus compusul.

Termenul "compoziție farmaceutică" se referă la un amestec de unu sau mai mulți compuși dezvoltăți aici cu alte componente chimice, cum ar fi diluanți sau purtători. Compoziția farmaceutică facilitează administrarea compusului la un organism. Tehnici multiple de administrare a unui compus există în domeniu, incluzând, dar fără limitare la, administrare orală, prin injectare, cu aerosoli, parenterală și topică. Compoziții farmaceutice pot fi obținute, de asemenea, prin reacția compușilor cu acizi anorganici sau organici, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluensulfonic, acid salicilic, și altele asemenea.

Termenul „purtător” definește un compus chimic care facilitează încorporarea unui compus în celule sau țesuturi. De exemplu, dimetilsulfoxidul (DMSO) este un purtător utilizat în mod obișnuit, deoarece facilitează absorbția multor compuși organici în celulele sau țesuturile unui organism.

Termenul „diluant” definește compuși chimici diluați în apă care vor dizolva compusul de interes, precum și vor stabiliza forma biologic activă a compusului. Săruri dizolvate în soluții tampon sunt utilizate ca diluanți în domeniu. O soluție tampon utilizată în mod obișnuit este soluția salină tamponată cu fosfat, deoarece imită condițiile saline din sângele uman. Deoarece sărurile tampon pot controla pH-ul unei soluții la concentrații scăzute, un diluant tamponat rareori modifică activitatea biologică a unui compus.

În anumite variante de realizare, aceeași substanță poate acționa ca purtător, diluant sau excipient sau poate avea oricare dintre cele două roluri sau poate avea toate cele trei roluri. Astfel, un singur aditiv la compoziția farmaceutică poate avea funcții multiple.

Termenul "acceptabil fiziologic" definește un purtător sau un diluant care nu anulează activitatea și proprietățile biologice ale compusului.

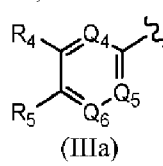
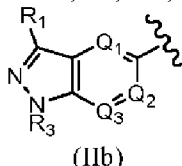
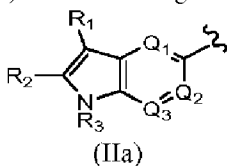
COMPUȘI

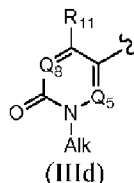
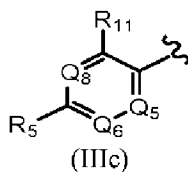
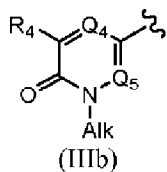
Într-un aspect, aici sunt dezvoltăți compuși cu Formula I:

(I) TL-L_a-CE-HD

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId,:





în care:

- fiecare dintre Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ și Q₈, este, în mod independent, azot sau -CR_b, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

- R₁ este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare alchil carbociclică opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare heterociclicalchil opțional substituită, o grupare heteroarilalchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

- R₂ este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

- R₃ este hidrogen sau alchil inferior;

- R₄ este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare alchil carbociclică opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare heterociclicalchil opțional substituită, o grupare heteroarilalchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

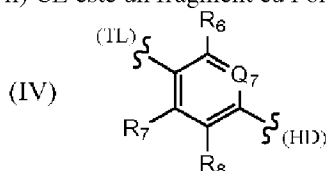
R₅ este hidroxi, NH₂, alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

- sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

- sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit; și

- Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



în care:

- fiecare dintre R₆ și R₇ este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

- R₈ este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano, sau halogen;

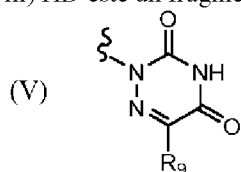
- opțional, R₇ și R₈ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterociclic, aril sau heteroaril cu 4, 5 sau 6 membri

- Q₇ este azot sau -CR_c, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

- (TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-; și

- (HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

- R₉ este -(C(R_d)₂)_n-N(R_d)₂;

- fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;
- fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5; și
- iv) L_a este, în mod independent, o legătură; $-(C(R_a)_2)_n-$; oxigen; sulf; $-NR_a-$; în care:
- fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și
- n este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

În unele variante de realizare, R_1 este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită și o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită. În unele dintre aceste variante de realizare, alchilul este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și t-butil. În anumite variante de realizare, gruparea carbociclică este ciclohexan sau ciclopentan. În diverse variante de realizare, gruparea aril este fenil. În unele variante de realizare, gruparea C-carboxi este un fragment cu formula $-C(=O)-O-R$ și gruparea O-carboxi este un fragment cu formula $-O-C(=O)-R$, în care R este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și t-butil.

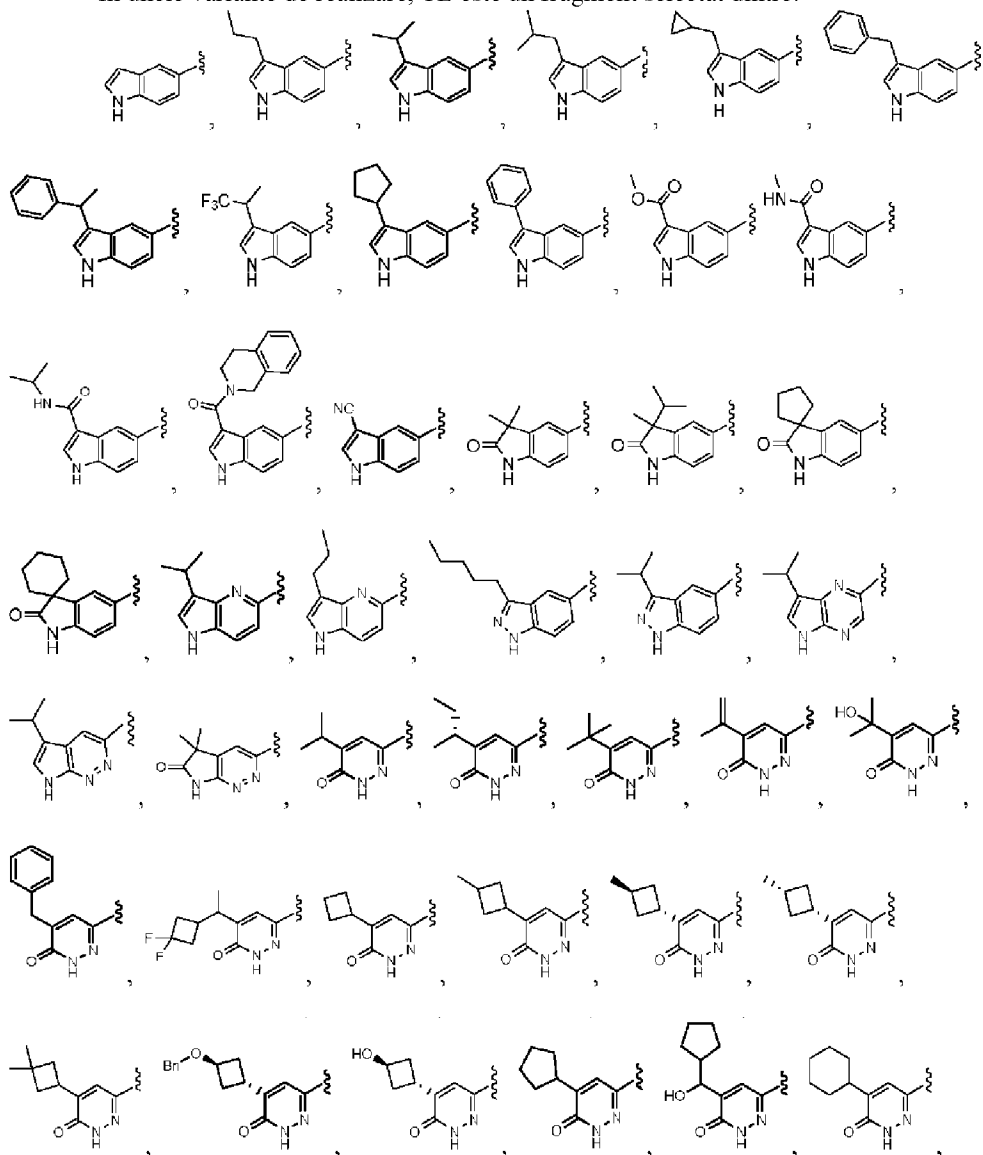
În unele variante de realizare, R_2 este selectat din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și t-butil.

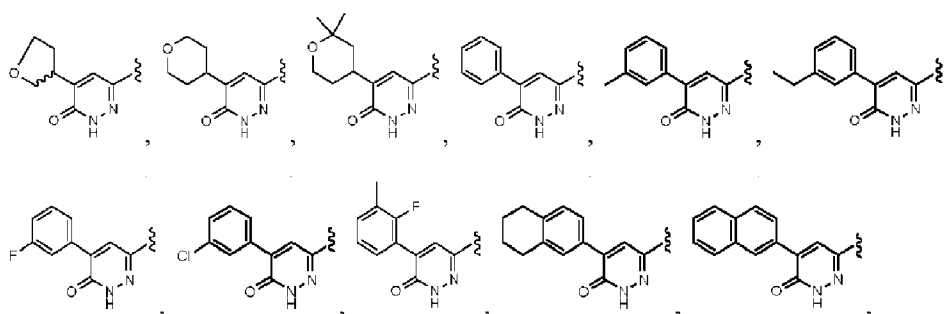
În unele variante de realizare, Q_1 , Q_2 , Q_3 , și Q_4 sunt $-CR_b-$, în care fiecare R_b este selectat, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și t-butil.

În unele variante de realizare, R_4 este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și t-butil.

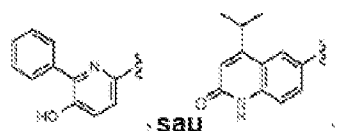
În unele variante de realizare, R_5 este hidroxi.

În unele variante de realizare, TL este un fragment selectat dintre:



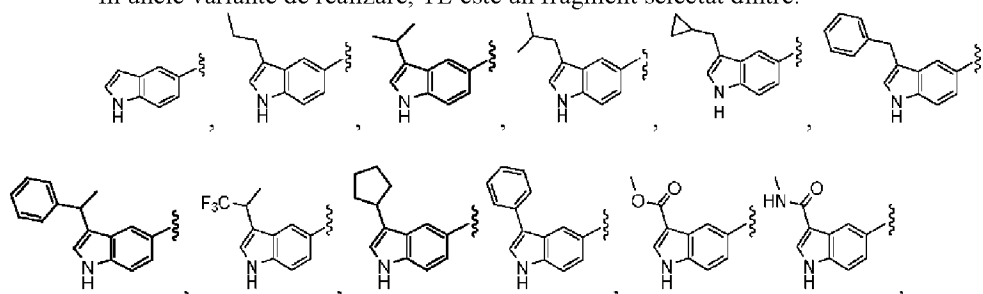


5

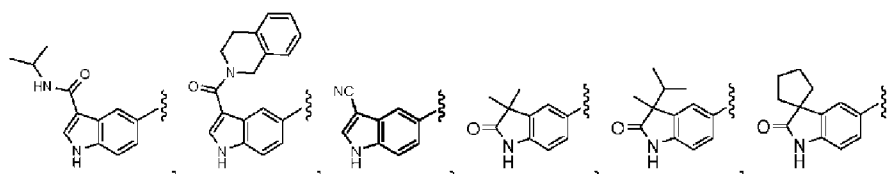


sau

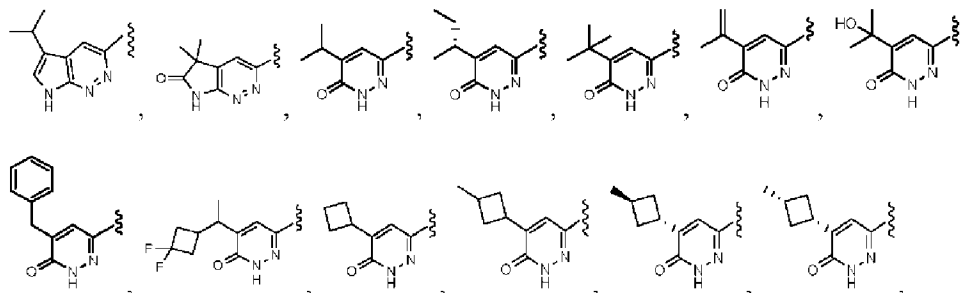
În unele variante de realizare, TL este un fragment selectat dintre:



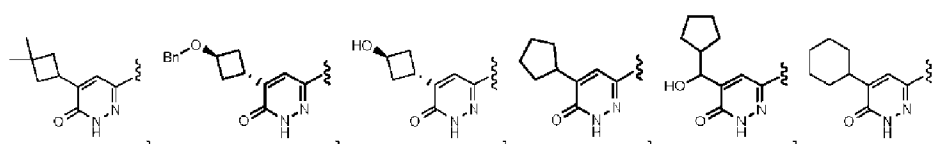
10

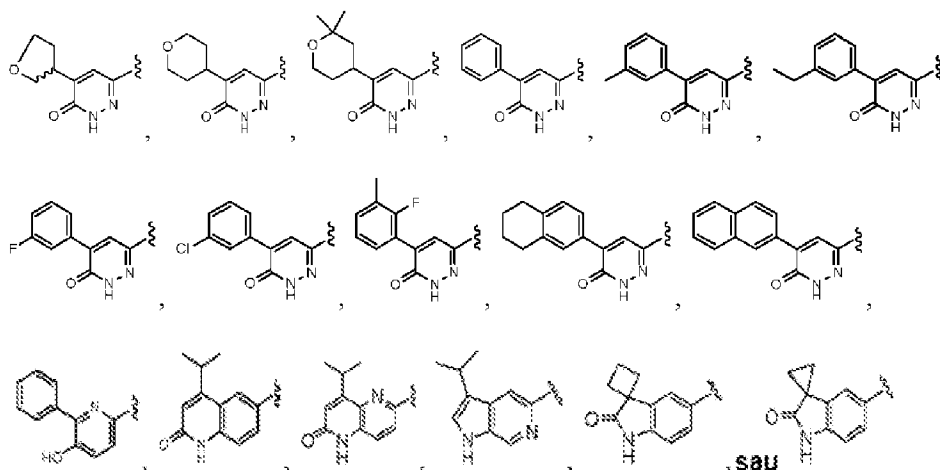


15



20





5

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I, fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, clor, brom, și iod. În alte variante de realizare, fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, -CN, un alchil inferior opțional substituit sau un alcoxi inferior opțional substituit, în care alchilul inferior și gruparea alchil a alcoxiului inferior este fiecare selectat, în mod independent, dintre metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *s*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare, R_6 și R_7 sunt aceiași. În anumite variante de realizare, fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, clor sau metil.

10

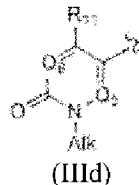
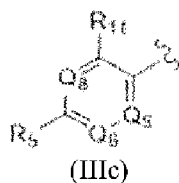
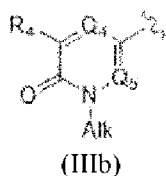
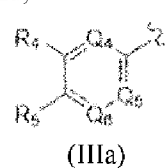
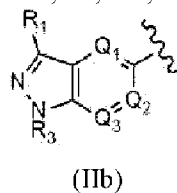
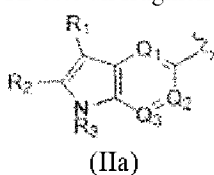
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I, R_8 este hidrogen.

În unele variante de realizare, R_c este hidrogen sau metil.

În unele variante de realizare, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I, în care:

15

TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId;



20

în care:

- fiecare dintre Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 și Q_8 , este, în mod independent, azot sau -CR_b, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

- R_1 este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare alchil carbociclic opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare heterociclicalchil opțional substituită, o grupare heteroarilalchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

30

- R_2 este halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

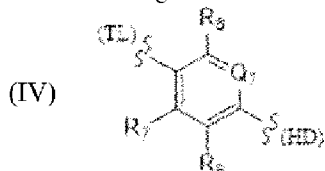
- R_3 este hidrogen

- R_4 este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare alchil carbociclic opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare heterociclicalchil opțional substituită, o grupare heteroarilalchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

35

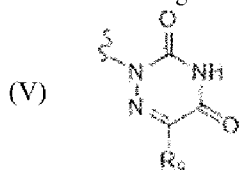
- R₅ este hidroxi, NH₂, alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;
- sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;
- sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;
- sau dacă Q₆ este azot și R₅ este hidroxi, atunci tautomerul fragmentului cu Formula III; și
- Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit;

CE este un fragment cu Formula IV



în care:

- fiecare dintre R₆ și R₇ este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;
- R₈ este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano, sau halogen;
- Q₇ este azot sau -CR_c-, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;
- (TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-; și
- (HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;
- HD este un fragment cu Formula V:

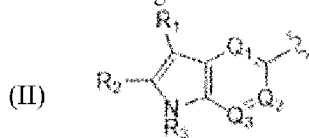


în care

- R₉ este -NH₂; și
- L_a este oxigen.

În alte variante de realizare utile pentru înțelegerea invenției, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I, în care:

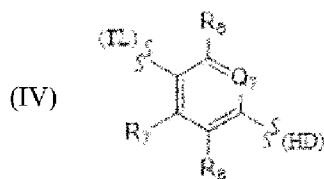
TL este un fragment cu Formula II:



în care:

- fiecare dintre Q₁, Q₂, și Q₃ este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;
- R₁ este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare alchil carbociclic opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare heterociclicalchil opțional substituită, o grupare heteroarilalchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;
- R₂ este halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;
- R₃ este hidrogen;

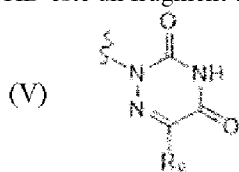
CE este un fragment cu Formula IV



în care:

- fiecare dintre R_6 și R_7 este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;
- R_8 este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;
- Q_7 este azot sau -CR_e-, în care R_e este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;
- (TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-; și
- (HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

HD este un fragment cu Formula V:

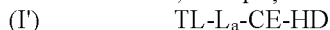


în care

- R_9 este hidrogen, -CN sau -C≡C-R_d, în care R_d este hidrogen sau alchil inferior; și
- L_a este oxigen.

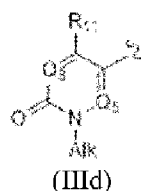
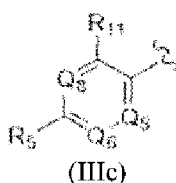
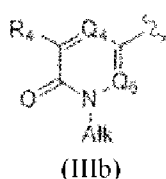
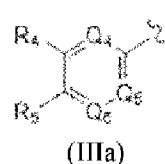
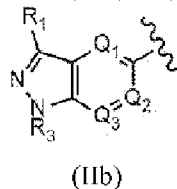
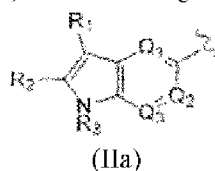
În unele variante de realizare, L_a este o combinație de două sau mai multe legături; -(C(R_a)₂)_n-; oxigen; sulf; sau -NR_a-.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula 1':



sau un stereoisomer sau un tautomer al acestora, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

- i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId:



în care:

- fiecare dintre Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 , și Q_8 , este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R_1 este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic) alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R_2 este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R_3 este hidrogen sau alchil inferior;

R_4 este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)aril opțional substituită, o grupare

(heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

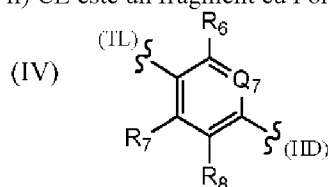
5 R_5 este hidroxi, NH_2 , alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;
sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

10 sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit; și

15 R_{11} este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau o grupare heteroaril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic; sau un sistem inelar heterociclic biciclic;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



20 în care:

fiecare dintre R_6 și R_7 este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

R_8 este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

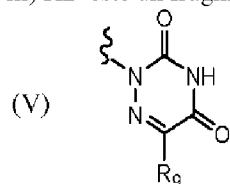
25 opțional R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterocicloalchil, aril sau heteroaril nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri.

Q_7 este azot sau $-CR_6-$, în care R_6 este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la $TL-L_a-$; și

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

30 iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

R_9 este $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$,

fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;

35 fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

L_a este, în mod independent, o legătură, $-(C(R_a)_2)_z-$, oxigen, sulf, sau $-NR_a-$, în care:

fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și

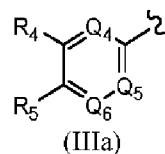
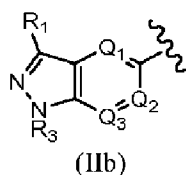
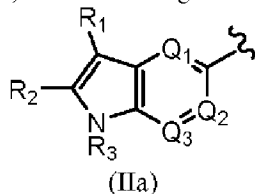
z este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

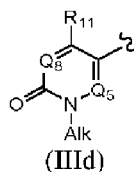
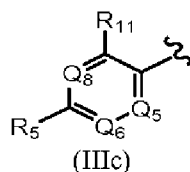
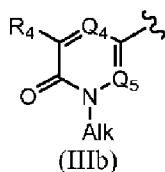
Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I':

40 (I') $TL-L_a-CE-HD$

sau un stereoisomer sau un tautomer al acestora, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId:





în care:

fiecare dintre Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆, și Q₈, este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R₁ este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic) alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil) alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril) alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R₂ este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R₃ este hidrogen sau alchil inferior;

R₄ este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic) alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil) alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril) alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

R₅ este hidroxi, NH₂, alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

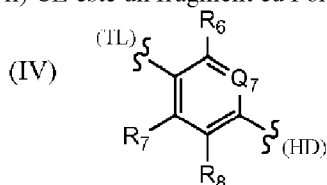
sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit; și

R₁₁ este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau o grupare heteroaril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic; sau un sistem inelar heterociclic biciclic;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



în care:

fiecare dintre R₆ și R₇ este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

R₈ este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

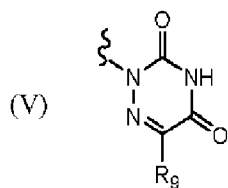
opțional R₇ și R₈ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterocicloalchil, aril sau heteroaril nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri.

Q₇ este azot sau -CR_c-, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-;

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

R_9 este $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$,

fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;

5 fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

(iv) L_a este, în mod independent, o legătură; $-(C(R_a)_2)_z$; oxigen; sulf; sau $-NR_a$; în care:

fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și

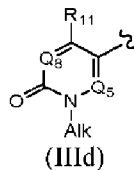
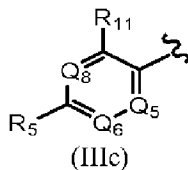
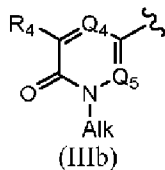
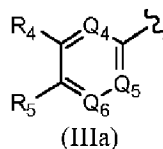
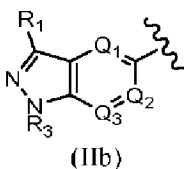
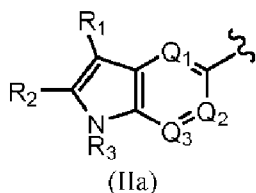
z este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I':

(I') TL- L_a -CE-HD

sau un stereoisomer sau un tautomer al acestora, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId:



în care:

fiecare dintre Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 , și Q_8 , este, în mod independent, azot sau $-CR_b$, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R_1 este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic) alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil) alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril) alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R_2 este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R_3 este hidrogen sau alchil inferior;

R_4 este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic) alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil) alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril) alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

R_5 este hidroxi, NH_2 , alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

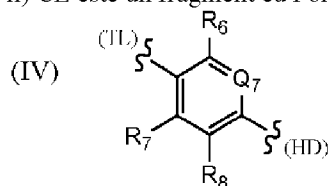
sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit; și

R_{11} este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



în care:

fiecare dintre R_6 și R_7 este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

R_8 este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

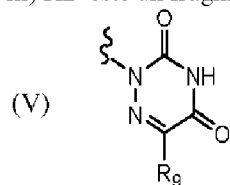
opțional R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterocicloalchil, aril sau heteroaril nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri.

Q_7 este azot sau -CR_e-, în care R_e este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-; și

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

R_9 este -(C(R_d)₂)_n-N(R_d)₂,

fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;

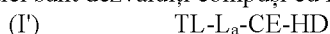
fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

L_a este, în mod independent, o legătură; -(C(R_a)₂)_z-; oxigen; sulf; sau -NR_a-; în care:

fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și

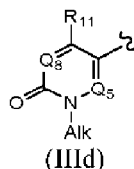
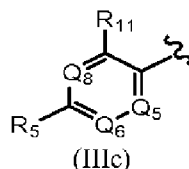
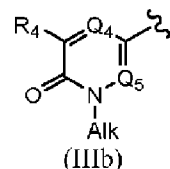
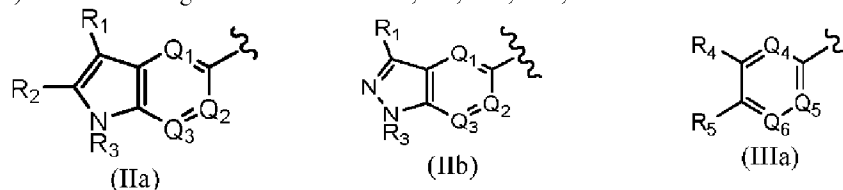
z este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluiți compuși cu Formula I':



sau un stereoisomer sau un tautomer al acestora, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId:



în care:

fiecare dintre Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 , și Q_8 , este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R_1 este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -

CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R₂ este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R₃ este hidrogen sau alchil inferior;

R₄ este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

R₅ este hidroxi, NH₂, alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

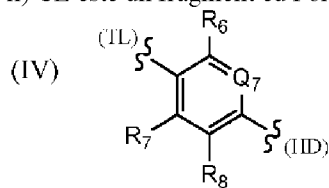
sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit; și

R₁₁ este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



în care:

fiecare dintre R₆ și R₇ este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

R₈ este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

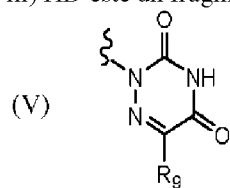
optional R₇ și R₈ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterocicloalchil, aril sau heteroaril nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri.

Q₇ este azot sau -CR_c-, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-; și

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

R₉ este -(C(R_d)₂)_n-N(R_d)₂,

fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;

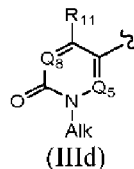
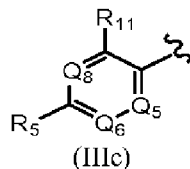
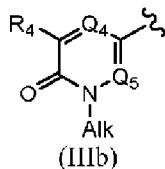
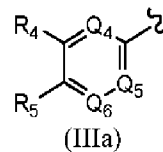
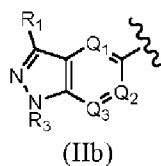
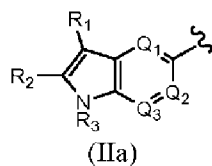
fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

(iv) L_a este, în mod independent, o legătură; -(C(R_a)₂)_z-; oxigen; sulf; sau -NR_a-; în care:

fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și

z este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIb, IIIc sau IIId;



în care:

- 5 fiecare dintre Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ și Q₈, este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R₁ este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R₂ este halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R₃ este hidrogen;

R₄ este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

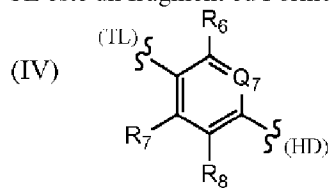
R₅ este hidroxi, NH₂, alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

sau R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit; și

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit;

CE este un fragment cu Formula IV



în care:

5 fiecare dintre R₆ și R₇ este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

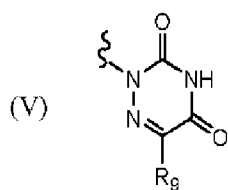
R₈ este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

Q₇ este azot sau -CR_c-, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-L_a-;

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

HD este un fragment cu Formula V:



în care:

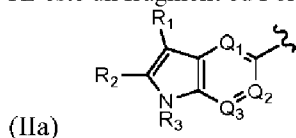
R₉ este -NH₂;

și

L_a este oxigen sau -CH₂-.

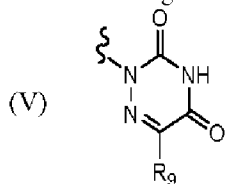
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',

TL este un fragment cu Formula IIa:



și

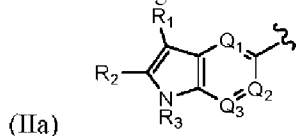
HD este un fragment cu Formula V:



În unele variante de realizare a compusului cu Formula I, care nu sunt acoperite de revendicarea

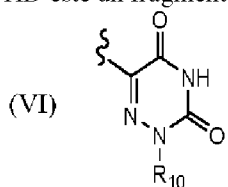
1:

TL este un fragment cu Formula IIa:



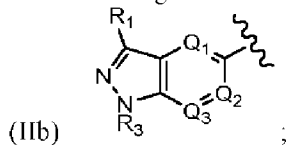
și

HD este un fragment cu Formula VI:



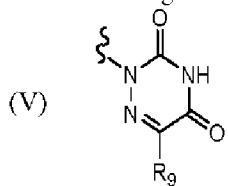
În unele variante de realizare a compusului cu Formula 1':

TL este un fragment cu Formula IIb:



și

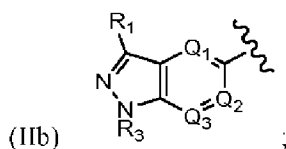
HD este un fragment cu Formula V:



În unele variante de realizare a compusului cu Formula I, care nu sunt acoperite de revendicarea

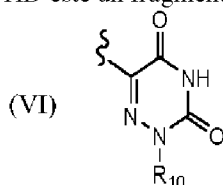
1:

TL este un fragment cu Formula IIb:

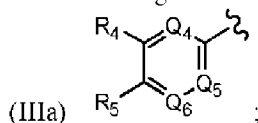


și

HD este un fragment cu Formula VI:

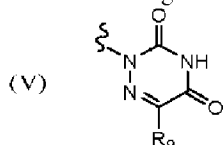


5 În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',
TL este un fragment cu Formula IIIa:



și

HD este un fragment cu Formula V:

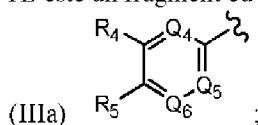


10

1,

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I' care nu sunt acoperite de revendicarea

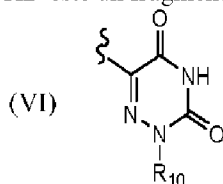
TL este un fragment cu Formula IIIa:



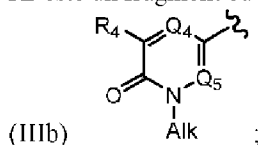
15

și

HD este un fragment cu Formula VI:



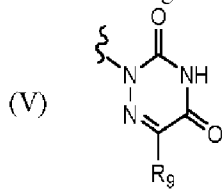
20 În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',
TL este un fragment cu Formula IIIb:



20

și

HD este un fragment cu Formula V:



în care:

25

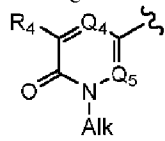
R₉ este -(C(R_d)₂)_n-N(R_d)₂, în care
fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau C₁-C₅ alchil opțional substituit; și

fiecare n este, în mod independent, 0 sau 1.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I' care nu sunt acoperite de revendicarea

1,

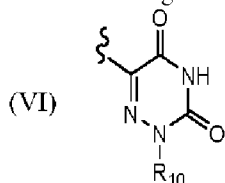
TL este un fragment cu Formula IIIb:



(IIIb) ;

și

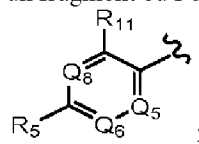
HD este un fragment cu Formula VI:



(VI)

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',

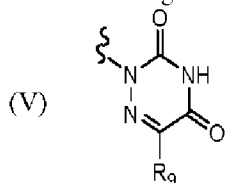
TL este un fragment cu Formula IIIc:



(IIIc) ;

și

HD este un fragment cu Formula V:

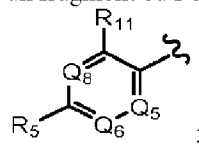


(V)

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I' care nu sunt acoperite de revendicarea

1,

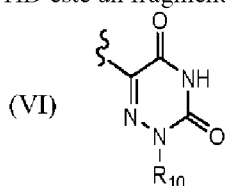
TL este un fragment cu Formula IIIc:



(IIIc) ;

și

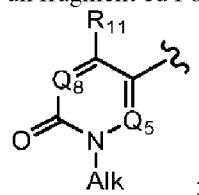
HD este un fragment cu Formula VI:



(VI)

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',

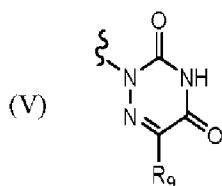
TL este un fragment cu Formula IIId:



(IIIId) ;

și

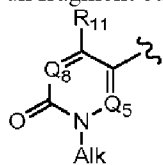
HD este un fragment cu Formula V:



În unele variante de realizare a compusului cu Formula I' care nu sunt acoperite de revendicarea

1,

TL este un fragment cu Formula IIIId:

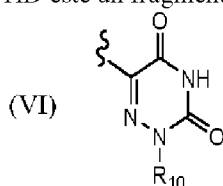


(IIIId)

5

și

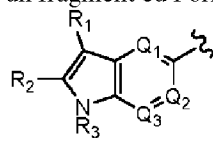
HD este un fragment cu Formula VI:



În unele variante de realizare a compusului cu Formula I',

10

TL este un fragment cu Formula II:



(II)

în care:

fiecare dintre Q1, Q2, și Q3 este, în mod independent, azot sau -CRb-, în care fiecare Rb este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

15

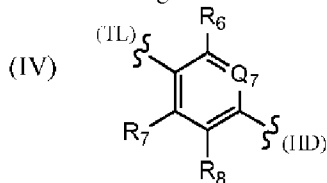
R1 este un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

20

R2 este halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R3 este hidrogen;

CE este un fragment cu Formula IV



25

în care:

fiecare dintre R6 și R7 este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

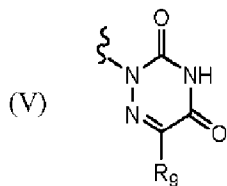
R8 este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

30

Q7 este azot sau -CRc-, în care Rc este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la TL-La-; și

(IID) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD; HD este un fragment cu Formula V:



în care

R₉ este -NH₂; și

L_a este oxigen sau -CH₂-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₁, Q₂, Q₃, și Q₄ sunt -CR_b-, în care fiecare R_b este selectat, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₁, Q₂, și Q₃ sunt -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₁ este -CH-, și Q₂ și Q₃ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₂ este -CH-, și Q₁ și Q₃ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₃ este -CH-, și Q₁ și Q₂ sunt azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₁ este azot, și Q₂ și Q₃ sunt -CH-. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₂ este azot, și Q₁ și Q₃ sunt -CH-. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₃ este azot, și Q₁ și Q₂ sunt -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₄, Q₅, și Q₆ sunt -CR_b-, în care fiecare R_b este selectat, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₄, Q₅, și Q₆ sunt -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₄ este -CH-, și Q₅ și Q₆ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅ este -CH-, și Q₄ și Q₆ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₆ este -CH-, și Q₄ și Q₅ sunt azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₄ este azot, și Q₅ și Q₆ sunt -CH-. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅ este azot, și Q₄ și Q₆ sunt -CH-. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₆ este azot, și Q₄ și Q₅ sunt -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₄ este -CH- și Q₅ este azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅ și Q₆ sunt azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅ este azot și Q₈ este -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅, Q₆, și Q₈ sunt -CR_b-, în care fiecare R_b este selectat, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅, Q₆, și Q₈ sunt -CH-.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₅ este -CH-, și Q₆ și Q₈ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₆ este -CH-, și Q₅ și Q₈ sunt azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q₈ este -CH-, și Q₅ și Q₆ sunt azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită și o grupare C-carboxi opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', alchilul este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', cel puțin un atom de carbon din fragmentele alchil enumerate este perfluorurat. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', alchilul este substituit cu cicloalchil sau aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', cicloalchilul este selectat din grupul constând din ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', arilul este fenil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', gruparea carbociclică este ciclohexan sau ciclopentan. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', gruparea aril este fenil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', gruparea C-carboxi este un fragment cu formula -C(=O)-O-R, în care R este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, C₁-C₆ alchil, o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică, o grupare C₆-C₁₀ aril, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare (carbociclic)alchil, o grupare aril, o grupare (heterocicloalchil)alchil, o grupare (heteroaril)alchil, o grupare amino, o grupare C-carboxi sau O-carboxi, -CN, sau o grupare carbamoil; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, oxo, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la

6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este -CN.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este un C₁-C₆ alchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este C₁-C₆ alchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare aril opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, amino, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare heterocicloalchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare heteroaril opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care gruparea heteroaril este opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este (ciclopentil)C₁-C₆ alchil, (ciclobutil)C₁-C₆ alchil, (ciclopentil)C₁-C₆ alchil, (ciclohexil)C₁-C₆ alchil, (cicloheptil)C₁-C₆ alchil, (ciclooctil)C₁-C₆ alchil sau (ciclononil)C₁-C₆ alchil, și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, oxo, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare aralchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare benzil opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare amino opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare amino opțional substituită cu unu sau doi substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, C_6 - C_{10} aril, C-carboxi, C-amido, $-(SO_2)(C_1$ - C_6 alchil), $-C(O)O(C_1$ - C_6 alchil), $-C(O)O(C_1$ - C_6 haloalchil), $-C(O)O(C_3$ - C_9 cicloalchil), $-C(O)O$ (heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), $-C(O)O$ (heteroaril cu cinci până la zece membri) și $-C(O)O(C_6$ - C_{10} aril). În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este $-NR_mR_n$, în care R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, C_6 - C_{10} aril, C-carboxi, C-amido, $-(SO_2)(C_1$ - C_6 alchil), $-C(O)O(C_1$ - C_6 alchil), $-C(O)O(C_3$ - C_9 cicloalchil), $-C(O)O$ (heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), $-C(O)O$ (heteroaril cu cinci până la zece membri) și $-C(O)O(C_6$ - C_{10} aril); sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri; și R_1 este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C_1 - C_6 alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare C-carboxi opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este $-C(O)(C_1$ - C_6 alchil), $-C(O)(C_3$ - C_9 cicloalchil), $-C(O)$ (heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), $-C(O)$ (heteroaril cu cinci până la zece membri), și $-C(O)(C_6$ - C_{10} aril); și R_1 este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C_1 - C_6 alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este o grupare O-carboxi opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_1 este $-OC(O)(C_1$ - C_6 alchil), -

OC(O)(C₃-C₉ cicloalchil), -OC(O)(heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), -OC(O)(heteroaril cu cinci până la zece membri) și -OC(O)(C₆-C₁₀ aril); și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este o grupare carbamoil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este -C(O)NR_mR_n, în care R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, un C₁-C₆ alchil opțional substituit, o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită, și o grupare C-carboxi opțional substituită.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, un C₁-C₆ alchil opțional substituit, o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită, o grupare C-carboxi opțional substituită, și o grupare carbamoil opțional substituită.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen; -CN; C₁-C₆ alchil; un inel C₃-C₁₂ carbociclic nearomatic; o grupare C₆-C₁₀ aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; sau -C(O)-R_j; în care R_j este -NR_mR_n sau -OR_m; R_m este hidrogen sau C₁-C₆ alchil; R_n este C₁-C₆ alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați, formează o structură inelară; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_k selectați, în mod independent, dintre hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, -CN, C₁-C₆ alchil; un inel C₃-C₁₂ carbociclic nearomatic; o grupare C₆-C₁₀ aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; sau -C(O)-R_j; în care R_j este -NR_mR_n sau -OR_m; R_m este hidrogen sau C₁-C₆ alchil; R_n este C₁-C₆ alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați, formează o structură inelară; și R₁ este opțional substituit cu unu până la trei R_k selectați, în mod independent, dintre fenil și haloalchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, -CN, C₁-C₆ alchil, ciclopentil, fenil, (ciclopropil)alchil, benzil, sau -C(O)-R_j; în care R_j este -NR_mR_n sau -OR_m; R_m este hidrogen sau C₁-C₆ alchil; R_n este C₁-C₆ alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați, formează 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină; și R₁ este opțional substituit cu unu până la trei R_k selectați, în mod independent, dintre fenil și haloalchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₁ este hidrogen, -CN, C₁-C₆ alchil, ciclopentil, fenil, (ciclopropil)alchil, benzil, izopropilamino sau -C(O)-R_j; în care R_j este -NR_mR_n sau -OR_m; R_m este hidrogen sau C₁-C₆ alchil; R_n este C₁-C₆ alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați, formează 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină; și R₁ este opțional substituit cu unu până la trei R_k selectați, în mod independent, dintre fenil și haloalchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este hidrogen, halogen, C₁-C₆ alchil, C₃-C₉ cicloalchil, sau -CN; și R₂ este opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen,

sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este halogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este -CN.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este opțional substituit C₁-C₆ alchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este C₃-C₉ cicloalchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este C₃-C₈ cicloalchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este C₃-C₉ cicloalchil opțional substituit cu unu până la zece substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, și C₁-C₆ alcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este hidrogen sau C₁-C₆ alchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este selectat din grupul constând din hidrogen, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₂ este hidrogen; halogen; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen și C₁-C₆ alcoxi; C₃-C₉ cicloalchil opțional substituit cu unu până la zece substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen și C₁-C₆ alcoxi; sau -CN.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₃ este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₃ este alchil inferior.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, sau o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este C₁-C₆ alchil; C₂-C₁₀ alchenil; un inel C₃-C₁₂ carbociclic nearomatic; o grupare C₆-C₁₀ aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi și C₆-C₁₀ aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este C₁-C₆ alchil; C₂-C₁₀ alchenil; un inel C₃-C₁₂ carbociclic nearomatic; o grupare C₆-C₁₀ aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi și C₆-C₁₀ aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este C₁-C₆ alchil; C₂-C₁₀ alchenil; un inel C₃-C₁₂ carbociclic nearomatic; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R₄ este opțional substituit

cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi și C_6-C_{10} aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil, C_2-C_{10} alchenil, un inel C_3-C_{12} carbociclic nearomatic, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare (carbociclic)alchil, o grupare aralchil, sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, și C_6-C_{10} aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil, C_2-C_{10} alchenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, azetidil, piridazin-3(2H)-onă, fenil, naftil, piridinil, cinolinil, izochinolinil, pirazolo[1,5-a]piridinil, imidazo[1,5-a]piridinil, benzo[b]tiofenil, o grupare (ciclobutil)alchil, o grupare (ciclopentil)alchil, o grupare benzil, o grupare (tetrahidrofuranil)alchil, sau o grupare (tetrahidropiranil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, și C_6-C_{10} aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil, C_2-C_{10} alchenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, o grupare (ciclobutil)alchil, o grupare (ciclopentil)alchil, o grupare benzil, o grupare (tetrahidrofuranil)alchil sau o grupare (tetrahidropiranil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, și C_6-C_{10} aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este un alchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este un C_1-C_6 alchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, C_6-C_{10} aralcoxi, C_3-C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6-C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi și C_6-C_{10} aralcoxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este selectat din grupul constând din metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_6 alchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1-C_3 alchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_5-C_6 alchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este un alchenil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este un C_2-C_{10} alchenil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_2-C_{10} alchenil opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, C_6-C_{10} aralcoxi, C_3-C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6-C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_2-C_{10} alchenil opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1-C_6 alchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, și C_6-C_{10} aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este o grupare C_3-C_{12} carbociclică nearomatică opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este o grupare C_3-C_{12} carbociclică nearomatică opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 haloalchil, C_6-C_{10} aril, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_6-C_{10} aralcoxi, C_3-C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci

până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatică opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare heterocicloalchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heterocicloalchil opțional substituit cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heterocicloalchil opțional substituit cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heterocicloalchil opțional substituit cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, oxo, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heterocicloalchil opțional substituit cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este (ciclopropil)C₁-C₆ alchil, (ciclobutil)C₁-C₆ alchil, (ciclopentil)C₁-C₆ alchil, (ciclohexil)C₁-C₆ alchil, (cicloheptil)C₁-C₆ alchil, (ciclooctil)C₁-C₆ alchil sau (ciclononil)C₁-C₆ alchil, și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, oxo, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu

Formula I', R₄ este (ciclopropil)C₁-C₆ alchil, (ciclobutil)C₁-C₆ alchil, (ciclopentil)C₁-C₆ alchil, (ciclohexil)C₁-C₆ alchil, (cicloheptil)C₁-C₆ alchil, (ciclooctil)C₁-C₆ alchil sau (ciclononil)C₁-C₆ alchil, și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, oxo, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este (ciclopropil)C₁-C₆ alchil, (ciclobutil)C₁-C₆ alchil, (ciclopentil)C₁-C₆ alchil, (ciclohexil)C₁-C₆ alchil, (cicloheptil)C₁-C₆ alchil, (ciclooctil)C₁-C₆ alchil sau (ciclononil)C₁-C₆ alchil, și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare aralchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare benzil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare benzil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare benzil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare benzil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, CN, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, oxo, halogen, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până

la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril sau un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril sau un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; și R₄ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, amino, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este benzen opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ alcoxi, și C₁-C₆ haloalcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este benzen opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din

grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, și C₁-C₆ alcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este naftalină opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, și C₁-C₆ alcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare heteroaril opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care inelul heteroaril este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care inelul heteroaril este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care inelul heteroaril este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care inelul heteroaril este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₆-C₁₀ aril, C₁-C₆ alcoxi, și C₆-C₁₀ aralcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare amino opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare amino opțional substituită cu unu sau doi substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, C₆-C₁₀ aril, C-carboxi, C-amido, -(SO₂)(C₁-C₆ alchil), -C(O)O(C₁-C₆ alchil), -C(O)O(C₁-C₆ haloalchil), -C(O)O(C₃-C₉ cicloalchil), -C(O)O(heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), -C(O)O(heteroaril cu cinci până la zece membri) și -C(O)O(C₆-C₁₀ aril). În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este -NR_mR_n, în care R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, C₆-C₁₀ aril, C-carboxi, C-amido, -(SO₂)(C₁-C₆ alchil), -C(O)O(C₁-C₆ alchil), -C(O)O(C₃-C₉ cicloalchil), -C(O)O(heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri), -C(O)O(heteroaril cu cinci până la zece membri) și -C(O)O(C₆-C₁₀ aril); sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare sulfamoi opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este -SO₂NR_mR_n, în care R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₃-C₉ cicloalchil, o

grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot și C₆-C₁₀ aril; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este o grupare carbamoil opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ este -C(O)NR_mR_n, în care R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri; și R₁ este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, C₁-C₆ alchil, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este hidroxi. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este NH₂.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este alchilamino. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este -NR_uR_v, în care R_u este hidrogen sau C₁-C₆ alchil, și R_v este C₁-C₁₂ alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este alcanoilamino. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este -NR_uC(O)R_v, în care R_u este hidrogen sau C₁-C₆ alchil, și R_v este C₁-C₁₂ alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este alchilsulfonilamino. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este -NR_uSO₂R_v, în care R_u este hidrogen sau C₁-C₆ alchil, și R_v este C₁-C₁₂ alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este hidroxi sau NH₂. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₅ este hidroxi, NH₂, C₁-C₆ alchilamino, C₁-C₆ alcanoilamino, sau C₁-C₆ alchilsulfonilamino.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatic opțional substituită cu cinci sau șase membri, grupare C₆-C₁₀ aril opțional substituită, grupare heterociclică opțional substituită, sau grupare heteroaril opțional substituită. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare C₃-C₁₂ carbociclică nearomatic opțional substituită, grupare C₆-C₁₀ aril, grupare heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o

grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care gruparea carbociclică, gruparea aril, gruparea heterocicloalchil și gruparea heteroaril sunt opțional substituite cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri; și inelul spirociclic și inelul spiro-heterociclic sunt opțional substituiți cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alcoxi, C₆-C₁₀ aralcoxi, C₃-C₉ cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C₆-C₁₀ aril.

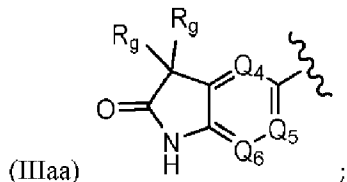
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu cinci sau șase membri; o grupare C₆-C₁₀ aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; sau un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; și în care gruparea carbociclică, gruparea aril, inelul heterocicloalchil și inelul heteroaril sunt opțional substituiți cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ alcoxi și oxo, și/sau opțional doi R_g împreună cu atomul (atomii) de care sunt atașați formează o grupare carbociclică cu 3 până la 6 membri.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; și în care inelul heterocicloalchil este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din C₁-C₆ alchil și oxo, și/sau opțional doi R_g împreună cu atomul (atomii) de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu 3 până la 6 membri.

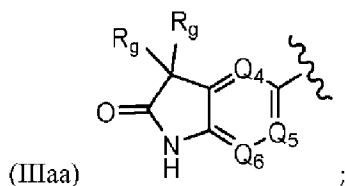
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R₄ și R₅ luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o pirolidină opțional substituită cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din C₁-C₆ alchil și oxo, și/sau opțional doi R_g împreună cu atomul (atomii) de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu 3 până la 6 membri.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIIaa:



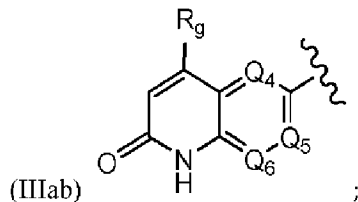
în care fiecare R_g este, în mod independent, C₁-C₆ alchil; sau cei doi R_g împreună cu atomul de care sunt atașați formează o alchenă opțional substituită cu C₁-C₆ alchil; sau cei doi R_g împreună cu atomul de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu 3 până la 6 membri. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', cei doi R_g împreună cu atomul de care sunt atașați formează o grupare ciclopropil, o grupare ciclobutil, o grupare ciclopentil, sau o grupare ciclohexil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIIaa:



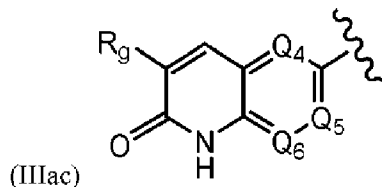
în care fiecare R_g este, în mod independent, C_1 - C_6 alchil, sau cei doi R_g împreună cu atomul (atomii) de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu 3 până la 6 membri. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', cei doi R_g împreună cu atomul de care sunt atașați formează o grupare ciclopentil sau o grupare ciclohexil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIIab:



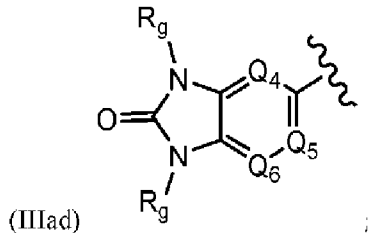
în care R_g este C_1 - C_6 alchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_g este izopropil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIIac:



în care R_g este C_1 - C_6 alchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_g este metil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', TL este un fragment cu Formula IIIad:



în care fiecare R_g este, în mod independent, hidrogen sau C_1 - C_6 alchil.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, sau o grupare carbamoil opțional substituită; și R_5 este hidroxi, NH_2 , alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1 - C_6 alchil; C_2 - C_{10} alchenil; un inel C_3 - C_{12} carbociclic nearomatic, o grupare C_6 - C_{10} aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; o grupare (heteroaril)alchil; sau $-C(O)NR_mR_n$;

R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_2 - C_6 alcoxi, o grupare C_6 - C_{10} aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; sau o grupare (heteroaril)alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri;

și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_6 - C_{10} aril, C_1 - C_6 alcoxi, și C_6 - C_{10} aralcoxi;

și R_5 este hidroxi, NH_2 , alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_4 este C_1 - C_6 alchil; C_2 - C_{10} alchenil; un inel C_3 - C_{12} carbociclic nearomatic, o grupare C_6 - C_{10} aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; o grupare (heteroaril)alchil; sau $-C(O)NR_mR_n$;

R_m și R_n sunt selectați, în mod independent, din grupul constând din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_2 - C_6 alcoxi, o grupare C_6 - C_{10} aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; o grupare (heterocicloalchil)alchil; sau o grupare (heteroaril)alchil; sau R_m și R_n împreună cu azotul de care sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3 până la 18 membri;

și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil, C_6 - C_{10} aril, C_1 - C_6 alcoxi, și C_6 - C_{10} aralcoxi; și

R_5 este hidroxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Alk este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Alk este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Alk este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Alk este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Alk este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, și C_1 - C_6 alcoxi.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil; sau o grupare heteroaril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare C_6 - C_{10} aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil; sau o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care gruparea heteroaril este opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen, și C_3 - C_9 cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare C_6 - C_{10} aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie inele aromatice, fie saturate; sau un heterociclic biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie sisteme inelare aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare C_6 - C_{10} aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este o grupare C_6 - C_{10} aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, halogen, și C_3 - C_9 cicloalchil. În unele variante de

realizare a compusului cu Formula I', R_{11} o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, în care gruparea heteroaril este opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este un sistem inelar biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie inele aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este un heterociclic biciclic cu 7 până la 12 membri care conține, fie sisteme înelare aromatice, fie saturate. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este un benzen opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre C_1 - C_5 alchil, C_1 - C_5 alcoxi, C_1 - C_5 haloalcoxi, halogen și C_3 - C_9 cicloalchil; piridină opțional substituită cu C_1 - C_5 alchil; cinolină; izochinolină; chinolină; pirazolo[1,5-a]piridină; imidazo[1,5-a]piridină; benzo[b]tiofen; croman; 1,2,3,4-tetrahidronaftalină; sau naftalină. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{11} este un benzen opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre C_1 - C_5 alchil, halogen, și C_3 - C_9 cicloalchil; 1,2,3,4-tetrahidronaftalină; sau naftalină.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, halogen sau C_1 - C_5 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre hidroxi, halogen, și C_1 - C_6 alcoxi; și R_8 este hidrogen; sau R_6 este halogen sau C_1 - C_5 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre hidroxi, halogen, și C_1 - C_6 alcoxi; și R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic cu 4, 5 sau 6 membri.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, clor, brom, și iod. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, -CN, un alchil inferior opțional substituit sau un alcoxi inferior opțional substituit, în care alchilul inferior și gruparea alchil a alcoxiului inferior este fiecare selectat, în mod independent, dintre metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *s*-butil, și *t*-butil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_6 și R_7 sunt aceiași. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, clor sau metil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_6 este Cl, R_7 este Cl și R_8 este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_6 este Cl, R_7 este Cl și R_8 este metil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_6 este halogen, și R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic cu 4 membri.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este alchil inferior opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este alchil inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați din grupul constând din hidroxi, halogen, amino, -CN, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_3 - C_5 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 5 membri care conține un heteroatom selectat, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este alcoxi inferior opțional substituit. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este alcoxi inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați din grupul constând din hidroxi, halogen, amino, -CN, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_3 - C_5 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 5 membri care conține un heteroatom selectat, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este ciano. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_8 este halogen.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un carbociclic nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri, un heterocicloalchil cu 3 până la 5 membri, un C_6 - C_{10} aril, sau un inel heteroaril cu cinci până la zece membri.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q_7 este azot. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q_7 este -CR_c-. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_c este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_c este halogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_c este alchil inferior. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_c este hidrogen sau metil. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', Q_7 este -CH-.

În compusul cu Formula I', R_9 este $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_9 este hidrogen, $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$, $-(CH_2)_n-CN$ sau $-(CH_2)_n-C=C-R_a$. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_9 este $-N(R_d)_2$. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_9 este $-NH_2$.

În compusul cu Formula I', R_9 este $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_9 este $-NH_2$.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_d este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_d este, în mod independent, alchil inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', q este 0. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', q este 1. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', q este 2.

În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 0. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 1. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 2. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 3. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 4. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', n este 5.

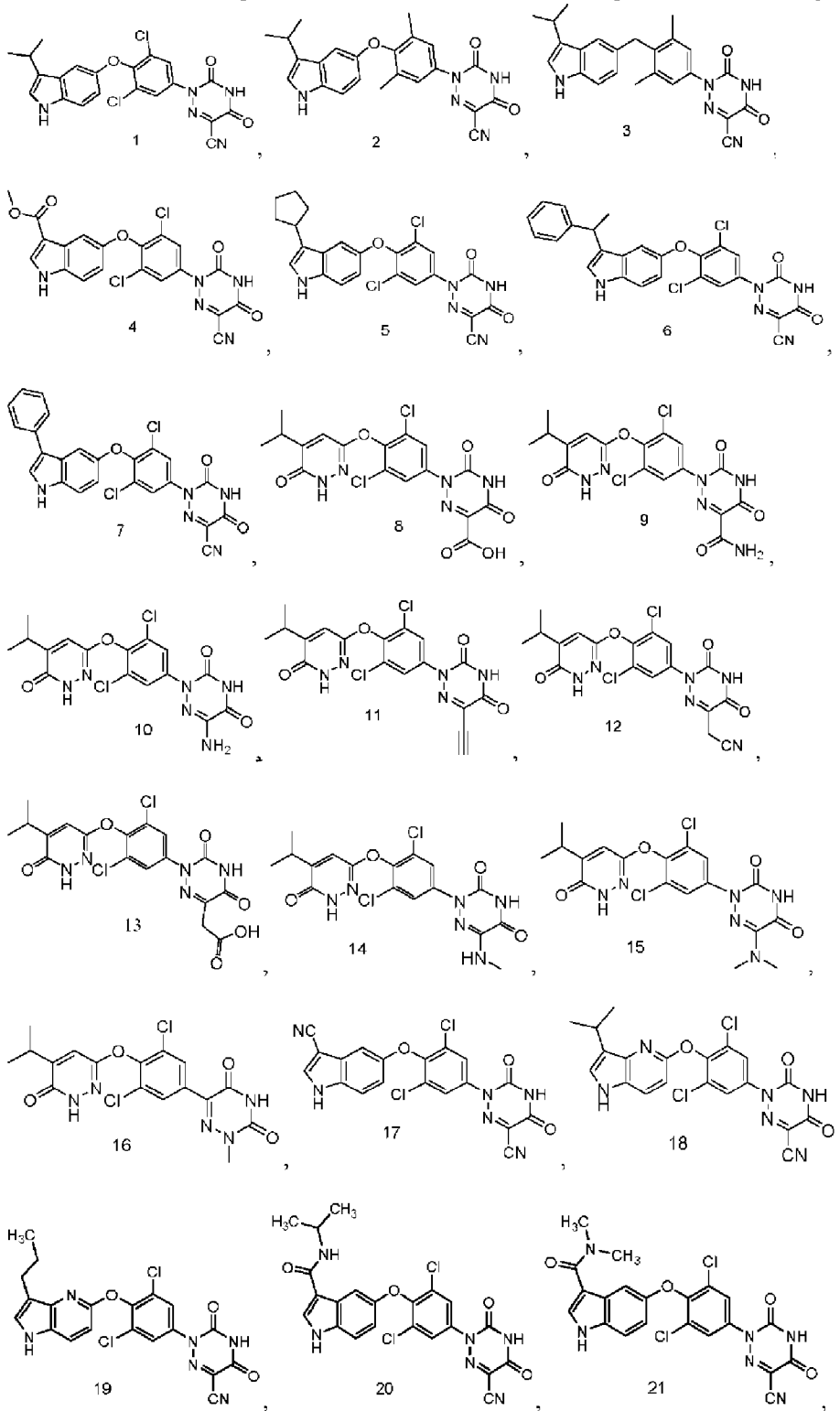
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', HeAr este o grupare heteroaril cu 5 sau 6 atomi care conține unu până la trei heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot.

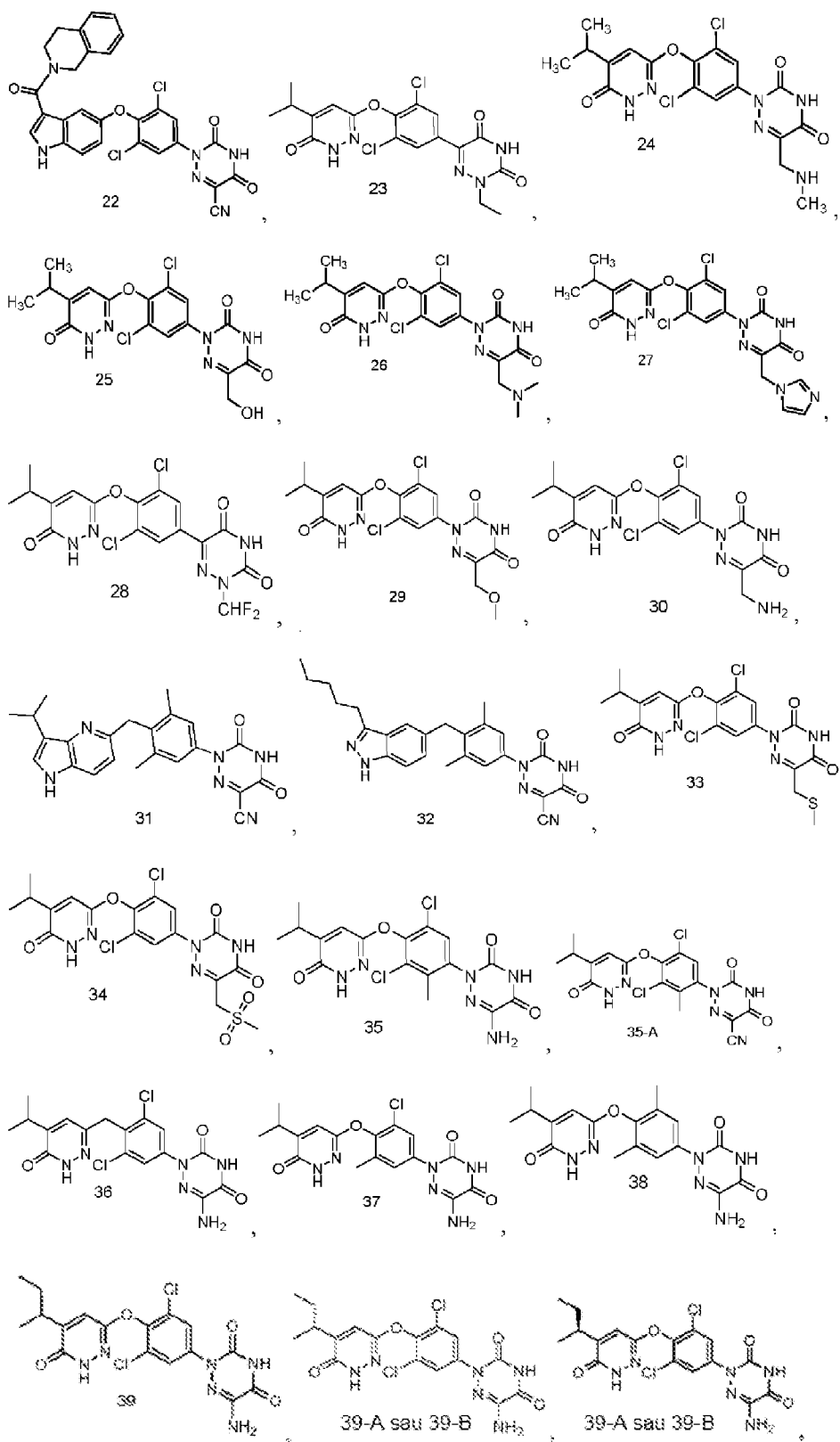
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{10} este hidrogen sau - $C(R_e)_3$, în care fiecare R_e este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{10} este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{10} este - $C(R_e)_3$, în care fiecare R_e este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, -CN, amino, O-carboxi, C-carboxi, C-amido, N-amido, C_1 - C_6 alcoxi, C_6 - C_{10} aralcoxi, C_3 - C_9 cicloalchil, o grupare heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, și C_6 - C_{10} aril. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{10} este - $C(R_e)_3$, în care fiecare R_e este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', R_{10} este hidrogen, - CHF_2 , - CH_3 , sau etil.

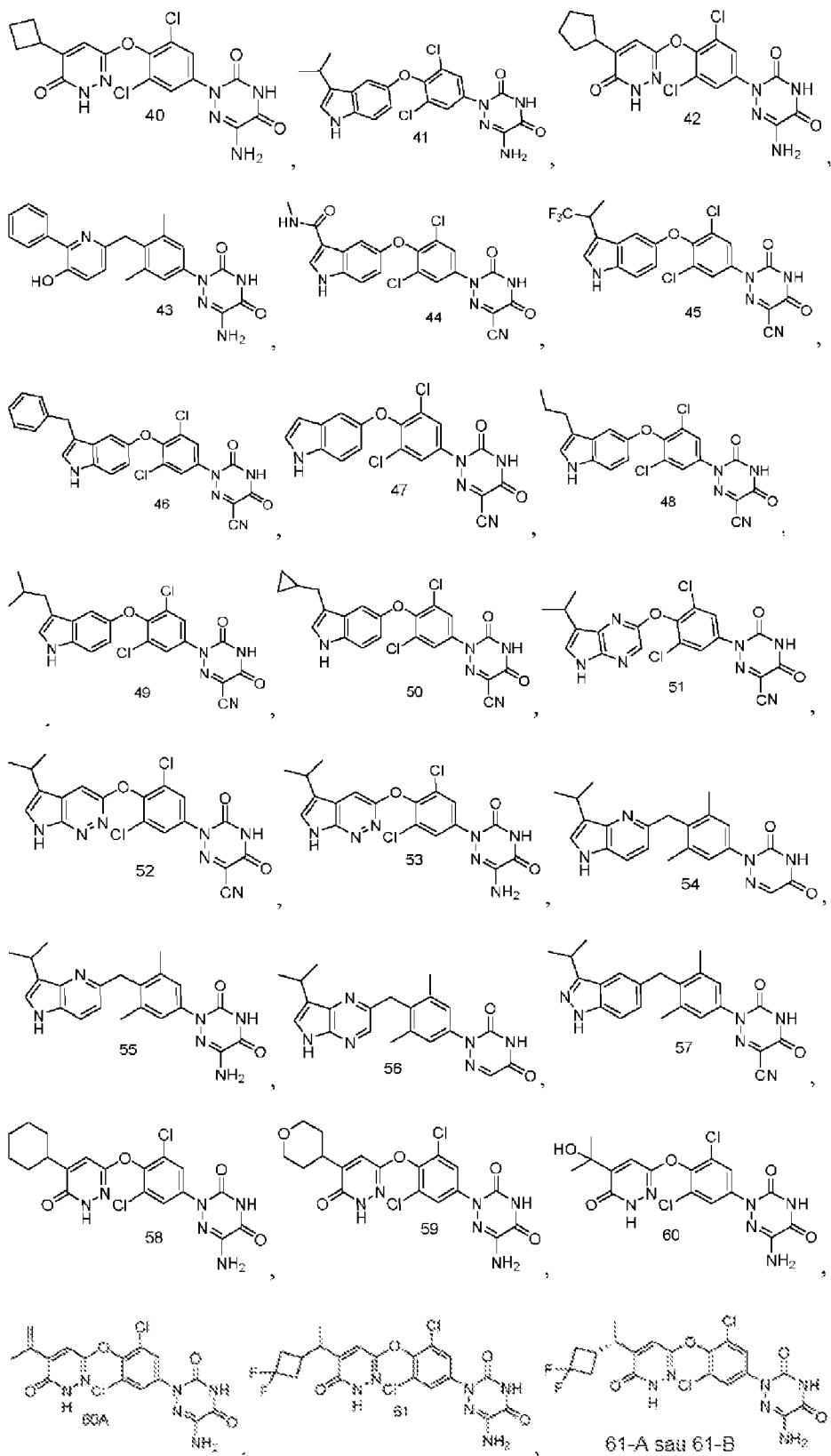
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este o legătură; - $(C(R_a)_2)_z$; oxigen; sulf; sau - NR_a -. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este o legătură. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este - $(C(R_a)_2)_z$ -. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este - CH_2 -. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este oxigen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este sulf. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', L_a este - NR_a -. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_a este hidrogen. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_a este, în mod independent, alchil inferior. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior.

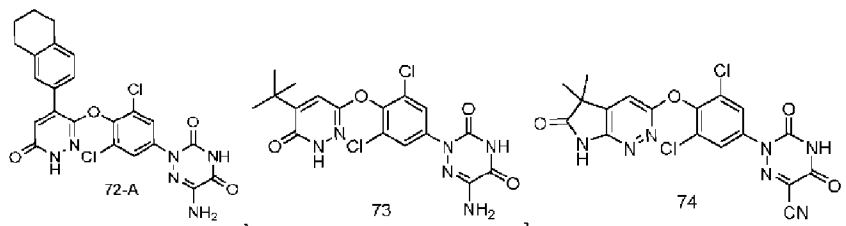
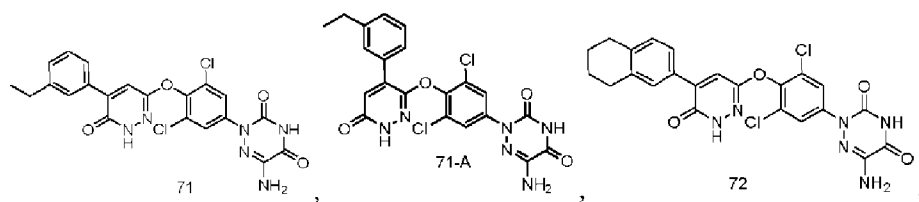
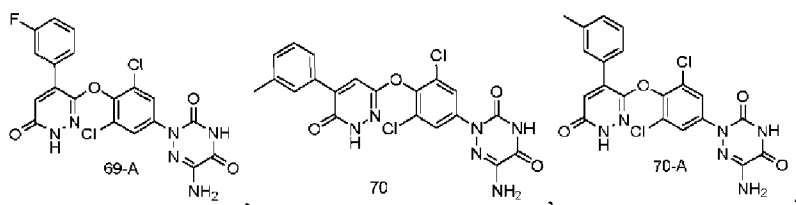
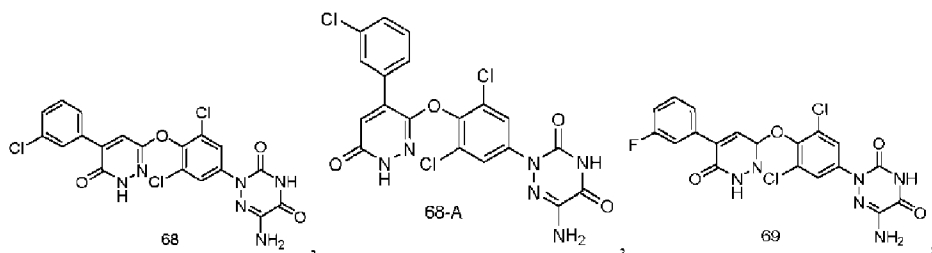
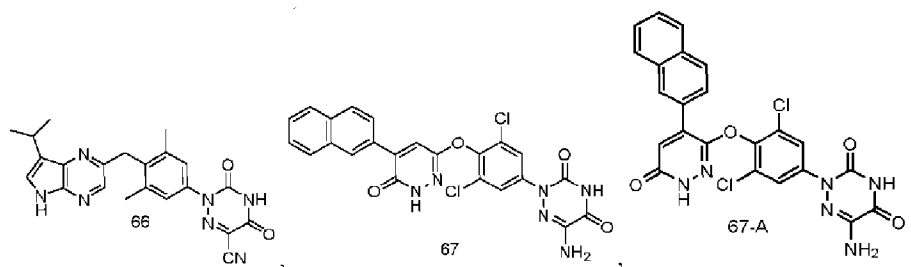
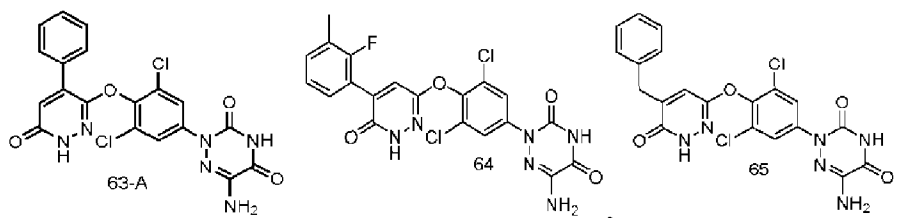
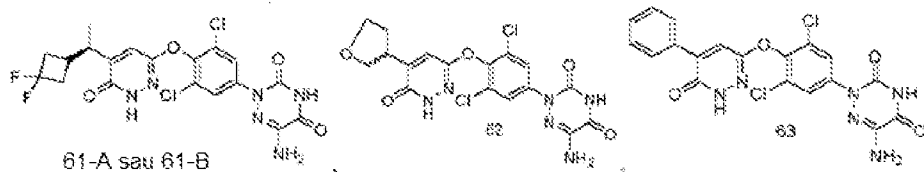
În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 0. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 1. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 2. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 3. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 4. În unele variante de realizare a compusului cu Formula I', z este 5.

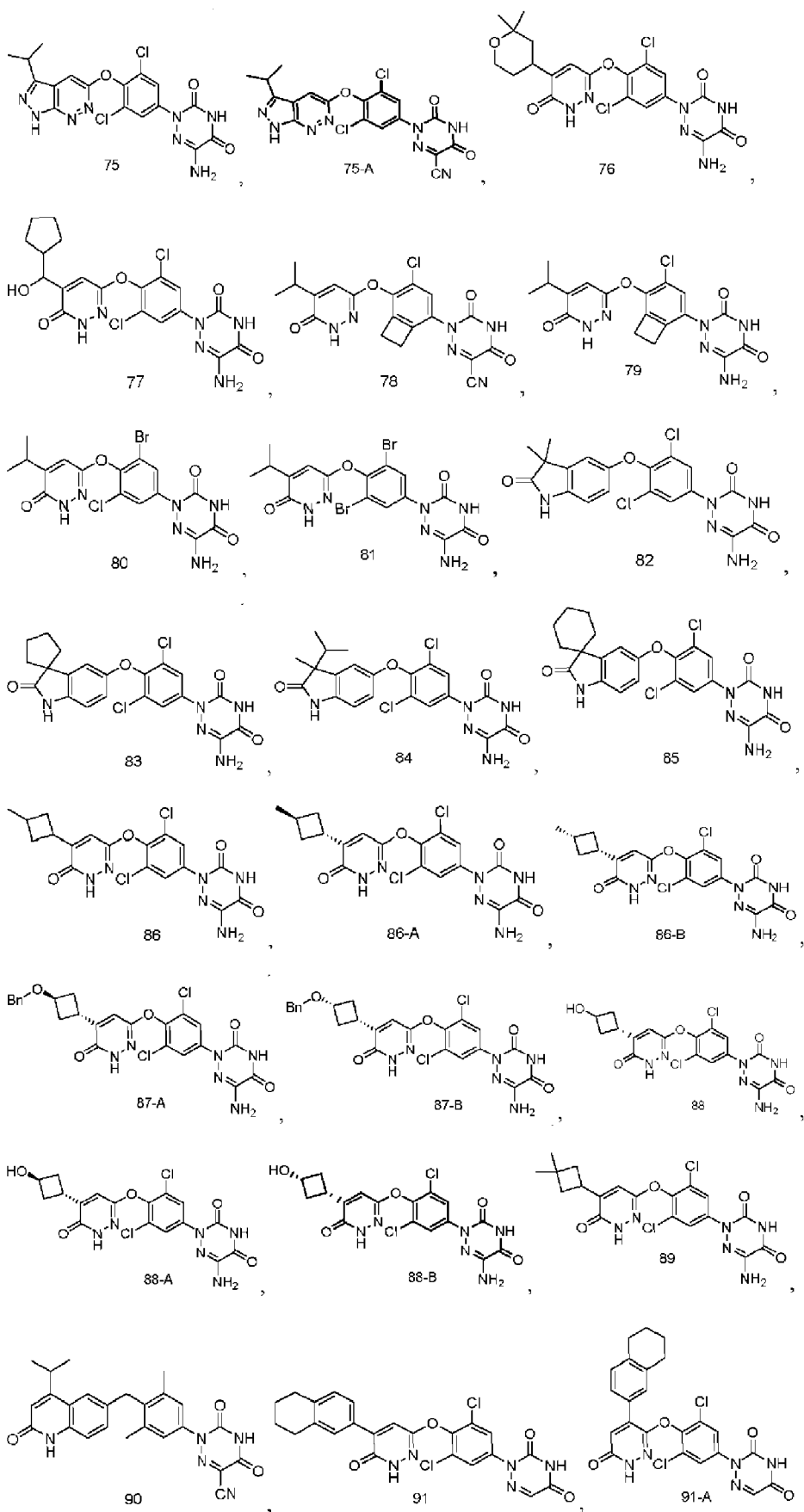
Într-un alt aspect, aici este dezvăluit un compus selectat din grupul constând din:

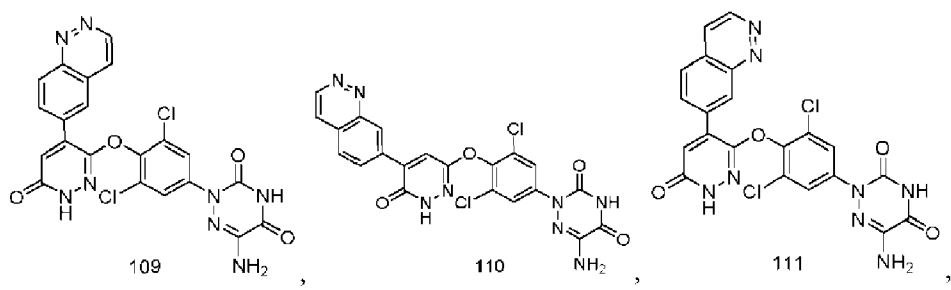
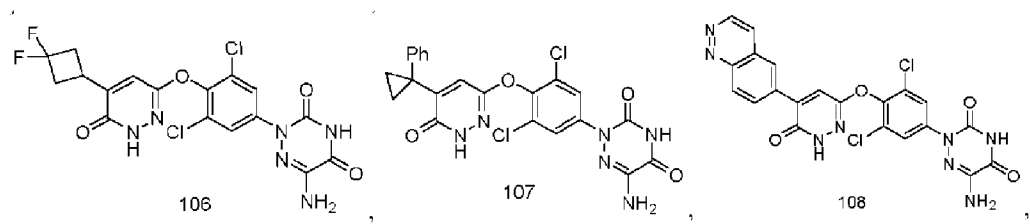
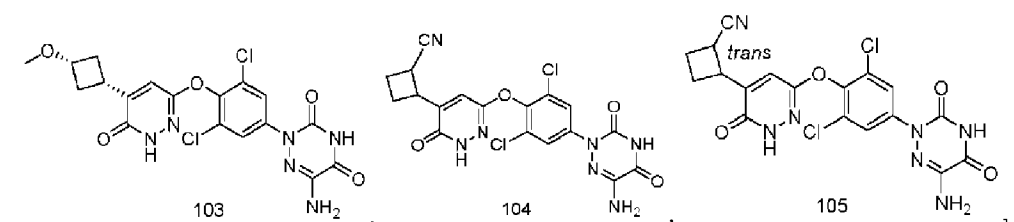
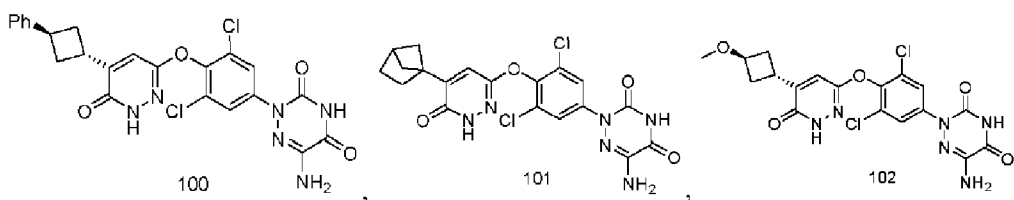
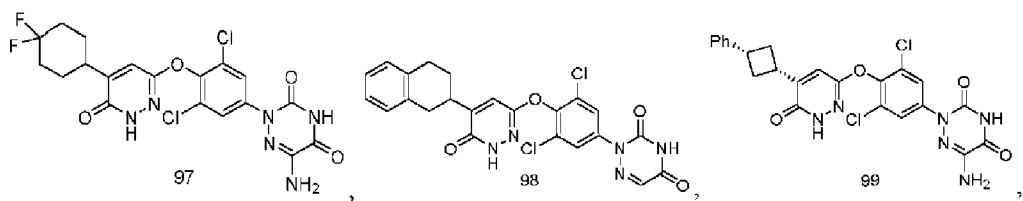
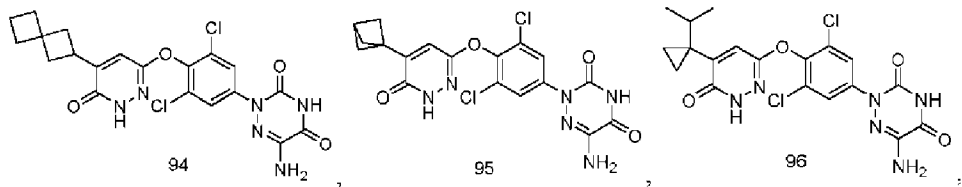


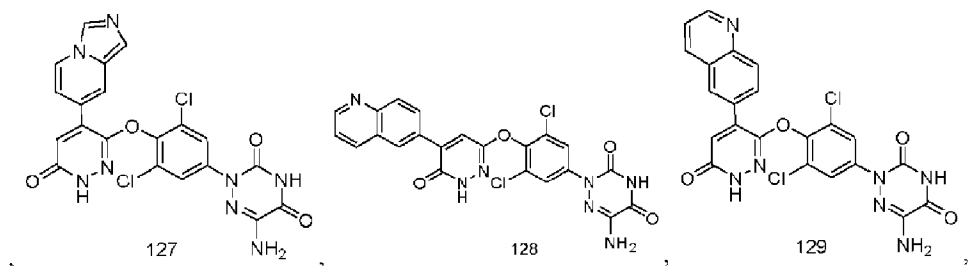
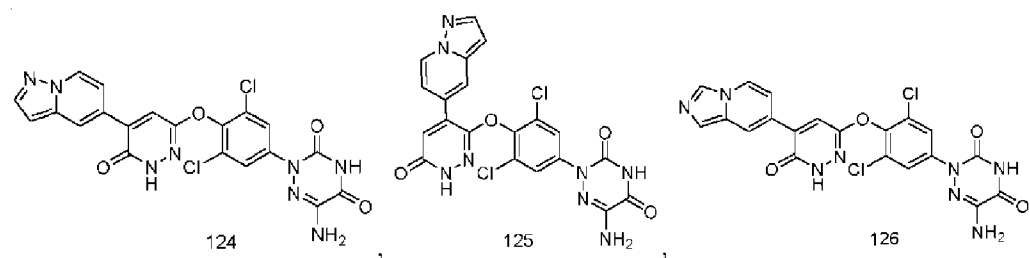
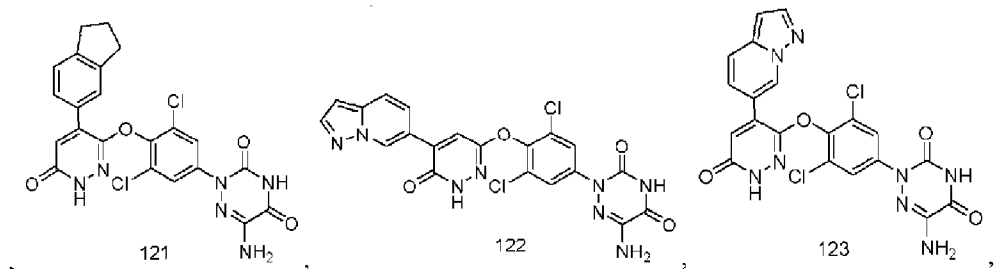
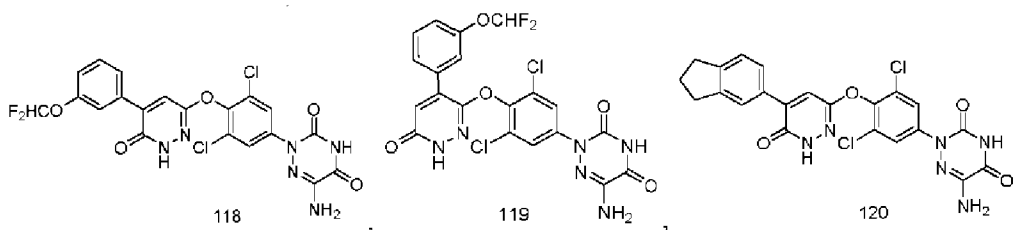
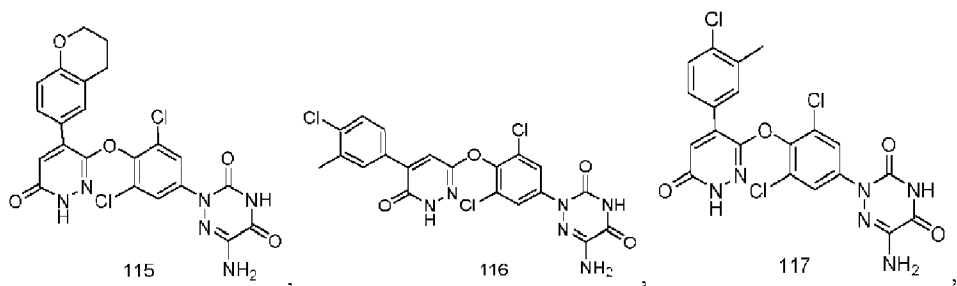
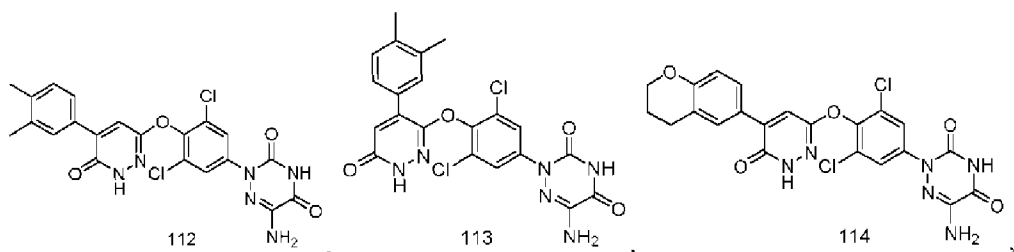


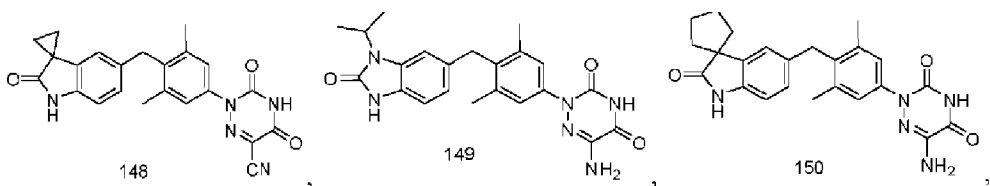
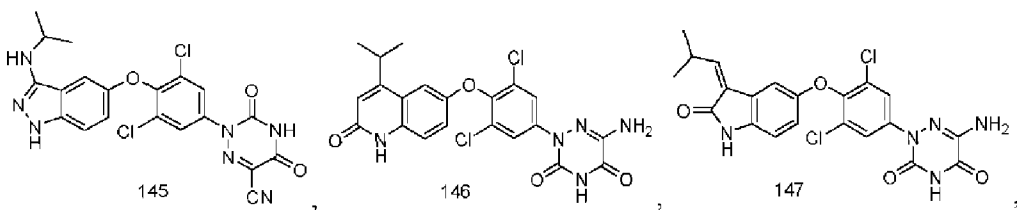
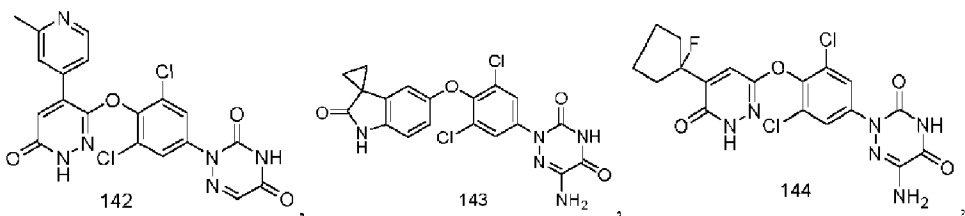
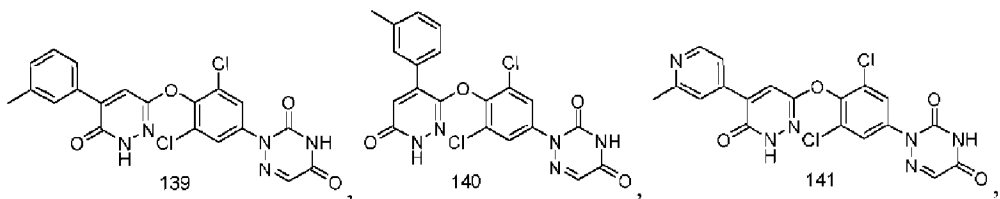
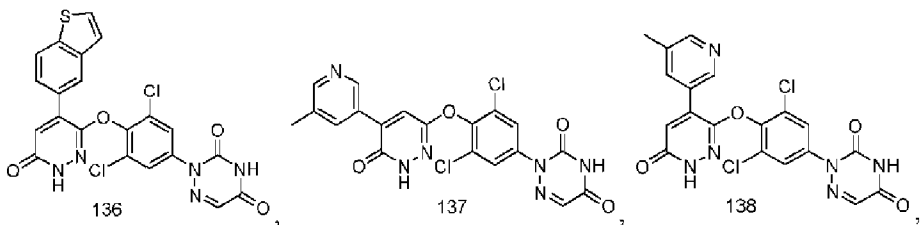
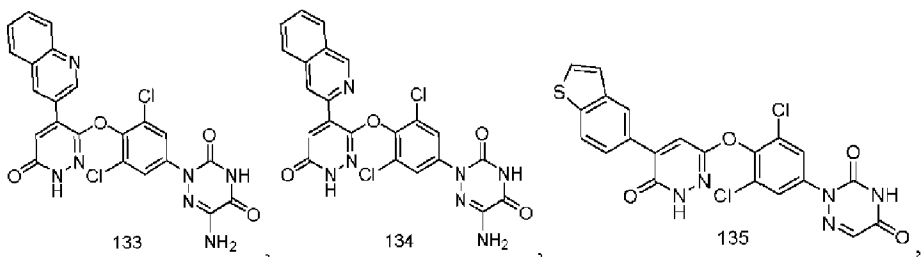
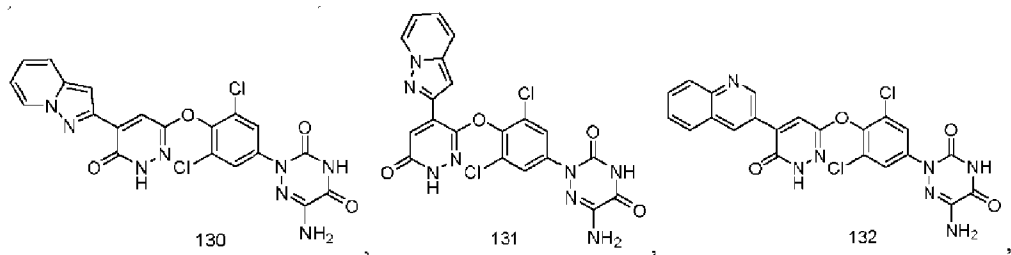


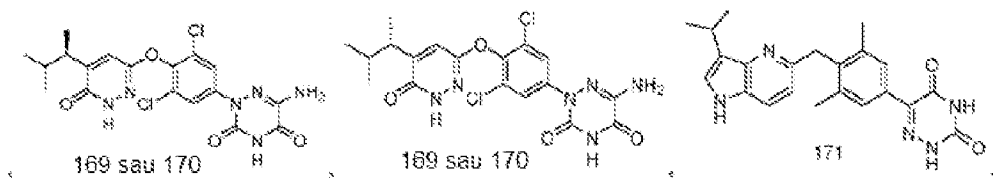
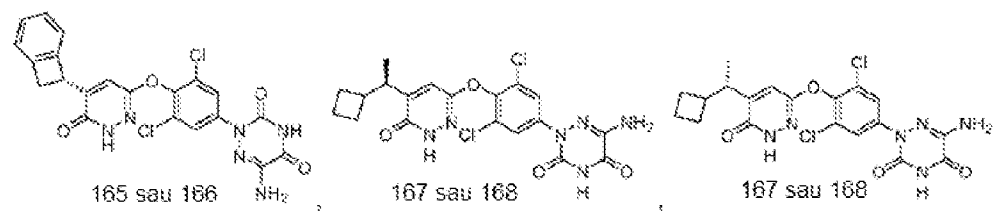
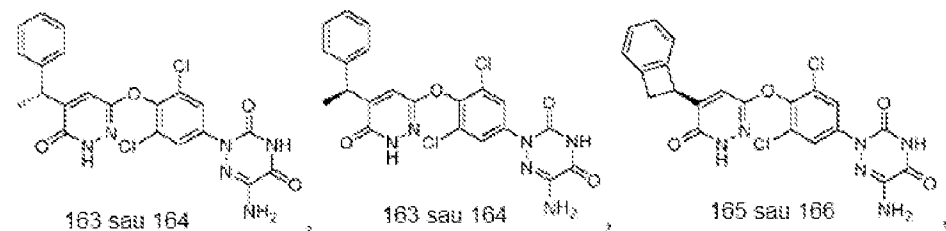
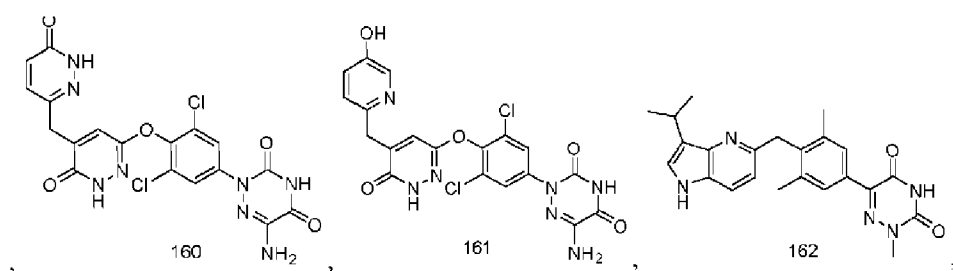
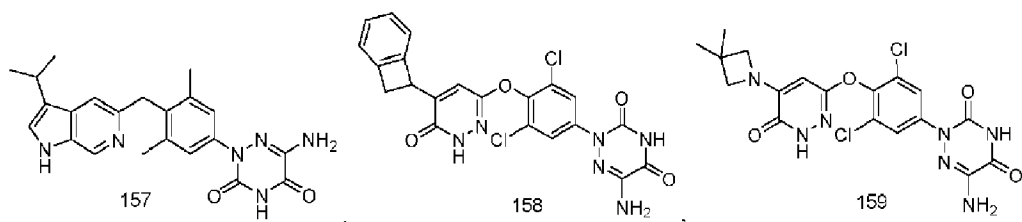
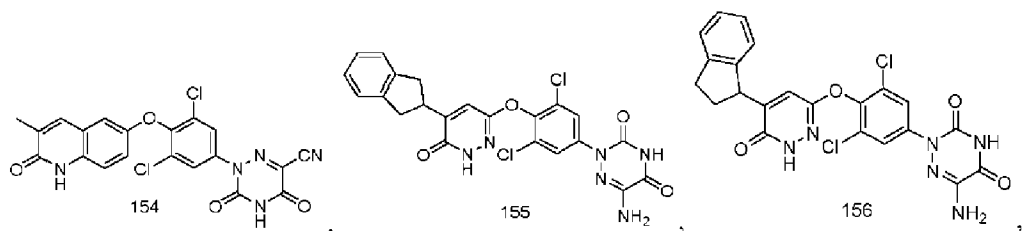
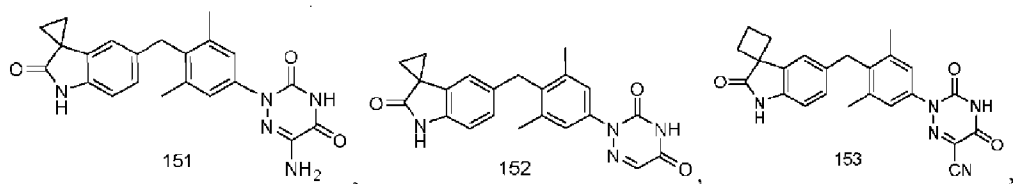


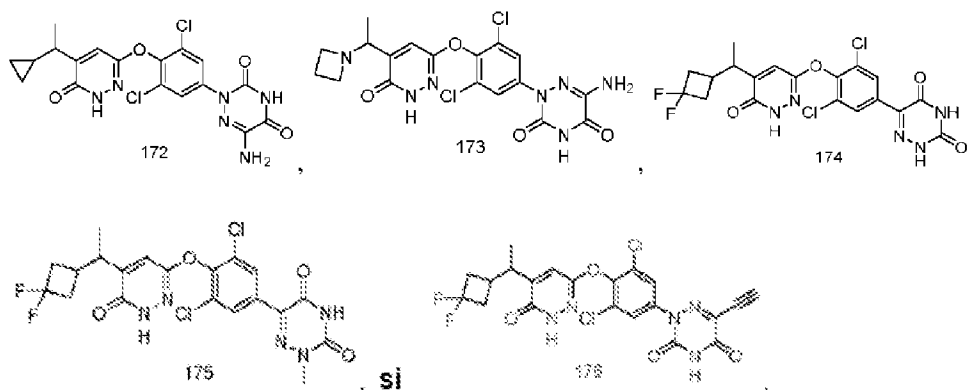










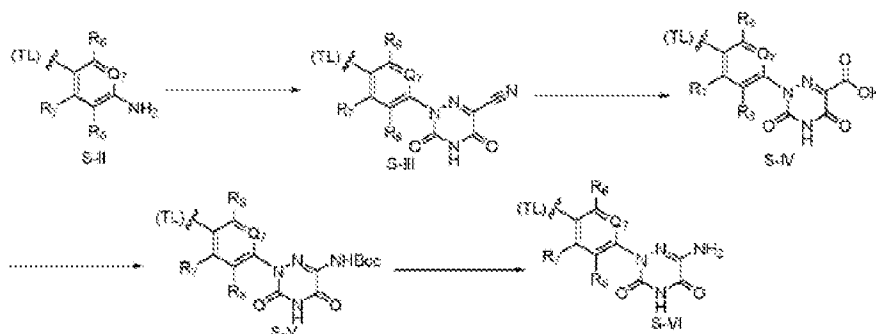


5 SINTEZA COMPUȘILOR

Compușii dezvăluiți în prezenta au fost sintetizați utilizând procedurile generale de sinteză prezentate în Schemele 1-10 de mai jos. Efectuarea fiecărei etape individuale ilustrate este în competența unui meseriaș obișnuit, care știe, de asemenea, cum să modifice procedurile de sinteză ale schemelor de mai jos pentru a sintetiza întregul domeniu de compuși dezvăluiți aici. Procedura de sinteză pentru compuși individuali este furnizată în secțiunea Exemple de mai jos.

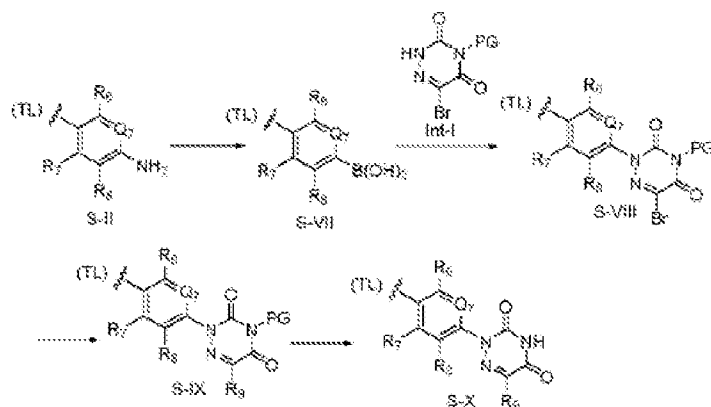
Așa cum este descris în Schema 1, un compus amină aromatică cu Formula S-II este transformat într-un compus aza-uracil cu Formula S-III, mai întâi prin generarea sării de diazoniu corespundătoare, urmată de reacția cu un N-(2-cianoacetil)-carbamat și, în final, prin ciclizare, rezultând formarea unui compus cu Formula S-III. Apoi, nitrilul cu Formula S-III este hidrolizat la un compus de acid carboxilic cu Formula S-IV. Compusul cu Formula S-IV reacționează apoi cu difenilfosforil azidă (DPPA), rezultând formarea unui compus cu Formula S-V. În final, compusul cu Formula S-V este deprotejat.

Schema 1



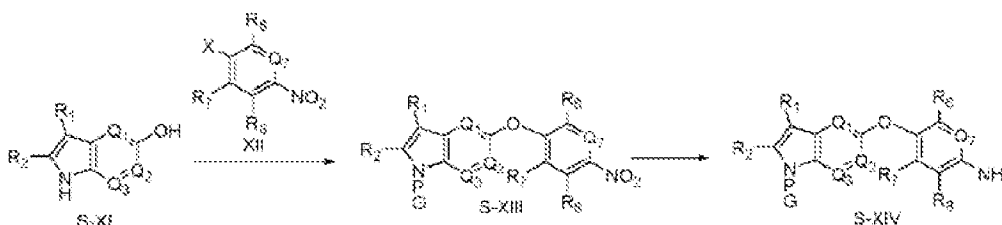
Așa cum este descris în Schema 2, compusul amină aromatică cu Formula S-II poate fi transformat într-un compus de acid boronic cu Formula S-VII, mai întâi prin generarea sării de diazoniu, urmată de reacție cu tetrahidroxidboran. Acidul boronic corespundător este apoi cuplat cu un compus brom-azauracil protejat corespundător (cu gruparea protectoare „PG”) cu Formula Int-I. Compusul bromură cu Formula S-VIII rezultat este apoi transformat în plus, fie printr-o reacție de substituție, fie prin transformări catalizate de metal de tranziție, așa cum este exemplificat în secțiunea Exemple de mai jos. Îndepărtarea grupării protectoare „PG” are ca rezultat un compus cu Formula S-X.

Schema 2



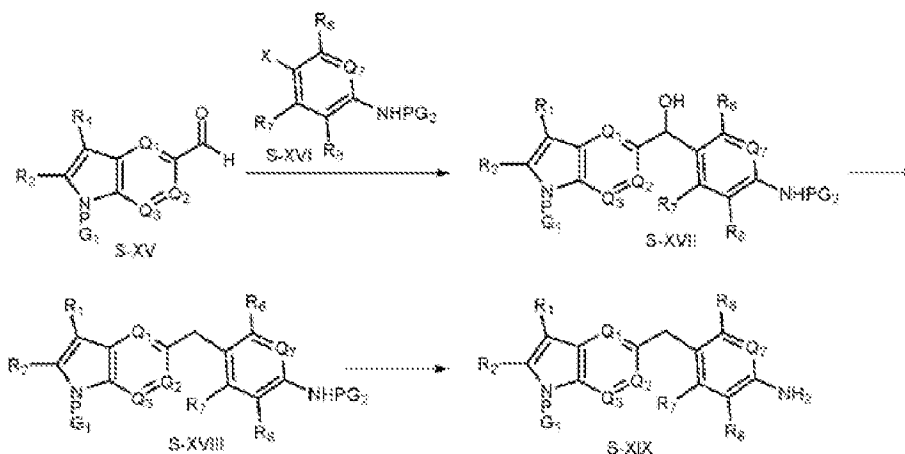
Sinteza unui compus amino aromatic cu Formula S-XIV este descrisă în Schema 3. Un compus cu Formula S-XI reacționează cu un compus cu Formula S-XII, („X” reprezintă un halogen, cum ar fi F sau Cl), urmată de protejare cu o grupare protectoare „PG”, rezultând un compus cu Formula S-XIII. Reducerea funcționalității nitro a compusului cu Formula S-XIII are ca rezultat formarea unui compus amină aromatică cu Formula S-XIV.

Schema 3

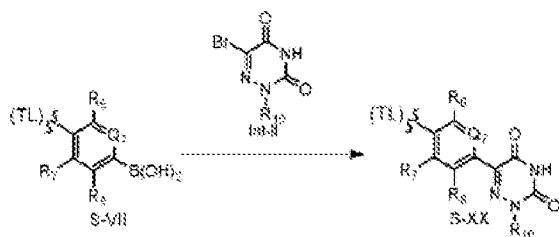


Schema 4 descrie sinteza unui compus cu Formula S-XIX. O reacție de transmetalare a unui compus cu Formula S-XVI („X” din structură reprezintă un halogen, de exemplu, Br sau I) este urmată de o adăugare la aldehida cu Formula generală S-XV pentru a se obține compusul alcoolic cu Formula S-XVII, care este apoi redus la un compus cu Formula S-XVIII. Deprotejarea de PG₂ a compusului cu Formula S-XVIII are ca rezultat formarea unui compus cu Formula S-XIX.

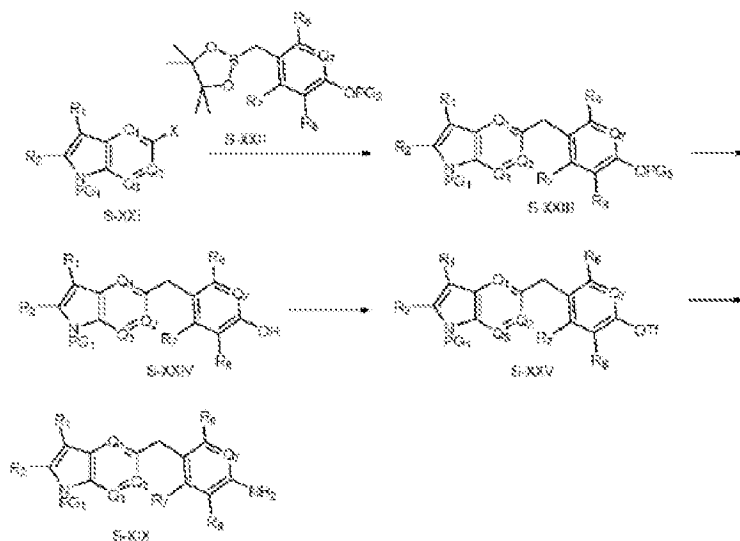
Schema 4



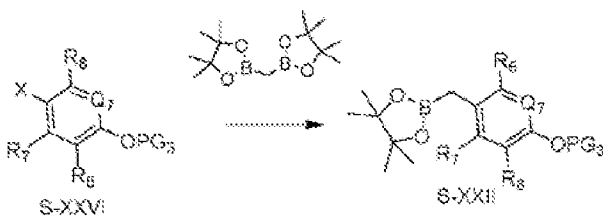
Așa cum este descris în Schema 5, un compus cu Formula S-XX este obținut prin cuplarea unui compus cu Formula S-VII cu un compus bromură cu Formula Int-II.

Schema 5

Schema 6a ilustrează o sinteză alternativă a compușilor cu Formula generală S-XIX. Un compus cu Formula S-XXI (în care structura reprezintă un halogen, de ex., Cl, Br sau I) este cuplat cu un compus cu Formula S-XXII într-o cuplare de tip Suzuki, rezultând formarea unui compus cu Formula S-XXIII. Gruparea protectoare PG_3 , de exemplu, un fragment benzil, poate fi apoi îndepărtată rezultând un compus cu Formula S-XXIV. Funcționalitatea fenol rezultată poate fi apoi înlocuită cu o grupare triflat, rezultând un compus cu Formula generală S-XXV. Gruparea $-OTf$ poate fi apoi înlocuită cu un fragment $-NH_2$ printr-o reacție catalizată de metal de tranziție, cum ar fi o cuplare Buchwald, de exemplu, cu carbamat de t-butil sau benzofenon imină, urmată de deprotecare, rezultând un compus cu Formula generală S-XIX. Metoda descrisă în Schema 6a ar putea fi aplicată, de asemenea, atunci când o halogenură de indazol este utilizată ca materie primă în loc de S-XXI. Ca alternativă, halogenura de indazol poate suferi schimb litu-halogen. Speciile de aril litu rezultate ar putea reacționa cu o aldehydă de tip S-XXVIII pentru a forma compuși cu formula S-XXIX. Elaborarea ulterioară a structurilor cu formula S-XXIX este descrisă în Schema 7.

Schema 6a

Schema 6b reprezintă sinteza unui compus cu formula S-XXII dintr-un compus cu formula S-XXVI într-o reacție Suzuki cu 4,4,5,5-tetrametil-2-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]-1,3,2-dioxaborolan.

Schema 6b

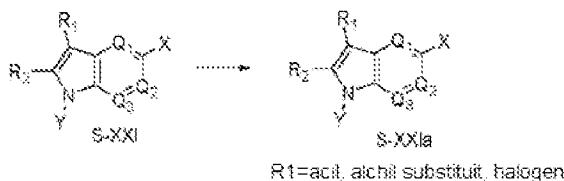
Schema 7 descrie sinteza unui compus cu Formula S-XXXI. O reacție de transmetalare a unui compus cu Formula S-XXVII („X” din structură reprezintă un halogen, de exemplu, Br sau I) este urmată de o adăugare la aldehydă cu formula generală S-XXVIII pentru a se obține compusul alcoolic cu Formula S-XXIX, care este apoi redus la un compus cu Formula S-XXX. Deprotejarea de PG_2 a compusului cu Formula S-XXX are ca rezultat formarea unui compus cu Formula S-XXXI.

The scheme illustrates the synthesis of compound S-XXIX. In the first step, compound S-XXVIII (a pyridine ring with a carboxylic acid group at position 2, an NHPG₂ group at position 3, and substituents R₆, R₇, and R₈) reacts with compound S-XXV (a pyrimidine ring with substituents R₄, R₅, and X at positions 2, 4, and 6 respectively). This reaction yields compound S-XXIX, which is a fused pyrido-pyrimidine system with a hydroxyl group at position 2 of the pyrimidine ring and the NHPG₂ group at position 3 of the pyridine ring.

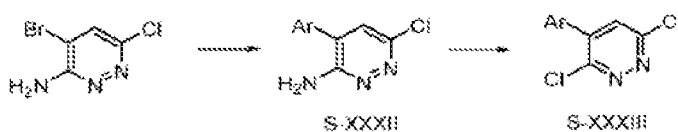
 In the second step, compound S-XXIX is converted to compound S-XXX. This conversion involves the removal of the hydroxyl group and the addition of a methylene group between the two rings, resulting in a 2,2'-bipyridine derivative (S-XXX) with an NHPG₂ group at position 3 of the second pyridine ring.

 Finally, compound S-XXX is converted to compound S-XXXI, where the NHPG₂ group is removed, leaving an amino group (-NH₂) at position 3 of the second pyridine ring.

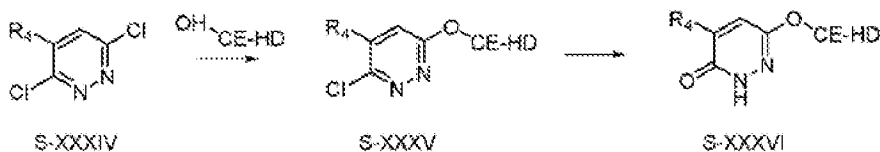
Schema 8



Schema 9

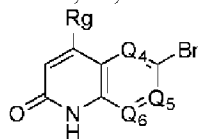


Schema 10



Sinteza compușilor cu formula S-XXXVII poate fi realizată utilizând procedurile din literatură. De exemplu, un alchinilester poate fi combinat cu o anilină protejată utilizând un catalizator Ru în condițiile descrise în Org. Lett. 2014, 16, 3568-3571 pentru a se obține 6-bromochinolone. Ca alternativă, compușii cu formula S-XXXVII pot fi formați prin alte proceduri raportate în literatură, incluzând, dar fără limitare

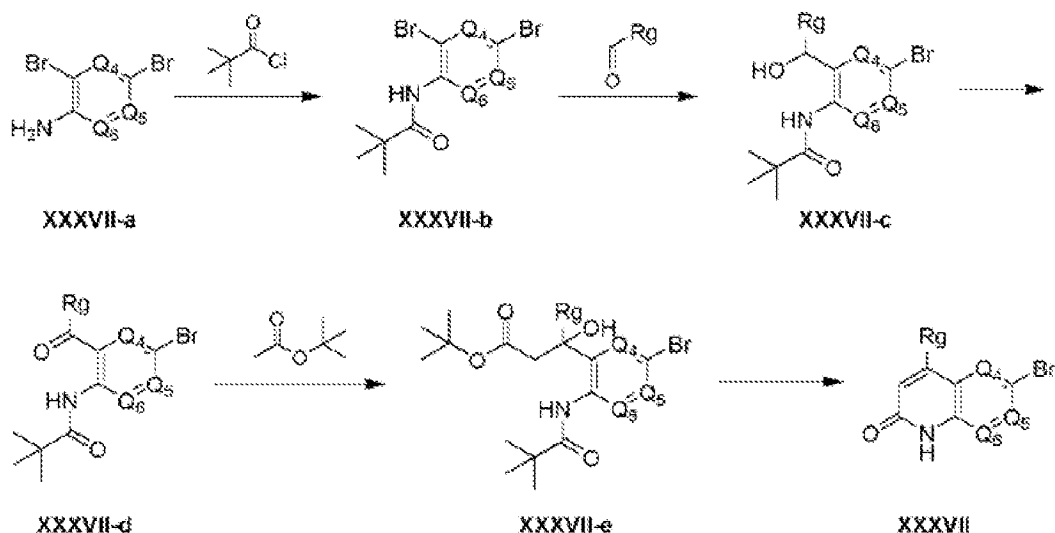
la următoarele exemple: (a) Kadnikov, D. V.; și colab. J. Org. Chem. 2004, 69, 6772. (b) Manley, P. J.; și colab. Org. Lett. 2004, 6, 2433. (c) Jia, C.; Piao, D.; și colab. J. Org. Chem. 2000, 65, 7516. (d) Inamoto, K.; și colab. J. Org. Chem. 2010, 75, 3900. (e) Ferguson, J.; și colab. Org. Lett. 15, 2013 1998. (f) Fan, H; Org. Lett. 2018, 20, 7929-7932.



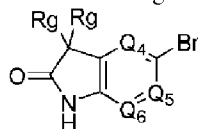
S-XXXVII

Ca alternativă, Schema 11 ilustrează sinteza compușilor cu formula S-XXXVII care pot fi obținuți pornind de la un aminoaril dihalogenat (S-XXXVII-a). Amina este apoi protejată (de ex., cu trimetilacetamidă) pentru a se obține un intermediar amidic (S-XXXVII-b). În condiții puternic bazice (de ex. *n*-BuLi, THF) S-XXXVII-b reacționează cu o aldehydă care conține substituția Rg dorită pentru a se obține produsul alcoolic S-XXXVII-c, care este oxidat (prin intermediul unui agent de oxidare obișnuit; de ex., reactiv Dess-Martin) într-o etapă ulterioară pentru a se obține cetona S-XXXVII-d. Cetona suferă o reacție de tip aldolic cu un ester protejat (de ex. *t*-butil) pentru a se obține intermediar S-XXXVII-e. În etapa finală, poate avea loc o ciclizare intramoleculară pentru a se obține compușii cu formula S-XXXVII.

Schema 11



Încorporarea compușilor cu formula S-XXXVII pentru a forma produși finali poate avea loc utilizând metode analoge descrise în Schemele 6a și 6b.

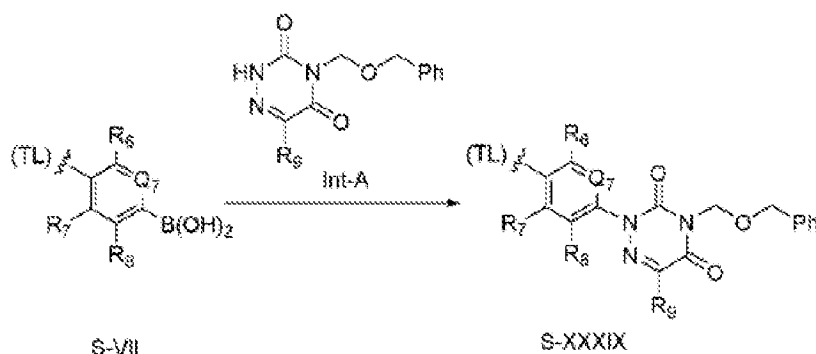


S-XXXVIII

Există mai multe metode pentru a accesa compuși cu formula XXXVIII, și acestea includ, dar nu se limitează la metodele găsite în următoarele referințe sau la care se face referire în acestea: (a) Hajra, S; și colab. Org. Lett. 2018, 20, 4540-4544. (b) Zaytsev, S. și colab. Journal of Organic Chemistry (2018), 83(15), 8695-8709. (c) Wu, C; și colab. Organic Letters (2014), 16(7), 1960-1963. (d) Ye, N; și colab. ACS Infect Dis. 2016, 2(6), 382-392. Încorporarea compușilor cu formula S-XXXVIII pentru a forma produși finali poate avea loc utilizând metode analoge descrise în Schemele 6a și 6b.

Așa cum este descris în Schema 12, un compus cu Formula S-XXXIX este obținut prin cuplarea unui compus cu Formula S-VII cu un compus azauracil cu Formula Int-A. Benziloximetilul acetal poate fi apoi deprotejat utilizând o varietate de metode descrise în literatură.

Schema 12



COMPOZIȚII FARMACEUTICE

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care cuprind, care constau în principal, sau care constau dintr-un compus, așa cum este descris aici, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care cuprind un compus cu Formula I, așa cum este descris aici, și un diluant, excipient sau purtător acceptabil farmaceutic. În unele variante de realizare, aici sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care cuprind, care constau în principal, sau constau dintr-un compus cu Formula I, așa cum este descris aici, și cel puțin un diluant, excipient sau purtător acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care cuprind, care constau în principal, sau constau dintr-un compus cu Formula I', așa cum este descris aici, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Compoziția farmaceutică dezvăluită aici poate cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic, cum ar fi diluanți, agenți de dezintegrare, agenți de îndulcire, agenți de alunecare sau agenți de aromatizare, și poate fi formulată într-o formă de dozare orală cum ar fi tablete, capsule, pulberi, granule, suspensii, emulsii sau siropuri; sau într-o formă de dozare parenterală, cum ar fi lichide pentru uz extern, suspensii pentru uz extern, emulsii pentru uz extern, geluri (unguente sau altele asemenea), agenți de inhalare, agenți de pulverizare, preparate injectabile, etc. Formele de dozare menționate pot fi formulate în diverse forme, de exemplu, o formă de dozare pentru administrare unică sau pentru administrări multiple.

Compoziția farmaceutică dezvăluită aici poate include excipienți, cum ar fi lactoză, amidon de porumb sau altele asemenea, agenți de alunecare, cum ar fi stearat de magneziu, etc., agenți de emulsionare, agenți de suspendare, stabilizatori și agenți izotonici, etc. Dacă se dorește, se poate adăuga un agent de îndulcire și/sau un agent de aromatizare. Exemple de excipienți includ, fără limitare, polietilenglicol (PEG), ulei de ricin hidrogenat (HCO), cremofori, carbohidrați, amidon (de ex., amidon de porumb), săruri anorganice, agenți antimicrobieni, antioxidanți, lianți/materiale de umplutură, surfactanți, lubrifianți (de ex., stearat de calciu sau de magneziu), agenți de alunecare, cum ar fi talc, agenți de dezintegrare, diluanți, tampoane, acizi, baze, acoperiri cu peliculă, combinații ale acestora, și altele asemenea.

Excipienți specifici carbohidrați includ, de exemplu: monozaharide, cum ar fi fructoză, maltoză, galactoză, glucoză, D-manoză, sorboză, și altele asemenea; dizaharide, cum ar fi lactoză, zaharoză, trehaloză, celobioză, și altele asemenea; polizaharide, cum ar fi rafinoză, melezitoză, maltodextrine, dextrani, amidonuri, și altele asemenea; și alditoli, cum ar fi manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranozil sorbitol, mioinozitol, și altele asemenea.

Sarea anorganică sau tampoanele includ, dar nu se limitează la, acid citric, clorură de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de sodiu, azotat de potasiu, fosfat de sodiu monobazic, fosfat de sodiu dibazic, și combinații ale acestora.

Antioxidanți adecvați pentru utilizare în prezenta dezvăluire includ, de exemplu, palmitat de ascorbil, hidroxianisol butilat, hidroxitoluen butilat, acid hipofosforic, monotioglicerol, galat de propil, bisulfid de sodiu, sulfoxilat formaldehidă de sodiu, metabisulfid de sodiu, și combinații ale acestora.

Excipienți exemplificatori suplimentari includ surfactanți, cum ar fi polisorbați, de ex., „Tween 20” și „Tween 80”, și pluronici, cum ar fi F68 și F88 (ambele sunt disponibile de la BASF, Mount Olive, N.J.), esteri de sorbitan, lipide (de ex., fosfolipide, cum ar fi lecitină și alte fosfolipide și alte fosfatidilcoline), acizi grași și esteri grași, steroizi, cum ar fi colesterol și agenți de chelare, cum ar fi EDTA, zinc și alți astfel de cationi adecvați.

În plus, o compoziție dezvăluită aici poate include opțional unu sau mai mulți acizi sau baze. Exemple nelimitative de acizi care pot fi utilizați includ acei acizi selectați din grupul constând din acid

clorhidric, acid acetic, acid fosforic, acid citric, acid malic, acid lactic, acid formic, acid tricloracetic, acid azotic, acid percloric, acid fosforic, acid sulfuric, acid fumaric, și combinații ale acestora. Exemple nelimitative de baze adecvate includ baze selectate din grupul constând din hidroxid de sodiu, acetat de sodiu, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu, acetat de amoniu, acetat de potasiu, fosfat de sodiu, fosfat de potasiu, citrat de sodiu, formiat de sodiu, sulfat de sodiu, sulfat de potasiu, fumarat de potasiu, și combinații ale acestora.

Cantitatea de oricare excipient individual din compoziție va varia în funcție de rolul excipientului, cerințele de dozare a componentelor de agent activ și cerințele particulare ale compoziției. În general, totuși, excipientul va fi prezent în compoziție într-o cantitate de aproximativ 1% până la aproximativ 99% în greutate, de preferință, de la aproximativ 5% până la aproximativ 98% în greutate, mai preferat, de la aproximativ 15 până la aproximativ 95% în greutate de excipient. În general, cantitatea de excipient prezentă într-o compoziție din dezvoltare este selectată dintre următoarele: cel puțin aproximativ 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, sau chiar 95% în greutate.

Compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi administrate în sine la un pacient uman, sau în compoziții farmaceutice în care sunt amestecate cu alte ingrediente active, ca în terapia combinată, sau cu purtători sau excipienți adecvați. Tehnici de formulare și administrare a compușilor din prezenta cerere pot fi găsite în "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., ediția a 18-a, 1990.

Căi adecvate de administrare pot include, de exemplu, administrare orală, transdermică, rectală, transmucozală sau intestinală; livrare parenterală, incluzând injecții intramusculare, subcutanate, intravenoase, intramedulare, precum și administrare prin inhalare, intratecală, intraventriculară directă, intraperitoneală, intranasală sau intraoculară.

Compozițiile farmaceutice dezvoltate aici pot fi fabricate într-un mod care este în sine cunoscut, de exemplu, prin intermediul procedeeleor convenționale de amestecare, dizolvare, granulare, fabricare de drajeuri, levigare, emulsionare, încapsulare, captare sau tabletare. Prin urmare, aceste compoziții farmaceutice pot fi formulate într-o manieră convențională utilizând unu sau mai mulți purtători acceptabili fiziologic cunoscuți care cuprind excipienți și/sau agenți ajutători, care facilitează prelucrarea compușilor activi în preparate care pot fi utilizate farmaceutic. Oricare dintre tehnicile, purtătorii și excipienții bine-cunoscute pot fi utilizate în mod adecvat și așa cum este înțeles în domeniu; de ex., în Remington's Pharmaceutical Sciences, de mai sus.

Compoziții farmaceutice adecvate pentru utilizare în formulările dezvoltate în prezenta includ compoziții în care ingredientele active sunt conținute într-o cantitate eficientă pentru a atinge scopul propus. Mai precis, o cantitate eficientă terapeutic înseamnă o cantitate de compus eficientă pentru a preveni, a atenua sau a ameliora simptomele bolii, sau pentru a prelungi supraviețuirea subiectului care este tratat. În unele variante de realizare, o cantitate eficientă terapeutic înseamnă o cantitate de compus eficientă pentru a atenua sau ameliora simptomele bolii sau pentru a prelungi supraviețuirea subiectului care este tratat.

Deși doza exactă poate fi determinată de la medicament la medicament, în majoritatea cazurilor se pot face unele generalizări în ceea ce privește doza. Regimul de dozare zilnică pentru un pacient uman adult poate fi, de exemplu, o doză orală cuprinsă între 0,001 mg și 1000 mg din fiecare ingredient, de preferință, între 0,01 mg și 500 mg, de exemplu, 1 până la 200 mg de fiecare ingredient activ al compozițiilor farmaceutice dezvoltate aici sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia calculat ca acid sau baza liberă, compoziția fiind administrată de la 1 până la de 4 ori pe zi sau pe săptămână. Ca alternativă, compozițiile dezvoltate aici pot fi administrate continuu, cum ar fi cu eliberare susținută, întârziată sau prelungită, de preferință, la o doză de fiecare ingredient de până la 500 mg pe zi. Astfel, doza zilnică totală prin administrare orală a fiecărui ingredient va fi, de obicei, în intervalul de la 0,1 mg până la 2000 mg.

METODE DE TRATAMENT

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a unei tulburări legate de receptorul de hormo tiroidian la un pacient, metoda cuprinzând, constând în principal, sau constând în etapele de identificare a unui pacient care are nevoie de tratament pentru tulburarea legată de receptorul de hormon tiroidian, și administrarea la pacient sau punerea în contact a pacientului cu un compus, așa cum este descris aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a unei tulburări legate de receptorul de hormon tiroidian la un pacient, metoda cuprinzând etapele de identificare a unui pacient care are nevoie de tratament pentru tulburarea legată de receptorul de hormon tiroidian, și administrarea la pacient sau punerea în contact a pacientului cu un compus cu Formula I, așa cum este descris aici. În unele variante de realizare, metoda de tratare a unei tulburări legate de receptorul de hormon tiroidian la un pacient constă, în principal, sau constă în etapele de identificare a unui pacient care are nevoie de tratament pentru tulburarea legată de

receptorul de hormon tiroidian și administrarea la pacient sau punerea în contact a pacientului cu un compus cu Formula I, așa cum este descris aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a unei tulburări legate de receptorul de hormon tiroidian la un pacient, metoda cuprinzând, constând în principal, sau constând în etapele de identificare a unui pacient care are nevoie de tratament pentru tulburarea legată de receptorul de hormon tiroidian, și administrarea la pacient sau punerea în contact a pacientului cu un compus cu Formula I', așa cum este descris aici.

În unele variante de realizare, un profesionist din domeniul sănătății, cum ar fi un medic, asistent al medicului, asistent medical, sau alții asemenea, identifică o persoană care are nevoie de tratament pentru tulburarea legată de receptorul de hormon tiroidian și/sau un candidat pentru tratament cu un compus dezvoltat aici. Identificarea se poate baza pe rezultatele testelor medicale, pe lipsa de răspuns la alte terapii de primă linie, pe natura particulară a unei tulburări hepatice particulare, sau pe altele asemenea.

În unele variante de realizare, tulburarea legată de receptorul de hormon tiroidian este selectată dintre steatohepatită nealcoolică (NASH), obezitate, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, diabet, steatoză hepatică, ateroscleroză, boli cardiovasculare, hipotiroidism, și cancer tiroidian.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a unei tulburări sau boli la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție descrisă aici, în care tulburarea sau boala este selectată dintre steatohepatită nealcoolică (NASH), obezitate, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, diabet, steatoză hepatică, ateroscleroză, boli cardiovasculare, hipotiroidism, și cancer tiroidian.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a NASH la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a obezității la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a hiperlipidemiei la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a hipercolesterolemiei la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a diabetului la un subiect care are nevoie de acesta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de tratare a steatozei hepatice la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând, constând, în principal, sau constând în administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau compoziție dezvoltată aici.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de modulare selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR- β), care cuprind, care constau în principal, sau care constau în punerea în contact a unui compus, așa cum este descris aici, cu un receptor de hormon tiroidian. În unele variante de realizare, punerea în contact este *in vitro* sau *ex vivo*, în timp ce în alte variante de realizare, punerea în contact este *in vivo*.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de modulare selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR- β), care cuprind punerea în contact a unui compus cu Formula I, așa cum este descris aici, cu un receptor de hormon tiroidian. În unele variante de realizare, punerea în contact este *in vitro* sau *ex vivo*, în timp ce în alte variante de realizare, punerea în contact este *in vivo*. În unele variante de realizare, metoda de modulare selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR- β) constă, în principal, sau constă în punerea în contact a unui compus cu Formula I, așa cum este descris aici, cu un receptor de hormon tiroidian.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de modulare selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR- β) care cuprind, care constau, în principal, sau care constau în punerea în contact a unui compus cu Formula I', așa cum este descris aici, cu un receptor de hormon tiroidian. În unele variante de realizare, punerea în contact este *in vitro* sau *ex vivo*, în timp ce în alte variante de realizare, punerea în contact este *in vivo*.

Într-un alt aspect, aici sunt dezvoltate metode de modulare selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR- β) care cuprind, care constau, în principal, sau care constau în punerea în contact a unei compoziții descrise aici, cu un receptor de hormon tiroidian. În unele variante de realizare, punerea în contact este *in vitro* sau *ex vivo*, în timp ce în alte variante de realizare, punerea în contact este *in vivo*.

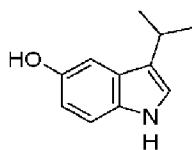
EXAMPLE

Următoarele exemplifică aspecte ale prezentei invenții și nu limitează sfera de întindere a acesteia. Sunt prezentate condiții pentru prepararea câtorva dintre compușii dezvăluiți aici. Proceduri pentru sinteza intermediarilor obișnuiți sunt furnizate o singură dată. Denumirile chimice au fost generate utilizând Marvin 17.28.0 sau Chemdraw 18.1.

Tabelul abrevierilor:

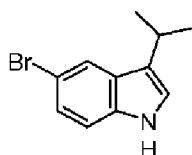
10 Următoarele abrevieri sunt utilizate în prezenta dezvăluire:

Ac	Acetat
ACN	Acetonitril
anhid.	Anhidru
aq.	Apos
Bu	Butil
CAN	Nitrat de amoniu ceric
conc.	Concentrat
DCM	Diclorometan
DIPEA	N,N - Diizopropiletilamină
DMA	N,N-dimetilacetamidă
DMF	N,N-dimetilformamidă
DMSO	Dimetil sulfoxid
DPPA	Difenilfosforil azidă
dppf	1,1' -Bis(difenilfosfino)ferocen
EA = EtOAc	Acetat de etil
ECF	Clorformiat de etil
Et	Etil
EtOH	Etanol
FA	Acid formic
g	Gram (grame)
h	Oră (ore)
Me	Metil
MeOH	metanol
min	Minut (minute)
NIS	N-iodosuccinimidă
PE	Eter de petrol
rt	Temperatura camerei
sat.	Saturat
Selectfluor™	bis(tetrafluoroborat) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan
TBAF	fluorură de tetra- <i>n</i> -butilamoniu
TBSCL	Clorură de <i>t</i> -butildimctilsilil
TFA	Acid trifluoracetic
THF	Tetrahidrofuran

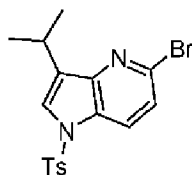
SINTEZA BLOCURILOR DE CONSTRUIRE**1. Sinteza 3-izopropil-1H-indol-5-olului**

La un amestec agitat de (4-metoxifenil)hidrazină (10,00 g, 72,375 mmoli, 1,0 echiv.) în 100 mL de AcOH a fost adăugată prin picurare izovaleraldehidă (6,23 g, 0,072 mmoli, 1 echiv.) la 80°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 120 °C. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 x 100 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3-izopropil-5-metoxi-1H-indol (2,6 g, 19%) sub forma unui solid brun.

La o soluție de 3-izopropil-5-metoxi-1H-indol (9,03 g, 47,713 mmoli, 1,0 echiv.) în DCM (100,00 mL) a fost adăugată prin picurare tribromură de bor (35,88 g, 143,217 mmoli, 3 echiv.) timp de 1 oră la -78°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de încă 3 ore la rt. Reacția a fost stinsă prin adăugare de H₂O la 0 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu EA. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3-izopropil-1H-indol-5-ol (5,86 g, 56%) sub forma unui ulei negru.

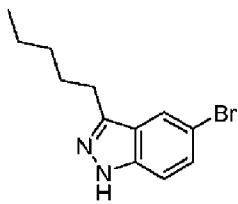
2a. Sinteza 5-brom-3-izopropil-1H-indolului

La o soluție agitată de 4-bromfenil-hidrazină (50,00 g, 267,32 mmoli, 1,00 echiv.) în AcOH (500 mL) a fost adăugată prin picurare izovaleraldehidă (23,03 g, 267,37 mmoli, 1,00 echiv.) la 80°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la 120 °C. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 x 300 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 5-brom-3-izopropil-1H-indol (28 g, 44%) sub forma unui solid brun.

2b. Sinteza 5-brom-3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridinei:

La o soluție agitată de 5-brom-3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridină (2,0 g, 8,36 mmoli, 1 echiv.), DMAP (20,44 mg, 167,29 μmoli, 0,02 echiv.) și DIPEA (2,38 g, 18,40 mmoli, 2,2 echiv.) în DCM (60 mL) a fost adăugat TosCl (1,91 g, 10,04 mmoli, 1,2 echiv.) la 20°C. Apoi amestecul rezultat a fost agitat la 20 °C timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil=5/1, UV) a arătat că materia primă a fost consumată complet. Amestecul a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu DCM (100 mlx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (acetat de etil în eter de petrol = 0-10%) pentru a se obține 5-brom-3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridină (2,6 g, 5,61 mmoli, randament 67,0%) sub forma unui solid alb murdar.

2c. Sinteza 5-brom-3-pentil-1H-indazolului

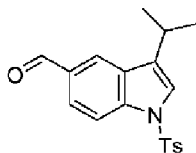


La o soluție de 5-brom-2-fluor-benzaldehidă (25 g, 123,15 mmoli, 1 echiv.) în THF (100 mL) a fost adăugat brom(pentil)magneziu (1 M, 184,73 mL, 1,5 echiv.) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de soluție apoasă saturată de NH₄Cl (50 ml) la 0 °C și apoi a fost diluat cu H₂O (50 ml) și a fost extras cu EA (100 ml * 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent de 0-30% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține 1-(5-brom-2-fluor-fenil)hexan-1-ol (9,5 g, 34,53 mmoli, randament 28 %) sub formă de ulei incolor.

La o soluție de 1-(5-brom-2-fluor-fenil)hexan-1-ol (9,5 g, 34,53 mmoli, 1 echiv.) în DCM (100 mL) au fost adăugate 4A MS (10 g) și PDC (25,98 g, 69,05 mmoli, 2 echiv.) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent de 0-30% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține 1-(5-brom-2-fluor-fenil)hexan-1-onă (8,2 g, 30,02 % mmoli, randament 87 %) sub forma unui solid galben.

La o soluție de 1-(5-brom-2-fluor-fenil)hexan-1-onă (5 g, 18,31 mmoli, 1 echiv.) în NMP (2 mL) a fost adăugat hidrat de hidrazină (2,16 g, 36,61 mmoli, 2,09 mL, puritate 85%, 2 echiv.) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 100°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă cu gheață (50 ml) și a fost extras cu EA (50 ml * 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent de 0-20% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține 5-brom-3-pentil-1*H*-indazol (2 g, 7,49 mmoli, randament 41%) sub forma unui solid alb.

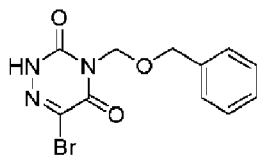
3. Sinteza 3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-carbaldehidei



La o soluție agitată de 5-brom-3-izopropil-1*H*-indol (3,0 g, 12,6 mmoli, 1,00 echiv.) în toluen (50 mL) a fost adăugat în porții Bu₄NHSO₄ (0,43 g, 1,27 mmoli, 0,10 echiv.) la 0°C. A fost adăugat prin picurare TsCl (2,90 g, 15,26 mmoli, 1,2 echiv.) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la rt. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1x200 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 5-brom-3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (4,0 g, 67%) sub forma unui solid galben deschis.

La o soluție agitată de 5-brom-3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol (4 g, 10,2 mmoli, 1,00 echiv.) în THF a fost adăugat prin picurare *n*-BuLi (31,2 ml, 51,0 mmoli, 5,0 echiv., 1,6 M în hexan) la -78 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 40 min la -78 °C în atmosferă de azot. A fost adăugat DMF (3,70 g, 0,051 mmoli, 5,0 echiv.) la -78 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1,5 ore la -78 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă cu apă (50 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1x200 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-carbaldehidă (1,1 g, 31%) sub forma unui ulei galben deschis.

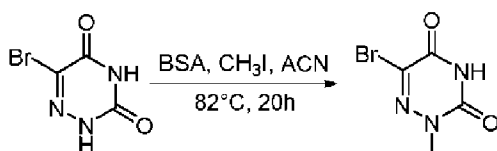
4. Sinteza 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionei



6-brom-2,4-dihidro-1,2,4-triazin-3,5-dionă (10,00 g, 52,091 mmoli, 1,00 echiv.) a fost plasată în anhidridă acetică (50 mL) sub reflux (140°C) timp de 5 ore. După concentrare până la uscare a mediului de reacție, un precipitat este izolat și apoi recristalizat din eter pentru a obține produsul dorit. Produsul dorit a fost izolat sub forma unui solid galben deschis (11,6 g, 95% pur, randament 90%).

NaH (2,19 g, 54,755 mmoli, 1,10 echiv., 60%) a fost plasat în DMF (50 mL) în azot. O soluție de 2-acetil-6-brom-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (11,60 g, 49,571 mmoli, 1,0 echiv.) în DMF (150 mL) a fost turnată prin picurare. Mediul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la rt și apoi a fost adăugat [(clorometoxi)metil]benzen (8,54 g, 54,53 mmoli, 1,1 echiv.) și apoi a fost agitat continuu timp de 18 ore la rt. După concentrare până la uscare, reziduul obținut a fost preluat cu H₂O (200 ml) și a fost extras cu acetat de etil (EA) (3x500 ml). După uscare pe Na₂SO₄, faza organică este evaporată și uleiul limpede obținut a fost purificat și au fost izolate 15 g de cristale. Cristalele au fost plasate în EtOH (400 mL) în prezență de TsOH (100,0 mg, 0,581 mmoli, 0,01 echiv.). Acest amestec a fost încălzit la reflux timp de 4 ore și apoi a fost concentrat până la uscare. Reziduul a fost preluat cu H₂O și apoi a fost extras cu EA. După uscarea și evaporarea fazelor organice, produsul dorit a fost obținut sub forma unui ulei galben (9,5 g, ulei galben, 90% pur, randament 61%).

5a. Sinteza 6-brom-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionei

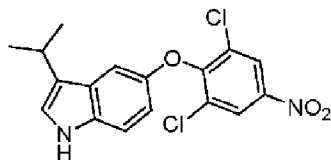


La o soluție agitată de 6-brom-2,4-dihidro-1,2,4-triazin-3,5-dionă (200,0 mg, 1,04 mmoli, 1,0 echiv.) în ACN (5 mL) a fost adăugat prin picurare BSA (529,8 mg, 2,61 mmoli, 2,5 echiv.) la 0°C în atmosferă de argon. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la 82 °C în atmosferă de argon și apoi a fost adăugat prin picurare CH₃I (251,4 mg, 1,77 mmoli, 1,7 echiv.) la 82°C, a fost continuată agitarea timp de 20 ore la 82°C. Amestecul a fost lăsat să se răcească la rt, a fost concentrat la presiune redusă și apoi a fost dizolvat în DCM, a fost spălat cu apă și saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 6-brom-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (870 mg, 69%) sub forma unui solid galben.

5b. Sinteza 6-brom-2-etil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă

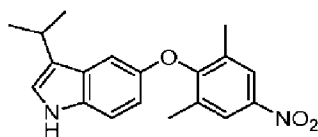
6-brom-2-etil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-brom-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă, utilizând 2,5 echiv. iodetan în loc de 1,7 echiv CH₃I.

6. Sinteza 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1H-indolului



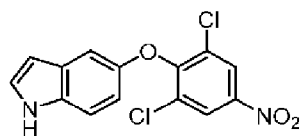
La o soluție agitată de 3-izopropil-1H-indol-5-ol (1,00 g, 5,71 mmoli, 1,00 echiv.) în THF a fost adăugat prin picurare terț-butoxipotasiu (0,64 g, 5,70 mmoli, 1,0 echiv.) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la rt. După terminarea reacției, amestecul rezultat a fost concentrat în vid și a fost dizolvat din nou cu DMF. Al doilea balon de reacție: La o soluție agitată de 1,2,3-triclor-5-nitrobenzen (1,29 g, 5,70 mmoli, 1,0 echiv.) în DMF a fost adăugat primul balon de reacție la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 minute la 0 °C, apoi a fost încălzit la 100 °C și a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost extras cu EA. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură și au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1H-indol (1,3 g, 55%) sub forma unui solid galben.

7. Sinteza 5-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1H-indolului



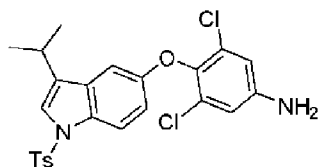
La un amestec agitat de 3-izopropil-1*H*-indol-5-ol (5,10 g, 29,10 mmoli, 1,0 echiv.) în 50 mL de DMSO au fost adăugate în porții K₂CO₃ (4,42 g, 32,0 mmoli, 1,1 echiv.) și 2-fluor-1,3-dimetil-5-nitrobenzen (4,92 g, 29,1 mmoli, 1,0 echiv.) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 100 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3x50 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 5-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1*H*-indol (6 g, 64%) sub forma unui solid galben deschis.

8. Sinteza 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indolului



La o soluție de 5-hidroxiindol (16,0 g, 120,2 mmoli, 1,0 echiv.) în acetonitril (320 mL) a fost adăugat terț-butoxid de potasiu (13,48 g, 120,2 mmoli, 1,0 echiv.) la 0°C. După 20 de minute, amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta acetonitrilul și a fost dizolvat în N,N-dimetilformamidă (320 ml). Apoi a fost adăugat 1,2,3-triclor-5-nitrobenzen (27,21 g, 120,2 mmoli, 1,00 echiv.) la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată la 100 °C peste noapte și apoi a fost stinsă cu apă (300 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 500 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 300 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 28 g (randament 68%) de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol sub formă de solid galben.

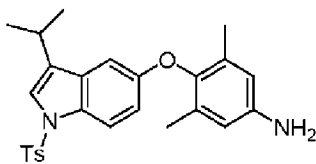
9. Sinteza 5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]anilinei



La o soluție agitată de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1*H*-indol (1,29 g, 3,532 mmoli, 1,0 echiv.) în toluen (50,00 mL) au fost adăugate prin picurare TsCl (0,81 g, 4,239 mmoli, 1,2 echiv.) în toluen (10 mL), KOH (50%) (21,4 mL), Bu₄NHSO₄ (0,12 g, 0,353 mmoli, 0,1 echiv.) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 6 ore la rt. După terminarea reacției, amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (1,40 g, 75%) sub forma unui solid galben.

La o soluție agitată de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (1,40 g, 2,73 mmoli, 1,0 echiv.) și NH₄Cl (1,16 g, 21,62 mmoli, 8,0 echiv.) în EtOH (50 mL) și H₂O (25 mL) a fost adăugată în porții pulbere de Fe (0,75 g, 13,514 mmoli, 5,00 echiv.) la rt în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 50°C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu EA. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Stratul apos a fost extras cu EA, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]anilină (1,11 g, 78%) sub forma unui solid alb.

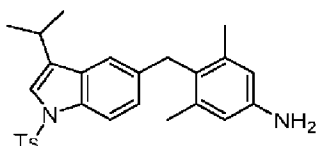
10. Sinteza 4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilanilinei



La un amestec agitat de 5-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1H-indol (5,00 g, 15,414 mmoli, 1,00 echiv.) în 50 mL de toluen au fost adăugate prin picurare TsCl (3,53 g, 0,018 mmoli, 1,2 echiv.), Bu₄NHSO₄ (0,52 g, 0,002 mmoli, 0,1 echiv.), KOH (50 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte la rt și a fost stins cu apă (50 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 200 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel în hexan pentru a se obține 5-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (5,8 g, 79%) sub forma unui solid galben deschis.

La un amestec agitat de 5-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol (5,80 g, 12,120 mmoli, 1,0 echiv.) în MeOH (70 mL) a fost adăugat în porții Pd/C) (1,74 g). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la rt în atmosferă de hidrogen. Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu MeOH (1 x 500 ml). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetil-anilină (3,2 g, 59%) sub forma unui solid galben deschis.

11. Sinteza 4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilanilinei

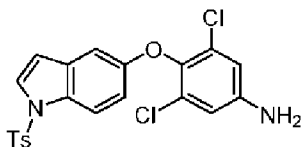


La o soluție agitată de N-(4-brom-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoracetamidă (260,16 mg, 0,879 mmoli, 1,0 echiv.) în THF (5 mL) în azot a fost adăugat MeLi-LiBr (1,7 mL, 1,76 mmoli, 2,0 echiv., 1M în eter) la -78 °C. Apoi a fost adăugat prin picurare t-BuLi (1,6 mL, 2,64 mmoli, 3,00 echiv., 1,6 M în hexan) la -78 °C. Amestecul a fost agitat timp de 20 min la -78 °C. A fost adăugată 3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-carbaldehidă (300 mg, 0,879 mmoli, 1,0 echiv.) la -78°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la rt. Reacția a fost stinsă cu apă (10 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a se obține 2,2,2-trifluor-N-(4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)acetamidă (300 mg, 61%) sub forma unui solid alb.

O soluție de 2,2,2-trifluor-N-(4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)acetamidă (300,0 mg, 0,537 mmoli, 1,00 echiv.) în DCM (5 mL) a fost agitată în azot la 0 °C. Apoi a fost adăugată prin picurare la amestecul de reacție o soluție de Et₃SiH (374,7 mg, 3,22 mmoli, 6,0 echiv.) în DCM (15 mL) și TMSOTf (7,16 mg, 0,032 mmoli, 0,06 echiv.) în DCM (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 de minute la 0°C și 1,5 ore la rt. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de NaHCO₃ (20 ml). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3 x 50 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut care conține 2,2,2-trifluor-N-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)acetamidă a fost izolat sub forma unui solid galben (260 mg, 85% pur, randament 76%).

La o soluție de 2,2,2-trifluor-N-(4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)acetamidă (260,0 mg, 0,479 mmoli, 1,0 echiv.) în MeOH (10 mL) și H₂O (2 mL) agitat în azot la rt a fost adăugat NaOH (76,66 mg, 1,917 mmoli, 4,0 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (20 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3 x 50 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost izolat sub forma unui solid galben conținând 4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilanilină (230 mg, 90% pur, randament 97%).

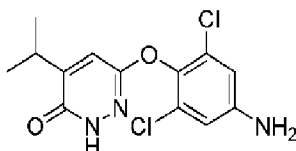
12. Sinteza 3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]anilinei



La o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1H-indol (28,0 g, 86,65 mmoli, 1,0 echiv.) în toluen (720 mL) au fost adăugate sulfat acid de tetrabutilamoniu (2,94 g, 8,665 mmoli, 0,10 echiv.) și hidroxid de potasiu (120,00 g, 2138,8 mmoli, 25,0 echiv.) în apă (120 mL) la 0 °C. A fost adăugat prin picurare clorură de 4-toluen sulfonil (19,82 g, 103,98 mmoli, 1,20 echiv.) în toluen (720 mL) la 0°C. Apoi reacția a fost agitată la rt timp de 3 ore și a fost stinsă cu apă (200 mL). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 500 ml) și straturile organice au fost combinate, concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (34 g, randament 78%) sub formă de solid galben.

La o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzen-sulfonil)-indol (26,00 g, 54,47 mmoli, 1,0 echiv.) în etanol (500 mL) și apă (250 mL) a fost adăugat praf de fier (15,21 g, 272,36 mmoli, 5,0 echiv.) și clorură de amoniu (23,31 g, 435,78 mmoli, 8,0 echiv.). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 50 °C. Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu diclormetan (6 x 100 ml). Filtratul a fost extras cu diclormetan (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost combinate, au fost spălate cu saramură (300 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]anilină (23g, randament 88%) sub forma unui solid galben deschis.

13a. Sinteza 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onei

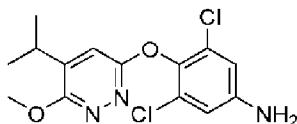


La o soluție de 3,6-diclorpiridazină (50,00 g, 335,64 mmoli, 1,0 echiv.) în H₂O (1,20 L) au fost adăugate în porții AgNO₃ (57,02 g, 335,64 mmoli, 1,0 echiv.), acid izobutiric (29,57 g, 335,64 mmoli, 1,0 echiv.) la rt în atmosferă de aer, și apoi a fost agitată la 50°C în atmosferă de azot. H₂SO₄ (98,76 g, 1006,9 mmoli, 3,0 echiv) a fost adăugat în porții la 50 °C și au fost agitate la 60 °C. Apoi a fost adăugat (NH₄)₂S₂O₈ (229,78 g, 1006,914 mmoli, 3,0 echiv) și au fost agitate timp de 30 min la 70°C în atmosferă de azot. Amestecul a fost neutralizat la pH 9 cu soluție de NaOH. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x1 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2x1 L), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (30 g, 47%) sub forma unui ulei galben deschis.

La o soluție de 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (20,00 g, 104,679 mmoli, 1,0 echiv.) în DMSO (200 mL) au fost adăugate în porții fenol, 4-amino-2,6-diclor- (18,63 g, 104,6 mmoli, 1,0 echiv.), K₂CO₃ (58,16 g, 420,81 mmoli, 4,02 echiv) și CuI (11,96 g, 62,81 mmoli, 0,60 echiv). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 90°C în atmosferă de azot. Amestecul a fost acidificat la pH 8 cu HCl concentrat. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3x300 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropil-piridazin-3-il)oxi]-anilină (17 g, 49%) sub forma unui solid verde.

La o soluție de 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]anilină (17,00 g, 51,111 mmoli, 1,0 echiv.) în HOAc (200 mL) a fost adăugat NaOAc (24,33 g, 178 mmoli, 178 echiv.) în HOAc (200 mL). Amestecul a fost agitat peste noapte la 100°C în atmosferă de azot. La amestec au fost adăugate în porții NaOH (12,27 g, 306,77 mmoli, 6,0 echiv.) și MeOH (200 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 120°C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 200 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă (11 g, 69%) sub forma unui solid alb murdar.

13b. Sinteza 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]anilinei

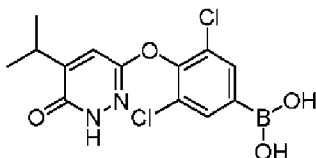


Un amestec de 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (80,0 g, 419 mmoli, 1,00 echiv), 4-amino-2,6-diclorfenol (74,5 g, 419 mmoli, 1,0 echiv), K₂CO₃ (232 g, 1675 mmoli, 4,0 echiv.) și CuI (47,9 g, 251 mmoli, 0,6 echiv.) în DMSO (800 mL) a fost agitat peste noapte la 60°C. După ce s-a răcit la 25 °C, soluția a fost apoi turnată pe apă cu gheață (3 L) și pH-ul amestecului a fost ajustat la 8 cu acid clorhidric (3 N). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x1 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3x1 L), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluând cu un raport de eter de petrol la acetat de etil (PE:EA) de 5:1) pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(6-chlor-5-izopropilpiridazin-3-il)oksi]anilină (35,0 g, randament 24%) sub forma unui solid alb murdar. LCMS (ESI, *m/z*): 332 [M+H]⁺.

Un amestec de 3,5-diclor-4-[(6-chlor-5-izopropilpiridazin-3-il)oksi]-anilină (10,0 g, 30,1 mmoli, 1,00 echiv.) și metoxid de potasiu (21,1 g, 301 mmoli, 10,0 echiv.) în MeOH (50 mL) a fost agitat timp de 48 ore la 65°C. După răcire la 25°C, valoarea pH-ului amestecului a fost ajustată la 6-7 cu acid clorhidric (1 N). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluând cu PE:EA de 5:1) pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oksi]anilină (6,80 g, randament 65%) sub forma unui solid alb.

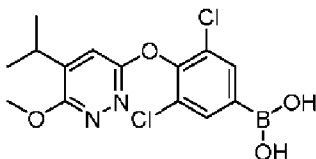
LCMS (ESI, *m/z*): 328 [M+H]⁺.

14a. Sinteza acidului 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oksi]fenilboronic



Un balon cu fund rotund de 1000 ml a fost încărcat cu 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă (14,13 g, 44,98 mmoli, 1,0 echiv.) în MeOH (200 mL). HCl (4,10 mL, 112,439 mmoli, 3 echiv.) a fost adăugat prin picurare la 0°C. A fost adăugată H₂O (100 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 10 minute, apoi a fost adăugat NaNO₂ (3,72 g, 53,971 mmoli, 1,20 echiv) și a fost agitat timp de încă 30 min la 0°C. A fost adăugat tetrahidroxidiboran (40,32 g, 449,749 mmoli, 10,0 echiv). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la 60 °C. Soluția rezultată a fost stinsă cu apă (50 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3 x 400 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Purificarea a avut ca rezultat acid 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oksi]fenilboronic (6,3 g, 37%) sub forma unui solid alb.

14b. Sinteza acidului 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oksi]fenilboronic



La un amestec agitat de 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxi-piridazin-3-il)oksi]anilină (5,80 g, 17,7 mmoli, 1,00 echiv.) și CuBr₂ (7,89 g, 35,3 mmoli, 2,00 echiv.) în ACN (40 mL) a fost adăugat prin picurare nitrit de terț-butil (4,24 mL, 35,4 mmoli, 2,0 echiv) la 0°C. Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la rt și a fost agitat timp de încă 3 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluând cu PE:EA de 10:1) pentru a se obține 6-(4-brom-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-3-metoxipiridazină (3,50 g, randament 48%) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, *m/z*): 391 [M+H]⁺.

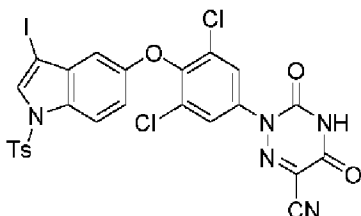
Un amestec de 6-(4-brom-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-3-metoxipiridazină (1,00 g, 2,55 mmoli, 1,00 echiv.), bis(pinacolato)dibor (972 mg, 3,83 mmoli, 1,50 echiv.), Cd (dppf)₂ (187 mg, 0,256 mmoli, 0,10 echiv.) și KOAc (750 mg, 7,64 mmoli, 3,00 echiv.) în 1,4-dioxan (10 mL) a fost agitat timp de 2 ore la 90°C. După răcire la 25 °C, solidele au fost filtrate și turta de filtrare a fost spălată cu EA (3 x 20 ml). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă

(Coloană: silicagel C18; fază mobilă, A: apă (conținând 0,5% TFA) și B: ACN (20% până la 95% peste 20 de minute) pentru a se obține acid 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxy]fenilboronic (610 mg, randament 64%) sub forma unui solid brun.

LCMS (ESI, m/z): 359 $[M+H]^+$.

5

15. Sinteza 2-(3,5-diclor-4-[[3-iodo-1-(4-metilbenzensulfonil)-indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitrilului

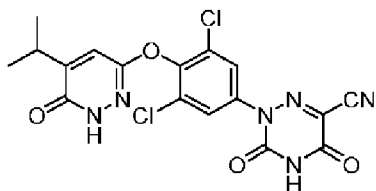


La o soluție de 3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]anilină (15,00 g, 33,532 mmoli, 1,0 echiv.) în apă (700 mL), acid clorhidric concentrat (336 mL) și acid acetic (942 mL) a fost adăugat prin picurare nitrit de sodiu (4,86 g, 70,418 mmoli, 2,1 echiv.) în apă (50 mL) la 0°C. După adăugare, reacția a fost agitată la 0 °C timp de 45 min. Apoi amestecul de reacție a fost turnat rapid într-o soluție de N-(2-cianoacetil)carbammat de etil (7,85 g, 50,30 mmoli, 1,5 echiv.) în apă (600 mL) și piridină (336 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 30 min și a fost filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu apă (100 ml) și eter de petrol (200 ml), a fost uscată la presiune redusă pentru a furniza (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbammat de etil (18,4 g, randament 80%) sub formă de solid roșu.

La o soluție de (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (18,40 g, 29,95 mmoli, 1,0 echiv.) în N,N-dimetilacetamidă (300 mL) a fost adăugat acetat de potasiu (11,76 g, 119,782 mmoli, 4,0 echiv.). Reacția a fost agitată la 120 °C timp de 2 ore și a fost stinsă cu apă (100 mL). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (14 g, randament 80%) sub formă de solid brun.

La o soluție agitată de 2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (7,0 g, 12,32 mmoli, 1,0 echiv.) și acid p-toluensulfonic (0,210 g, 1,232 mmoli, 0,1 echiv.) în diclormetan (300 mL) a fost adăugată N-iodosuccinimidă (4,16 g, 18,47 mmoli, 1,5 echiv.) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 6 ore la 0°C și a fost stins cu apă (200 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 200 ml) și straturile organice combinate au fost combinate, au fost spălate cu soluție saturată de tiosulfat de sodiu (2 x 500 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 2-(3,5-diclor-4-[[3-iodo-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (5,30 g, randament 43%) sub forma unui solid brun.

16. Sinteza 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitrilului

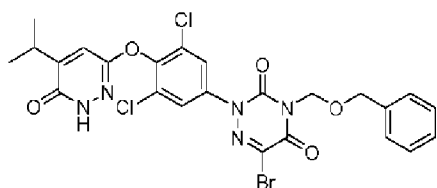


La o soluție de 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă (500 mg, 1,591 mmoli, 1,0 echiv.) în HOAc (43,8 mL, 764,03 mmoli) și HCl (15,3 mL, 503,55 mmoli) au fost adăugate prin picurare NaNO₂ (230,59 mg, 3,34 mmoli, 2,1 echiv.) în H₂O (33,4 ml) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 de minute la 0°C în atmosferă de azot. Soluția de mai sus a fost turnată rapid în al doilea balon de reacție în care a fost plasat N-(2-cianoacetil)carbammat de etil (372,75 mg, 2,387 mmoli, 1,5 echiv.) și H₂O (40,9 ml) în piridină (20 ml) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost timp de 30 de minute la 0 °C. Solidele precipitate au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu PE și H₂O (3 x 300 ml) pentru a se obține N-[(Z)-ciano(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]hidrazin-1-iliden)-

carbonil]-carbamat de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)acetil)-carbamat de etil (denumire generată de Chemdraw) (640 mg, 84%) sub forma unui solid portocaliu

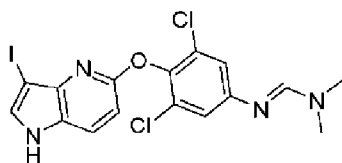
La o soluție de N-[(Z)-ciano(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]hidrazin-1-iliden)carbonil]carbamate de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (640,00 mg, 1,330 mmoli, 1,0 echiv.) în DMA (13, 36 mL) a fost adăugat în porții KOAc (261,01 mg, 2,660 mmoli, 2,00 echiv.) la rt. Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la 120 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă cu apă. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (4 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Acest lucru a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (590 mg, 102%) sub forma unui solid portocaliu închis.

17. Sinteza 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionei



La o soluție de acid 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenilboronic (5,00 g, 11,663 mmoli, 1,0 echiv.) în DCM (200 ml) agitată la rt au fost adăugate 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (4,37 g, 13,995 mmoli, 1,2 echiv.), Cu(OAc)₂ (4,24 g, 23,326 mmoli, 2 echiv.) și piridină (1,85 g, 23,326 mmoli, 2 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 zile la rt în oxigen și apoi a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Purificarea a avut ca rezultat 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (2,2 g, randament 28%) sub forma unui solid alb murdar.

18. Sinteza (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-iod-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidei



Un flacon de 8 ml a fost încărcat cu 6-clor-2-metil-3-nitropiridină (20,00 g, 115,895 mmoli, 1,0 echiv.), fenol, 4-amino-2,6-diclor- (24,76 g, 139,07 mmoli, 1,2 echiv.), K₂CO₃ (48,05 g, 347,69 mmoli, 3,0 echiv.) și DMF (200 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (400 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 500 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 400 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel și a eluat cu EA:PE (0% ~ 40% timp de 30 min) pentru a furniza produsul dorit 3,5-diclor-4-[(6-metil-5-nitropiridin-2-il)oxi]anilină (36,4 g, 91%) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, *m/z*): 314 [M+H]⁺.

La o soluție de 3,5-diclor-4-[(6-metil-5-nitropiridin-2-il)oxi]-anilină (36,40 g, 115,88 mmoli, 1,0 echiv.) și (dimetoximetil)dimetilamină (33,14 g, 278,1 mmoli, 2,4 echiv.) în dimetilformamidă (400 mL) a fost adăugat TEA (11,73 g, 115,9 mmoli, 1,0 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 ore la 100 °C. Amestecul a fost răcit la 60°C și a fost concentrat la presiune redusă pentru a îndepărta jumătate din DMF. Soluția rezultată a fost trecută la etapa următoare fără tratament suplimentar.

La o soluție de (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(6-(E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilformimidamidă (49,17 g, 115,89 mmoli, 1,0 echiv.) în DMF (200 mL) și MeOH (400 mL) au fost adăugate Pd/C (10,0 g, 93,967 mmoli, 0,81 echiv.) și NaOAc (9,51 g, 115,89 mmoli, 1,0 echiv.) în hidrogen. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la rt. Amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celite și a fost spălat cu MeOH (50 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține

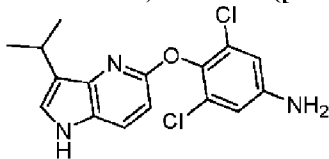
produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel și a eluat cu EA:PE (0% ~ 70% în 30 de minute) pentru a furniza produsul dorit (E)-N'-[3,5-diclor-4-[1H-pirol[3,2-b]piridin-5-iloxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (21,5 g, 45%) sub forma unui solid brun.

LCMS (ESI, m/z): 349 [M+H]⁺.

O soluție de (E)-N'-[3,5-diclor-4-[1H-pirol[3,2-b]piridin-5-iloxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (5,00 g, 14,32 mmoli, 1,0 echiv.) și I₂ (4,00 g, 15,75 mmoli, 1,1 echiv.) în dimetilformamidă (50 mL) a fost adăugat KOH (3,21 g, 57,27 mmoli, 4,0 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la rt și a fost stins cu apă (80 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 80 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost triturat cu PE:EA de 5:1 pentru a furniza produsul dorit (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-iodo-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (5,9 g, 78%) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

19. Sinteza 3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]anilinei



La o soluție de (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-iodo-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (3,0 g, 6,31 mmoli, 1,0 echiv.), K₃PO₄ (2,01 g, 9,471 mmoli, 1,5 echiv.) și diclorură de 1,1'-Bis (di-*t*-butilfosfino)ferocen paladiu (0,410 g, 0,631 mmoli, 0,10 echiv.) în dioxan (75 mL) și H₂O (15 mL) a fost adăugat 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (4,24 g, 25,26 mmoli, 4,0 echiv.) în azot. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60 °C și a fost stins cu apă (100 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 150 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost purificat pe coloană și a eluat cu EA:PE (0% ~ 50% peste 30 de minute) pentru a furniza produsul dorit (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (430 mg, 14%) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, m/z): 389 [M+H]⁺.

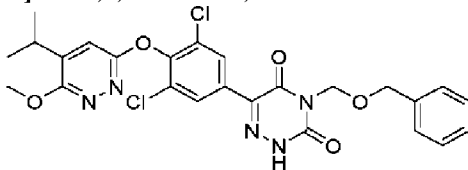
La o soluție de (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (400,0 mg, 1,028 mmoli, 1,0 echiv.) în MeOH (25 mL) a fost adăugat Pd/C (250,0 mg, 2,349 mmoli, 2,3 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la rt în atmosferă de hidrogen. Amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celite și a fost spălat cu MeOH (20 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)-oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (380 mg, produs brut) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

La o soluție de (E)-N'-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamidă (380,0 mg, 0,97 mmoli, 1,0 echiv.) în alcool etilic (25 mL) a fost adăugată etilendiamină (262,6 mg, 4,37 mmoli, 4,5 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut 3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi]anilină (350 mg, produs brut) sub forma unui semisolid galben.

LCMS (ESI, m/z): 336 [M+H]⁺.

20. Sinteza 4-[(benziloxi)metil]-6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]fenil]-2H 1,2,4-triazin-3,5-dionei

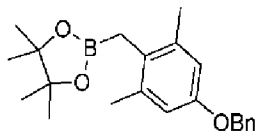


Un amestec de acid 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]fenilboronic (400 mg, 1,12 mmoli, 1,0 echiv.), 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2H 1,2,4-triazin-3,5-dionă (398 mg, 1,28 mmoli, 1,15 echiv.), PdAmphos(Cl)₂ (79,3 mg, 0,112 mmoli, 0,1 echiv.) și K₃PO₄ (713 mg, 3,36 mmoli, 3,0 echiv.) în 1,4-dioxan (8 mL)/apă (0,8 mL) a fost agitat timp de 2 ore la 90°C. După răcire la 25 °C, solidele au fost

filtrate și turta de filtrare a fost spălată cu EA (3x15 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluând cu PE:EA de 1:1) pentru a se obține 4-[(benzil-oxi)metil]-6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]-fenil]-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (190 mg, randament 30%) sub forma unui solid galben deschis.

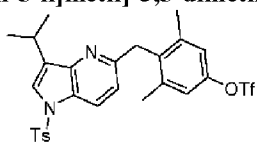
LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

21. Proceduri pentru sinteza 2-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanului:



La o soluție de 5-benziloxi-2-brom-1,3-dimetil-benzen (1 g, 3,43 mmoli) și 4,4,5,5-tetrametil-2-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)met-il]-1,3,2-dioxaborolan (1,84 g, 6,87 mmoli) în dioxan (10 mL) a fost adăugat 8 N KOH apos (858,57 μ L, 6,86 mmoli), urmată de adăugare de Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ (87,75 mg, 171,71 μ moli) la rt (~15 °C) sub protecție cu N₂. Apoi amestecul a fost agitat la 30°C timp de 18 ore. TLC (PE:EA de 10:1, colorat cu I₂) a arătat că bromura a fost consumată complet și s-au format două noi pete. Amestecul a fost diluat cu apă (40 ml), a fost extras cu acetat de etil (50x2 ml). Fazele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent de 0~2% acetat de etil/eter de petrol) pentru a se obține 2-(4-(benziloxi)-2,6-dimetilbenzil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (870 mg, randament 72%) sub forma unui solid alb.

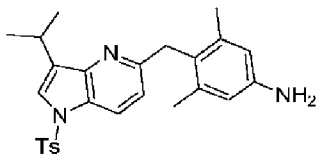
22. Sinteza trifluormetansulfonatului de [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]



La o soluție de 5-brom-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (1,0 g, 2,54 mmoli, 1 echiv.) și 2-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,79 g, 5,09 mmoli, 2 echiv.) în dioxan (30 mL) și H₂O (6 ml) au fost adăugate diclorpaladiu; tris-*o*-tolilfosfan (299,79 mg, 381,39 μ moli, 0,15 echiv.) și K₃PO₄ (1,62 g, 7,63 mmoli, 3 echiv.) la 20 °C sub protecție cu N₂. Apoi, amestecul rezultat a fost agitat la 100 °C timp de 15 ore în atmosferă de N₂. Amestecul combinat (combinat cu un lot de 300 mg) a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (100 mlx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (acetat de etil în eter de petrol = 0-10%) pentru a se obține 5-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (1,36 g, 2,44 mmoli, randament 74%, puritate 96,5%) sub forma unui solid galben.

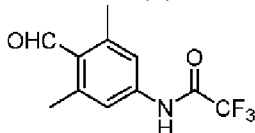
La o soluție de 5-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (1,36 g, 2,52 mmoli, 1 echiv.) în MeOH (20 mL) și THF (10 mL) a fost adăugat Pd-C (10%, 1,07 g) în N₂. Suspensia a fost degazată în vid și a fost purjată cu H₂ de mai multe ori. Amestecul a fost agitat în H₂ (50 psi) la 35°C timp de 18 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat, a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0~100% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține 4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenol (1 g, 2,23 mmoli, randament 88%) sub forma unui solid alb.

La o soluție de 4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenol (1 g, 2,23 mmoli, 1 echiv.) și piridină (440,84 mg, 5,57 mmoli, 2,5 echiv) în DCM (25 mL), la 0 °C a fost adăugat lent prin picurare Tf₂O (754,76 mg, 2,68 mmoli, 441,38 μ L, 1,2 echiv.). După adăugare, amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost împărțit între H₂O (30 mL) și DCM (30 mL). Faza organică a fost separată, a fost spălată cu saramură (10 mL * 3), a fost uscată pe MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține trifluormetansulfonat de [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil] (1,25 g, 2,15 mmoli, randament 97%) sub forma unei gume incolore.

23. Sinteza 4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-anilinei:

La o soluție de trifluormetansulfonat de [4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil] (300 mg, 516,67 μ mol, 1 echiv.) și carbamat de terț-butil, (121,05 mg, 1,03 mmol, 0,1 echiv.) în dioxan (8 ml) A fost adăugat $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47,31 mg, 51,67 μ mol, 0,1 echiv.), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfan (59,79 mg, 103,33 μ mol, 0,2 echiv.) și Cs_2CO_3 (505,03 mg, 1,55 mmol, 3 echiv.) la 20 °C sub protecție cu N_2 . Apoi, amestecul rezultat a fost agitat la 100 °C timp de 15 ore în N_2 . LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost diluat cu H_2O (50 ml) și a fost extras cu EA (50x3 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (acetat de etil în eter de petrol = 0-10%) pentru a se obține N-[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]carbamate de terț-butil, (200 mg, 350,19 μ mol, randament 68%, puritate 95,9%) sub forma unui solid galben deschis.

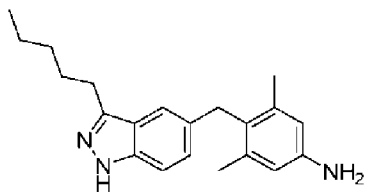
La o soluție de N-[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)-pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]carbamate de terț-butil (170 mg, 310,39 μ mol, 1 echiv.) în MeOH (3 mL) a fost adăugat 4M HCl gazos în MeOH (8 mL) la 20 °C. Apoi, amestecul rezultat a fost agitat la 20 °C timp de 12 ore. MeOH a fost îndepărtat la presiune redusă și reziduu a fost împărțit între EA (50 ml) și H_2O (50 ml). Faza EA a fost spălată din nou cu H_2O (50 ml). Straturile apoase combinate au fost ajustate la pH 7-8 cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , apoi au fost extrase cu EA (50 mLx2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține 4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)-pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-anilină (120 mg, 261,40 μ mol, randament 84%, puritate 97,5%) sub forma unui solid galben deschis.

24. Sinteza 2,2,2-trifluor-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)acetamidei

Anhidridă trifluoracetică (2 echiv., 5,63 mL) a fost adăugată la o soluție de 4-iodo-3,5-dimetilanilină (1 echiv., 5 g, 20,24 mmol) în DCM anhidru (150 mL) în N_2 la 0 °C. Apoi, amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 2,5 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată apă (200 mL), straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu DCM (2x150 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (DCM) pentru a se obține 2,2,2-trifluor-N-(4-iodo-3,5-dimetilfenil)acetamidă (6,35 g, 91%) sub forma unui solid alb.

THF anhidru (35 mL) a fost adăugat la un amestec de 2,2,2-trifluor-N-(4-iodo-3,5-dimetilfenil)acetamidă (1 echiv., 2,40 g, 7 mmol) și NaH 60% (1,5 echiv., 420 mg) în N_2 la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 1,5 ore, apoi a fost răcit la -78 °C și a fost adăugat prin picurare t-BuLi (2,4 echiv., 9,88 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 40 min. Apoi, a fost adăugat DMF anhidru (5 echiv., 2,71 mL) și reacția a fost agitată suplimentar la -78 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost hidrolizat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (5 ml), a fost turnat în DCM (250 ml) și a fost spălat de 4 ori cu saramură. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost recristalizat din EtOH fierbinte pentru a se obține 2,2,2-trifluor-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)acetamidă (317 mg, 19%) sub forma unui solid galben. Supernatantul a fost recristalizat din toluen fierbinte pentru a se obține mai multă 2,2,2-trifluor-N (4-formil-3,5-dimetilfenil)acetamidă (909 mg, 53%) sub forma unui solid galben deschis.

25. Sinteza 3,5-dimetil-4-((3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)anilinei

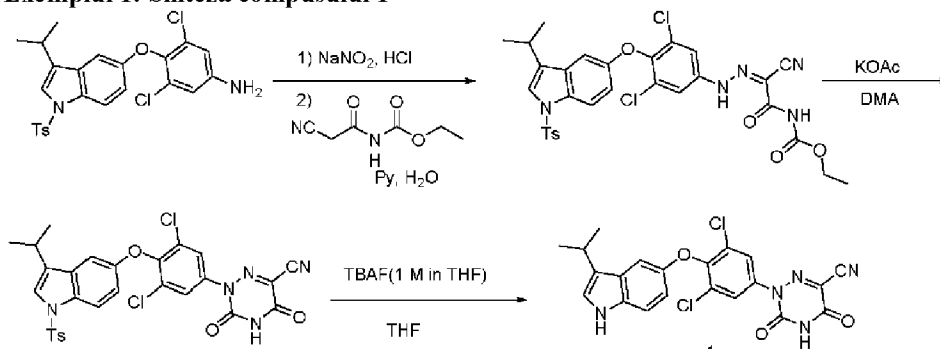


5

10

25

30



35

hidrazin-1-iliden]carbonil]carbamat de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-

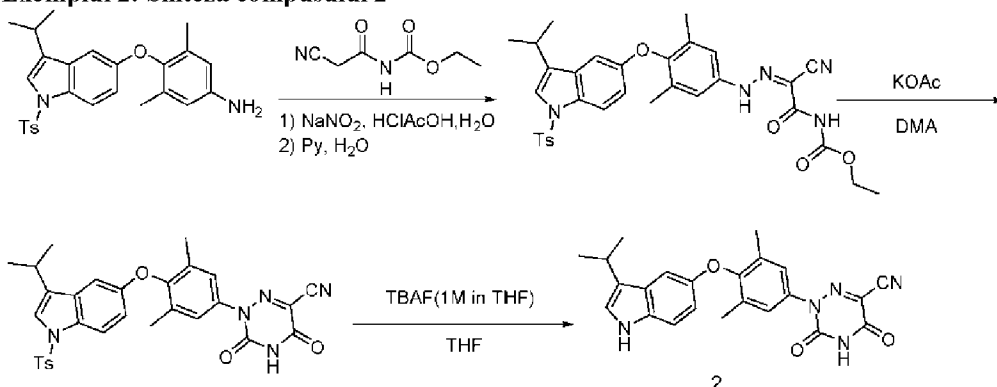
diclor-4-((3-izopropil-1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamat de etil, sub forma unui solid roșu.

La o soluție agitată de N-[(Z)-ciano[2-(3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]-oxi]fenil)hidrazin-1-iliden]-carbonil]carbamat de etil, care poate fi denumită, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamat de etil (1,16 g, 1,773 mmoli, 1,00 echiv.) în DMA (20,00 mL) a fost adăugat în porții KOAc (0,35 g, 3,546 mmoli, 2 echiv.) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 120 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (10 mL) la rt. Solidele precipitate au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu apă (3x10 mL). Solidul a fost uscat peste noapte la rt pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]-fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (521,5 mg, 45%) sub forma unui solid roșu.

La o soluție agitată de 2-(3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (521,20 mg, 0,854 mmoli, 1,00 echiv.) în THF (20,00 mL) a fost adăugat în porții TBAF (20 mL) la rt în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 20 ore la 65 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă cu H₂O. Amestecul rezultat a fost extras cu EA, a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (DCM:MeOH 16:1) pentru a se obține produsul brut (200 mg). Produsul brut (200 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-indol-5-il)oxi)-fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (11,5 mg, 3%, compus 1) sub forma unui solid galben.

¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,67 - 10,60 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 2,94 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 2: Sinteza compusului 2



Un balon cu 3 gâturi cu fund rotund de 100 mL, menținut într-o atmosferă inertă de azot, a fost încărcat cu 4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetil-anilină (450,00 mg, 1,003 mmoli, 1,00 echiv.) în HCl concentrat (9,60 mL), AcOH (27,40 mL) și H₂O (20,9 mL). La o soluție agitată a fost adăugat NaNO₂ (145,35 mg, 2,107 mmoli, 2,1 echiv.) în H₂O (1,8 mL) și prin picurare timp de 45 de minute la 0 °C. În al doilea balon de reacție au fost plasate N-(2-cianoacetil)carbamoyl)ethylethylcarbamate (213,85 mg, 1,505 mmoli, 1,50 echiv.) în H₂O (25,6 mL) și piridină (9,80 mL) timp de 10 minute la 0 °C. Soluția de mai sus a fost turnată rapid în al doilea balon de reacție timp de 30 de minute la 0 °C. Solidele precipitate au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu apă și PE. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Acest lucru a avut ca rezultat N-[(Z)-ciano[2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)hidrazin-1-iliden]-carbonil]carbamoyl)ethylethylcarbamate de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(4-((3-izopropil-1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)-3,5-dimetilfenil)hidraziniliden)acetil)carbamoyl)ethylethylcarbamate de etil, sub forma unui solid roșu.

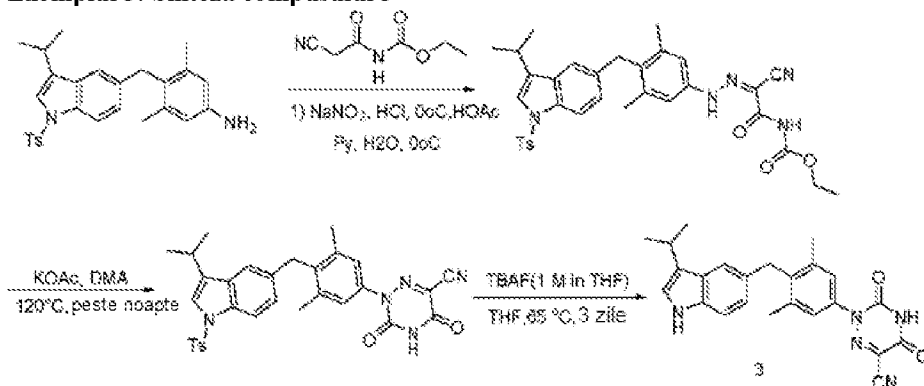
La o soluție agitată de N-[(Z)-ciano[2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)hidrazin-1-iliden]-carbonil]carbamoyl)ethylethylcarbamate de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(4-((3-izopropil-1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)-3,5-dimetilfenil)hidraziniliden)acetil)carbamoyl)ethylethylcarbamate de etil (denumire generată de Chemdraw) (560,0 mg, 0,910 mmoli, 1,00 echiv.) în DMA (10,00 mL) a fost adăugat în porții KOAc (178,52 mg, 1,819 mmoli, 2,0 echiv.) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 120 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (10 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-

metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (350 mg, 56%) sub forma unui solid roșu.

La o soluție agitată de 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (330,00 mg, 1,0 echiv.) în THF a fost adăugat TBAF (1M în THF) (8,00 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 48 de ore la 65 °C. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Purificarea a condus la obținerea de 2-[4-[(3-izopropil-1*H*-indol-5-il)oxi]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (132,3 mg, 54%) sub forma unui solid galben.

¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,66 (s, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 2,94 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 3: Sinteza compusului 3

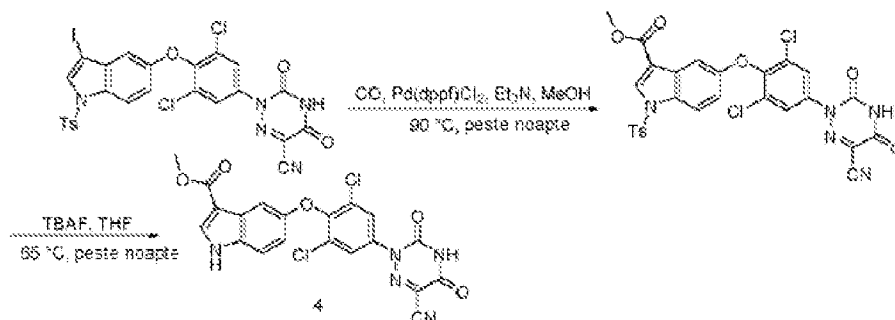


În primul balon de reacție, la o soluție de 4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)hidrazin-1-iliden]-carbonil]carbamate de etil, care poate fi denumit, de asemenea, (Z)-(2-ciano-2-(2-(4-((3-izopropil-1-tosil-1*H*-indol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (350,00 mg, 0,570 mmoli, 1,0 echiv.) în DMA (8,0 mL) agitată la rt, a fost adăugat KOAc (111,94 mg, 1,120 mmoli, 1,141 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 120 °C timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (10 ml) la rt. Solidele de precipitare au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu apă (3x10 ml). Solidele au fost uscate în vid timp de 2 ore la 60°C pentru a se obține 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonazină. Produsul dorit a fost izolat sub forma unui solid portocaliu închis, 250 mg, 80% pur, randament 62%.

La o soluție de 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (200,00 mg, 0,352 mmoli, 1,0 echiv.) în THF (5,00 mL) agitat în azot la 0°C a fost adăugat TBAF (10,57 mL, 10,570 mmoli, 30,00 echiv., 1 M în THF). Amestecul de reacție a fost agitat la 65°C timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Proba a fost purificată pentru a se obține 2-(4-((3-izopropil-1*H*-indol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (compus 3, 29,7 mg, 99% pur, randament 20%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,00 (br, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,71 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,24 - 1,25 (m, 6H).

Exemplul 4: Sinteza compusului 4

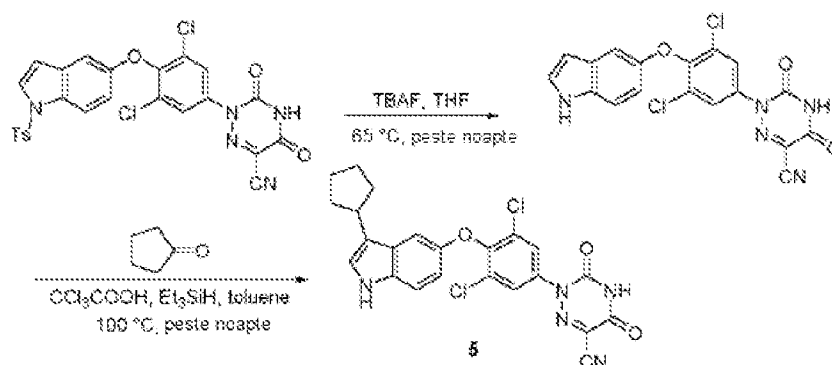


O autoclavă de 50 ml a fost încărcată cu 2-(3,5-diclor-4-[[3-iodo-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carbo-nitril (1,00 g, 1,44 mmoli, 1,00 echiv), diclor[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferocen]-paladiu(II) (0,11 g, 0,144 mmoli, 0,10 echiv.), trietilamină (0,44 g, 4,32 mmoli, 3,00 echiv.), metanol (10 mL). Conținutul autoclavei a fost plasat într-o atmosferă de monoxid de carbon (30 atm). Reacția a fost agitată peste noapte la 90°C. Catalizatorii au fost filtrați. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 500 mg (randament 67%) de 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-1-(4-metilbenzen-sulfonil)-indol-3-carboxilat de metil, sub forma unui solid brun.

Un flacon de 40 ml a fost încărcat cu 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-3-carboxilat de metil (400 mg, 0,639 mmoli, 1,00 echiv.), tetrahidrofuran (5 mL), fluorură de tetrabutilamoniu (6,39 mL, în 1M tetrahidrofuran, 6,39 mmoli, 10,0 echiv.). Reacția a fost agitată peste noapte la 65°C și a fost stinsă cu apă (10 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3x20 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x10 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 30,4 mg (randament 15%) de 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-1H-indol-3-carboxilat de metil sub forma unui solid galben.

¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

Exemplul 5: Sinteza compusului 5

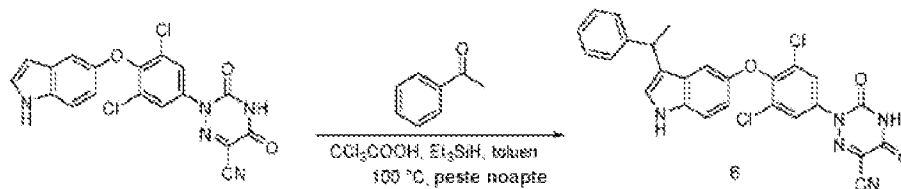


Un balon cu fund rotund de 250 ml a fost încărcat cu 2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carbo-nitril (1,00 g, 1,759 mmoli, 1,00 echiv.), tetrahidrofuran (20 mL), fluorură de tetrabutilamoniu (52,78 mL, 1 M în tetrahidrofuran, 52,78 mmoli, 30,00 echiv.). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 65 °C și apoi a fost stinsă cu apă (150 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3x200 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3x200 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 500 mg (randament 69%) de 2-[3,5-diclor-4-(1H-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben.

La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-(1H-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (300 mg, 0,724 mmoli, 1,00 echiv.), acid tricloracetic (355 mg, 2,17 mmoli, 3,00 echiv.) și trietilsilan (337 mg, 2,90 mmoli, 4,0 echiv.) în toluen (10 mL) agitate în azot la 100 °C a fost adăugată ciclopentanonă (366 mg, 4,35 mmoli, 6,00 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 100°C și a fost concentrat la presiune redusă. Purificare a avut ca rezultat 20,2 mg (randament 6%) de 2-[3,5-diclor-4-[(3-ciclopentil-1H-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,77 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,64 - 6,68 (m, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 1,99 - 2,03 (m, 2H), 1,60 - 1,78 (m, 6H).

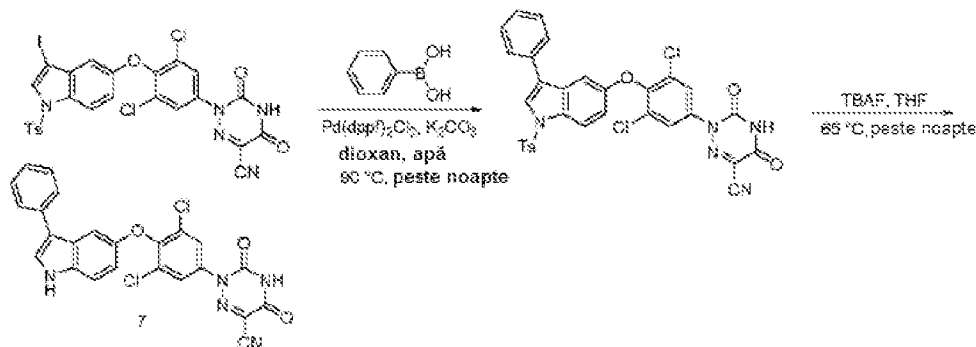
5

Exemplul 6: Sinteza compusului 6

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H* 1,2,4-triazin-6-carbonitril (300 mg, 0,724 mmoli, 1,00 echiv.), acid tricloracetic (355 mg, 2,17 mmoli, 3,00 echiv.), toluen (10,00 mL), trietilsilan (504,10 mg, 4,35 mmoli, 6,00 echiv) în azot. A fost adăugată acetofenonă (261 mg, 2,17 mmoli, 3,00 echiv.) la 100°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 100°C și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în apă (20 ml) și a fost extras cu diclormetan (3x50 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x10 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Purificarea a avut ca rezultat 63,2 mg (randament 17%) de 2-(3,5-diclor-4-[[3-(1-feniletil)-1*H*-indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H* 1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,88 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 4H), 7,06 - 7,11 (m, 1H), 6,63 - 6,67 (m, 1H), 6,38 - 6,39 (m, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 1H), 1,56 - 1,59 (m, 3H).

20

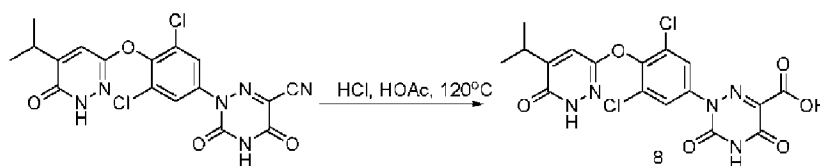
Exemplul 7: Sinteza compusului 7

La o soluție agitată de 2-(3,5-diclor-4-[[3-iodo-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H* 1,2,4-triazin-6-carbonitril (400 mg, 0,576 mmoli, 1,00 echiv) și acid fenil boronic (91,3 mg, 0,749 mmoli, 1,30 echiv.) în dioxan (4 mL) și apă (0,8 mL) a fost adăugat dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferocen]paladiu(II) (42,2 mg, 0,0580 mmoli, 0,10 echiv.) și carbonat de potasiu (238,88 mg, 1,728 mmoli, 3,00 echiv) la rt în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 170 mg (randament 42%) de 2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metil-benzen-sulfonil)-3-fenilindol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid brun deschis.

La o soluție agitată de 2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfon-il)-3-fenilindol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H* 1,2,4-triazin-6-carbonitril (160 mg, 0,248 mmoli, 1,00 echiv) în tetrahidrofuran (4 mL) a fost adăugată fluorură de *t*-butilamoniu (4,96 mL, 1 M în tetrahidrofuran, 4,96 mmoli, 20,00 echiv) la rt în atmosferă de azot. Apoi amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 65 °C și a fost stins cu apă (10 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3x10 mL) și straturile organice combinate au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3x20 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate la presiune redusă. Purificarea a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(3-fenil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (compus 7, 39 mg, 32%) sub forma unui solid portocaliu deschis.

¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,78 (s, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 6,81 - 6,84 (m, 1H).

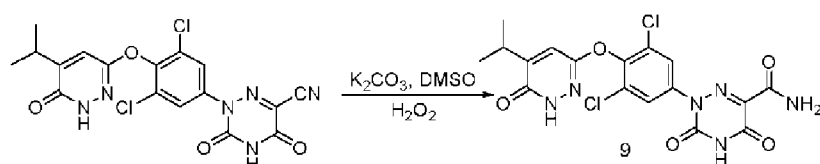
Exemplul 8: Sinteza compusului 8



La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carbonitril (200,00 mg, 0,460 mmoli, 1,00 echiv.) în HOAc (4,43 mL, 0,074 mmoli, 0,16 echiv.) a fost adăugat în porții HCl (2,00 mL, 0,055 mmoli, 0,12 echiv) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 120°C în atmosferă de azot. Produsul brut (160 mg) a fost purificat pentru a se obține acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (78,3 mg, 38%) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 13,82 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 3,05 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

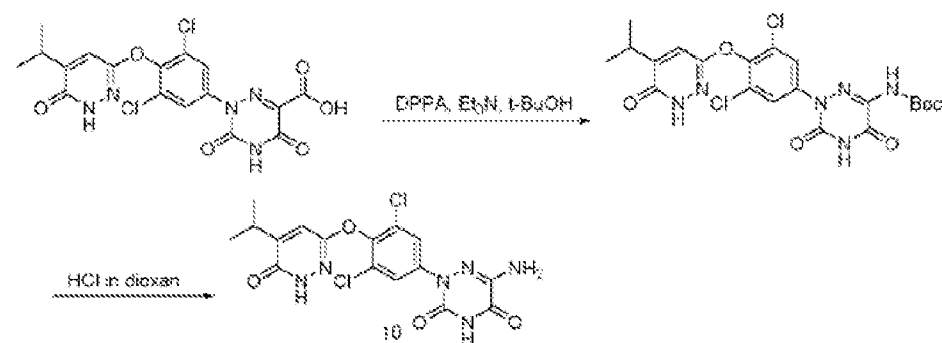
Exemplul 9: Sinteza compusului 9



La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carbonitril (200,00 mg, 0,460 mmoli, 1,00 echiv.) în DMSO (5 mL) a fost adăugat în porții K₂CO₃ (190,53 mg, 1,379 mmoli, 3,00 echiv) și H₂O₂ (2 ml, 30% în apă) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 ore la rt. Reacția a fost stinsă cu soluție saturată de Na₂S₂O₃ la rt și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu detentă inversă în următoarele condiții (coloană, C18; fază mobilă, ACN în apă, gradient 10% până la 80% în 30 de minute) pentru a furniza produsul brut (150 mg), care a fost apoi purificat prin HPLC preparativă (Coloană: coloană XBridge Prep OBD C18, Faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃), Faza mobilă B: ACN; Debit: 60 ml/min; Gradient: 20% B până la 33% B în 9 min;) pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxamidă (112,1 mg, 54%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,76(s, 1H), 12,20 (s, 1H), 8,14(br, 1H), 7,85-7,90(m, 3H), 7,44 (s, 1H), 3,05 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8Hz, 6H).

Exemplul 10: Sinteza compusului 10



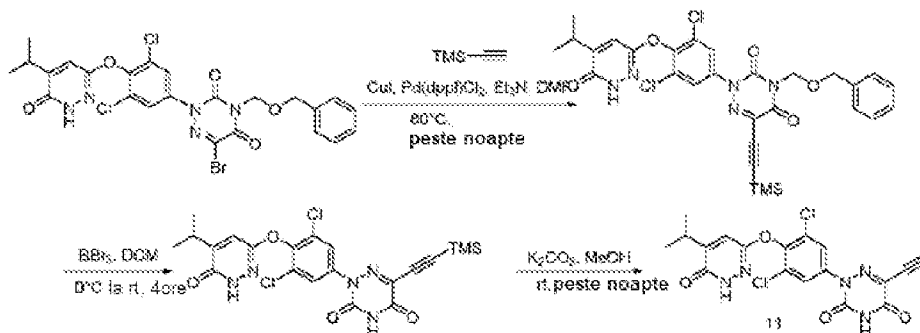
La o soluție de acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H 1,2,4-triazin-6-carboxilic (200,00 mg, 0,440 mmoli, 1,00 echiv.) în t-BuOH (20,00 mL, 210,465 mmoli) au fost adăugate în porții DPPA (375,64 mg, 1,365 mmoli, 3,10 echiv) și Et₃N (138,12 mg, 1,365 mmoli, 3,10 echiv.) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 24 ore la 85 °C în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (100 mL) și apoi a fost spălat cu NH₄Cl (4x200 ml), NaHCO₃ și saramură. Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu CH₂Cl₂:MeOH (50:1), pentru a se obține N-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate de terț-butil (110 mg, 48%) sub forma unui solid alb.

LCMS (ESI, *m/z*): 525 [M+H]⁺.

O soluție de *N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)carbamit de *t*-butil (90,0 mg, 1 echiv.) în HCl 4 N în 1,4-dioxan (5,00 mL) a fost agitată peste noapte la rt. Amestecul rezultat a fost concentrat. Produsul brut (70 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă (coloană: XBridge Prep OBD C18, faza mobilă A: apă (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1%NH₃.H₂O), faza mobilă B:ACN; Debit: 60 ml/min; Gradient: 10 B până la 40 B în 8 min) pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (18,8 mg, 26%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,26 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 11: Sinteza compusului 11



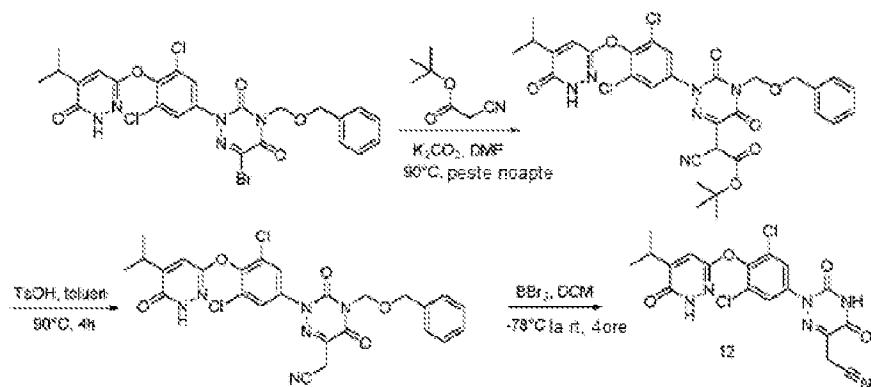
La o soluție agitată de 4-[(benziloxy)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (430,00 mg, 0,706 mmoli, 1,00 echiv.) și trimetilsililacetilenă (207,96 mg, 2,117 mmoli, 3,0 echiv.) în DMF (10 mL), au fost adăugate în porții CuI (26,88 mg, 0,141 mmoli, 0,20 echiv), Et₃N (214,25 mg, 2,117 mmoli, 3,00 echiv) și Pd(dppf)Cl₂ (103,28 mg, 0,141 mmoli, 0,20 echiv) la rt în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 80°C și a fost stins cu apă (10 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (1x100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel pentru a se obține 4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[2-(trimetilsilil)etinil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (260 mg, 52%) sub forma unui solid alb murdar.

La o soluție agitată de 4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[2-(trimetilsilil)etinil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (240,00 mg, 0,383 mmoli, 1,00 echiv.) în DCM (5 mL) a fost adăugat prin picurare BBr₃ (383,84 mg, 1,532 mmoli, 4,00 echiv) la 0 °C în atmosferă de azot. Reacția a fost agitată timp de 4 ore la rt și a fost stinsă cu MeOH (5 ml). Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza 100 mg (produs brut) de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[2-(trimetilsilil)etinil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid brun deschis.

La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[2-(trimetilsilil)etinil]-4*H* 1,2,4-triazin-3,5-dionă (100,00 mg, 0,197 mmoli, 1,00 echiv.) în MeOH (10 mL) a fost adăugat K₂CO₃ (109,16 mg, 0,790 mmoli, 4,00 echiv.) agitat la rt. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la rt și a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține reziduul. Purificarea a avut ca rezultat 19,4 mg (randament 22%) de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-etinil-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,75 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 12: Sinteza compusului 12



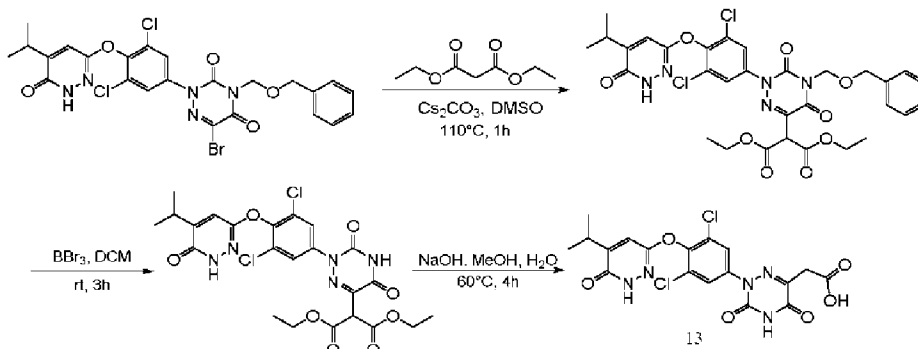
La o soluție de 4-[(benziloxy)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (300,00 mg, 0,492 mmoli, 1,00 echiv.) și 2-cianoacetat de tert-butil (208,54 mg, 1,477 mmoli, 3,0 echiv.) în DMF (5,00 mg) agitat la rt, a fost adăugat K₂CO₃ (272,21 mg, 1,970 mmoli, 4,0 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 90°C. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (30 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3x50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x50 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 190 mg (95% pur) 2-[4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]-2-cianoacetat de tert-butil (190 mg, 58%) sub forma unui solid galben.

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 2-[4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]-2-cianoacetat de tert-butil (190,00 mg, 0,284 mmoli, 1,00 echiv.), TsOH (24,43 mg, 0,142 mmoli, 0,5 echiv.) și toluen (5 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 90 °C și a fost stinsă cu apă (10 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3x50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x30 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 190 mg de 2-[4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]acetonitril pur (70% pur) (190 mg, randament 82%) sub forma unui ulei galben.

La o soluție de 2-[4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]acetonitril (190,00 mg, 0,334 mmoli, 1,00 echiv.) în DCM (3 mL) agitat în azot la -78°C a fost adăugat BBr₃ (501,57 mg, 2,002 mmoli, 6,0 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (10 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3x20 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x10 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Purificarea a avut ca rezultat 24,9 mg (randament 16%) de 2-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)acetonitril sub forma unui solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,71 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,03 - 3,07 (m, 1H), 1,11 - 1,31 (m, 6H).

Exemplul 13: Sinteza compusului 13



La o soluție de 4-[(benziloxy)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (350,00 mg, 0,574 mmoli, 1,00 echiv.) și malonat de dietil (184,02 mg, 1,149 mmoli, 2,00 echiv.) în DMSO (5 ml) agitată în azot, a fost adăugat Cs₂CO₃ (561,52 mg, 1,723 mmoli, 3,0 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat la 110 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu

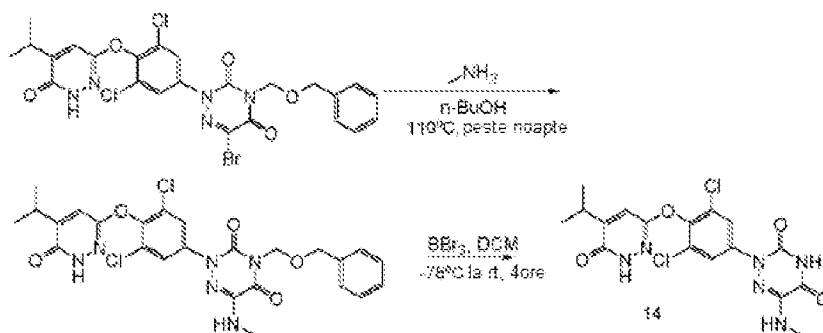
apă (20 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3x50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x30 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost diluat cu diclormetan (50 mL) și a fost realizată suspensia cu ochiuri de plasă de silicagel 100 ~ 200 (2 g). Proba a fost purificată și produsul dorit a fost izolat sub forma unui ulei galben. 270 mg, 90% pur, randament 61%.

La o soluție de 2-[4-[(benziloxi)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]-propandioat de 1,3-dietil (250,00 mg, 0,363 mmoli, 1,00 echiv.) în DCM (5,00 mL) agitată în azot la 0 °C a fost adăugat BBr₃ (363,86 mg, 1,452 mmoli, 4,00 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (15 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3x30 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x15 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Nu s-a efectuat o purificare suplimentară pentru acest material. Produsul brut a fost izolat sub forma unui solid galben, 210 mg, 70% pur, randament 71%.

La o soluție de 2-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)propandioat de 1,3-dietil (210,00 mg, 0,369 mmoli, 1,00 echiv.) în MeOH (5,00 mL) și H₂O (1,00 mL) agitată la rt, a fost adăugat NaOH (147,78 mg, 3,695 mmoli, 10,00 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 4 ore. Valoarea pH-ului amestecului a fost ajustată la ~5-6 cu acid clorhidric (1 M). Soluția rezultată a fost extrasă cu diclormetan (3x30 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x10 mL) uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost purificat pentru a furniza acid 2-(2-(3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)acetic. Produsul dorit a fost izolat sub forma unui solid alb (54,0 mg, 99,5% pur, randament 31%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 1,19 - 1,24 (m, 6H).

Exemplul 14: Sinteza compusului 14

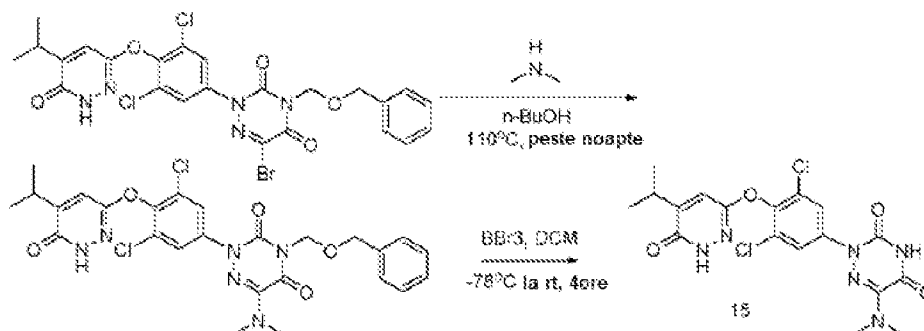


La o soluție agitată de 4-[(benziloxi)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400,00 mg, 0,657 mmoli, 1,00 echiv.) în n-BuOH (5 mL) a fost 10,00 echiv, 2 M în THF) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 110°C. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține reziduul. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 220 mg (randament 53%) de 4-[(benziloxi)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(dimetilamino)-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben deschis.

La o soluție agitată de 4-[(benziloxi)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(metilamino)-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400,00 mg, 0,715 mmoli, 1,00 echiv.) în DCM a fost adăugat BBr₃ (716,55 mg, 2,860 mmoli, 4,00 echiv) la -78 °C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la rt. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Purificarea a avut ca rezultat 86,9 mg (randament 54%) de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(metilamino)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,99 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,03 - 3,08 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 15: Compusul 15 de sinteză



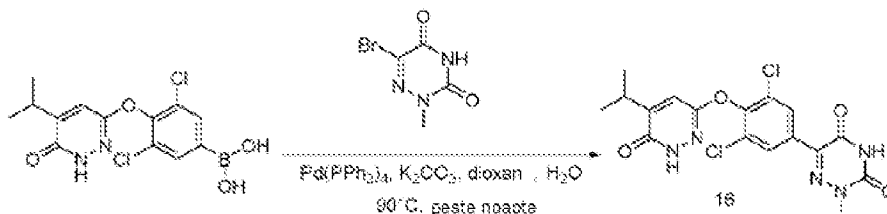
Într-un balon cu fund rotund de 50 ml a fost adăugat 4-[(benziloxy)metil]-6-brom-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400,00 mg, 0,657 mmoli, 1,00 echiv) în n-BuOH (8 mL) și dimetilamină (3,3 mL, 6,565 mmoli, 10,00 echiv, 2 M în THF) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 110°C. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține reziduul. Reziduul a fost purificat pentru a furniza 170 mg (randament 41%) de 4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(dimetilamino)-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid roz deschis.

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 4-[(benziloxy)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(dimetil-amino)-1,2,4-triazin-3,5-dionă (160,00 mg, 0,279 mmoli, 1,00 echiv.), DCM (10,00 mL). A fost adăugat BBr₃ (279,61 mg, 1,116 mmoli, 4,00 echiv) la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la rt. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Purificarea a avut ca rezultat 54,3 mg (randament 42%) de 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(dimetilamino)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,91 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 2,99 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 16: Sinteza compușilor 16 și 23

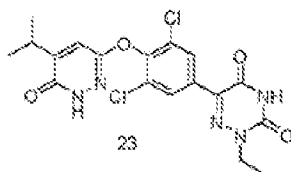
Compusul 16



La un amestec agitat de acid 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenilboronic (250,00 mg, 0,729 mmoli, 1,00 echiv), 6-brom-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (180,19 mg, 0,875 mmoli, 1,20 echiv), K₂CO₃ (201,48 mg, 1,458 mmoli, 2,00 echiv.) în dioxan (10 mL) și H₂O (1 mL) a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (168,46 mg, 0,146 mmoli, 0,20 echiv.) în atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 90°C în atmosferă de azot. Reacția a fost stinsă cu apă (15 mL) și a fost extrasă cu EA (3x15 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2x15 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Produsul brut a fost triturat cu EA:PE de 1:5 și MeCN (5 mL), a fost spălat cu eter (5 mL) pentru a furniza produsul dorit 6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (103,8 mg, 34%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,45 (br, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

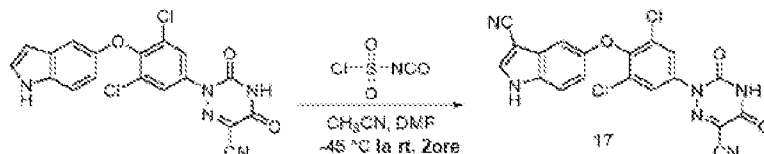
Compusul 23



Compusul 23 a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru compusul 16, utilizând 6-brom-2-etil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă în loc de 6-brom-2-metil-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,39 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,40 -7,41 (m, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 2H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

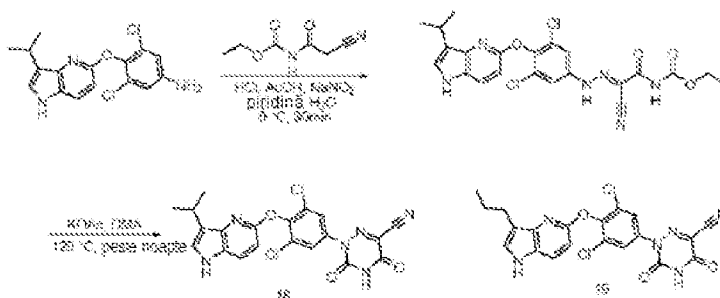
5 Exemplit 17: Sinteza compusului 17



La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-(1H-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (250,0 mg, 0,604 mmoli, 1,00 echiv.) în acetonitril (4 mL) a fost adăugat prin picurare izocianat de clorosulfonil (102,5 mg, 0,724 mmoli, 1,2 echiv.) în acetonitril (0,4 mL) la -45°C în azot. Pe parcursul adăugării s-a format un precipitat fin. Amestecul a fost agitat la -45°C în azot timp de 10 minute. A fost adăugată apoi lent N,N-dimetilformamidă (4 ml) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la rt și a fost agitat timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă/gheață (10 ml) la 0°C . Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3x15 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3x10 ml), NaHCO_3 saturat și saramură, sulfat de sodiu anhidru uscat, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă cu diclormetan:metanol (12:1) pentru a se obține produsul brut (160 mg). Produsul brut (160 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă în următoarele condiții (Coloană: coloană Kinetex EVO C 18, 30*150, 5 μm ; Faza mobilă A: Apă (0,05% TFA), Fază mobilă B: ACN; debit: 60 mL/min; Gradient: 50% B până la 50% B în 8 min) pentru a furniza 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoksi]-1H-indol-3-carbonitril (75,9 mg, randament 29%) sub forma unui solid galben deschis.

^1H RMN (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

25 Exemplit 18: Sinteza compușilor 18 și 19



NaNO_2 (150,8 mg, 2,19 mmoli, 2,1 echiv.) în H_2O (12 ml) a fost adăugat prin picurare la o soluție de 3,5-diclor-4-([3-izopropil-1H-pirololo[3,2-b]piridin-5-il]oxi)anilină (350,0 mg, 1,04 mmoli, 1,0 echiv.) în HCl (5,5 mL, concentrat), AcOH (16 mL) și H_2O (12 ml). Amestecul a fost agitat timp de 30 min la 0°C . Apoi amestecul de reacție a fost turnat rapid într-o soluție de N-(2-cianoacetil)carbamate de etil (243,8 mg, 1,56 mmoli, 1,5 echiv.) în H_2O (16 ml) și piridină (5,5 ml) la 0°C . Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 30 min și a fost filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu apă (2x15 mL) și eter de petrol (2x15 mL), a fost uscată la presiune redusă pentru a furniza N-[(E)-ciano([2-[3,5-diclor-4-([3-izopropil-1H-pirololo[3,2-b]piridin-5-il]oxi)fenil]hidrazin-1-iliden)]carbonil]carbamate de etil (350 mg, produs brut) sub forma unui solid galben.

LCMS (ESI, m/z): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de N-[(E)-ciano([2-[3,5-diclor-4-([3-izopropil-1H-pirololo[3,2-b]piridin-5-il]oxi)fenil]hidrazin-1-iliden)]carbonil]carbamate de etil (350,00 mg, 0,695 mmoli, 1,00 echiv.) în DMA (20 mL) a fost adăugat KOAc (341,22 mg, 3,477 mmoli, 5,00 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 120°C și a fost stins cu apă (30 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x40 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x30 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin TLC (fază mobilă: MeOH/DCM = 1: 7; $R_f = 0,4$; detecție: UV) pentru a furniza produsul brut (180 mg). Produsul a fost separat prin coloana HPLC preparativă chirală: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm ; Faza mobilă A: Hex (0,1% FA)--HPLC, Faza mobilă B: EtOH--HPLC; Debit: 20 ml/min; Gradient: 10% B până la 10% B în 21 min. Purificarea a avut ca rezultat produsul dorit 2-[3,5-diclor-4-([3-izopropil-

1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (86,3 mg, 26%) sub forma unui solid galben.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (br, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,78 - 2,95 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

5 LCMS (ESI, *m/z*): 457,0 [M+H]⁺.

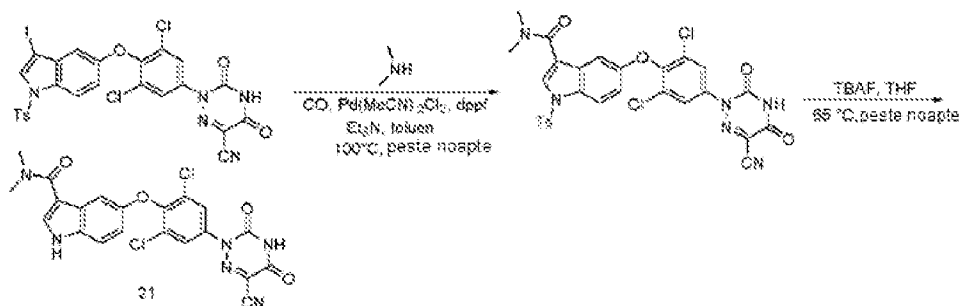
Reacția produce, de asemenea, compusul secundar 2-[3,5-diclor-4-([3-propil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (20,8 mg, 6%) sub forma unui solid galben.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (br, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,45 - 1,58 (m, 2H), 0,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 457,0 [M+H]⁺.

10

Exemplul 19: Sinteza compușilor 20, 21 și 22

Compusul 21



15

O autoclavă de 20 ml a fost încărcată cu 2-(3,5-diclor-4-[[3-iodo-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (600,00 mg, 0,864 mmoli, 1,00 echiv.), dimetilamină (2,59 mL, 2 M în tetrahidrofuran, 5,185 mmoli, 6,00 echiv.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (95,47 mg, 0,173 mmoli, 0,20 echiv.), clorură de bis(acetonitril)paladiu(II) (22,42 mg, 0,0864 mmoli, 0,10 echiv.), trietilamină (262,35 mg, 2,593 mmoli, 3,00 echiv.), toluen (15 mL). Conținutul autoclavei a fost plasat într-o atmosferă de monoxid de carbon (20 atm). Reacția a fost agitată peste noapte la 100 °C și a fost stinsă cu apă (10 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3x15 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3x15 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe coloană C18 cromatografică cu CH₃CN: Apă (3:2) pentru a furniza 300 mg (randament 49%) de 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-3-carboxamidă sub forma unui solid brun deschis.

20

25

LCMS (ESI, *m/z*): 637 [M-H]⁻.

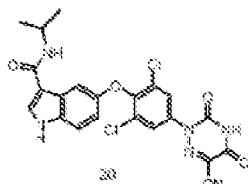
La o soluție agitată de 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-3-carboxamidă (200,00 mg, 0,313 mmoli, 1,00 echiv.) în tetrahidrofuran (10 mL) a fost adăugată fluorură de tetrabutilamoniu (1,25 mL, 1 M în tetrahidrofuran, 1,251 mmoli, 4,00 echiv) la temperatura camerei în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 65°C și a fost stins cu apă (5 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3x20 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (5x10 mL) și acid clorhidric (1 M), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut (150 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă în următoarele condiții (coloană: coloană XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 μm; faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃), Faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 27% B până la 47% B în 7 minute) pentru a furniza 52 mg (randament 34%) de 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-1*H* indol-3-carboxamidă sub forma unui solid galben deschis.

35

40

¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 3,13 (s, 6H).

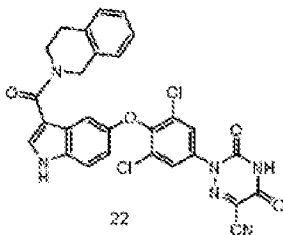
LCMS (ESI, *m/z*): 485 [M+H]⁺.

Compusul 20

Compusul 20 a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru compusul 21, utilizând 2 echiv. de izopropilamină în loc de 6 echiv. De dimetilamină și prin reacție peste noapte la 80°C.

¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 4,12 - 4,16 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

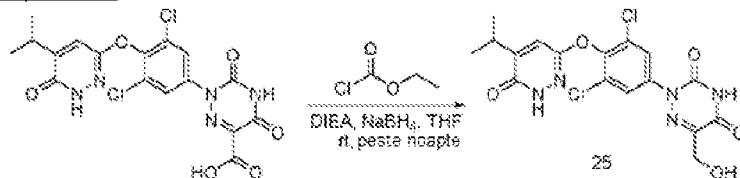
LCMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Compusul 22

Compusul 22 a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru compusul 21, utilizând 1,5 echiv. De tetrahydroizochinolină în loc de 6 echiv. De dimetilamină.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 3H), 7,07 (br, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 6,91 - 6,92 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H).

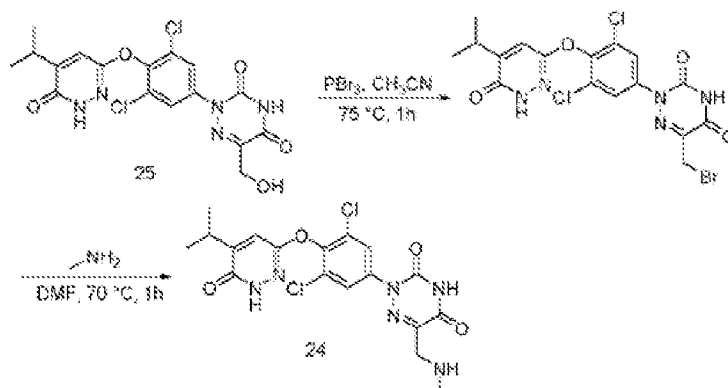
LCMS: 573 [M+H]⁺.

Exemplul 20: Sinteza compușilor 24, 25 și 26Compusul 25

La o soluție de acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (500 mg, 1,101 mmoli, 1,00 echiv.) și N,N-diizopropiletilamină (298,77 mg, 2,312 mmoli, 2,10 echiv.) în tetrahidrofuran (30 mL) la 0 °C în azot, a fost adăugat prin picurare clorformiat de etil (126,62 mg, 1,167 mmoli, 1,06 echiv.). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei și a fost tratat prin picurare cu o soluție de borohidru de sodiu (124,94 mg, 3,302 mmoli, 3,00 echiv.) în apă (2 mL) la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și apoi a fost stinsă încet cu soluție saturată de NaHCO₃ (10 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu cloroform/izopropanol (3/1) (5x30 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza produsul brut. Produsul brut (400 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană XSelect CSHPrep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 19% B până la 31% B în 8 min), rezultând 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(hidroximetil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (100,6 mg, randament 21%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (br, 1H), 12,22 (br, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,30 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

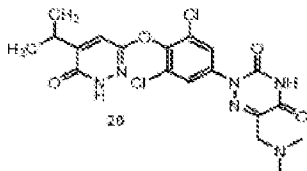
LCMS (ESI, *m/z*): 440 [M+H]⁺.

Compusul 24

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(hidroximetil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (1,60 g, 3,634 mmoli, 1,00 echiv), acetonitril (15 ml). A fost adăugată tribromură de fosfor (0,3 ml) la 0°C în azot. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 75 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și apoi a fost stins cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (10 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3x15 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1x30 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 1,1 g (randament 39%) de 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub formă de solid galben.

LCMS (ESI, *m/z*): 502 [M+H]⁺.

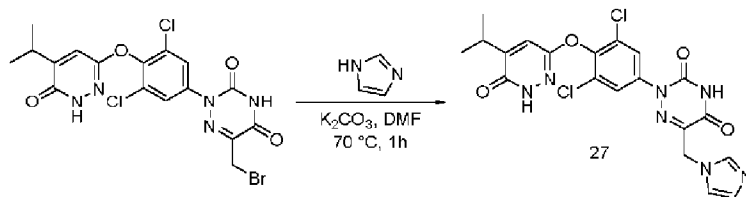
Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400 mg, 0,795 mmoli, 1,00 echiv), metilamină (1,2 mL, 2 M în tetrahidrofuran, 2,385 mmoli, 3,00 echiv) și N,N-dimetilformamidă (8 mL). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 70 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu apă (5 ml). În acest moment, el a fost acidificat prin adăugare de acid clorhidric 1 N (5 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3x10 ml). Stratul organic a fost aruncat. Stratul apos a fost făcut bazic prin adăugare de NaHCO₃ saturat (15 ml) și a fost extras cu un amestec de soluție de cloroform:izopropanol de 3:1 (5x30 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza produsul brut. Produsul brut (300 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm 5 μm; Faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃.H₂O), faza mobilă B: ACN; Debit: 60 ml/min; Gradient: 17% B până la 35% B în 8 minute. Purificarea a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[(metilamino)metil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (64,8 mg, randament 18%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (br, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,01 - 3,19 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

Compusul 26

Compusul 26 a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru compusul 24, utilizând dimetilamină în loc de metilamină și prin reacție la 60°C timp de 1 oră. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (br, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,37 (br, 2H), 3,03 - 3,08 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 467 [M+H]⁺.

Exemplul 21: Sinteza compusului 27

85

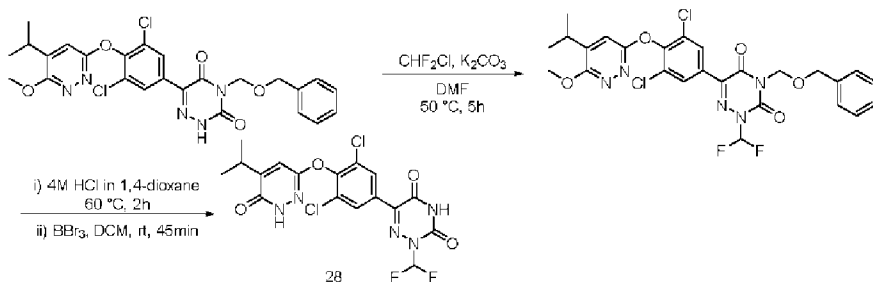


Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400,00 mg, 0,795 mmoli, 1,00 echiv), imidazol (64,95 mg, 0,954 mmoli, 1,20 echiv), carbonat de potasiu (219,75 mg, 1,590 mmoli, 2,00 echiv) și *N,N*-dimetilformamidă (8 mL). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 70 °C și ulterior a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu apă (5 ml). În acest moment, a fost acidificat prin adăugare de acid clorhidric 1 N (5 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3x10 ml). Stratul organic a fost aruncat. Stratul apos a fost făcut bazic prin adăugare de soluție saturată de NaHCO₃ (15 ml) și a fost extras cu un amestec de cloroform:izopropanol de 3:1 (5x30 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza produsul brut. Produsul brut (150 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 μm; Faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃.H₂O), Faza mobilă B: ACN; Debit: 60 ml/min; Gradient: 19% B până la 37% B în 8 min; Purificarea a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(imidazol-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (14,5 mg, randament 4%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Exemplul 22. Sinteza compusului 28

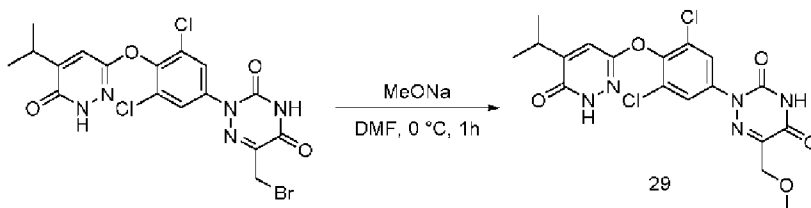


Un amestec agitat de 4-[(benziloxi)metil]-6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]fenil]-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (310 mg, 0,569 mmoli, 1,00 echiv) și K₂CO₃ (630 mg, 4,56 mmoli, 8,00 echiv.) în DMF (20 mL) a fost barbotat cu difluorclorometan timp de 4 ore și amestecul a fost agitat timp de 5 ore la 50 °C. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (50 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (150 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluând cu PE:EA de 2:1) pentru a se obține 230 mg (randament 65%) de 4-[(benziloxi)metil]-6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxipiridazin-3-il)oxi]fenil]-2-(difluormetil)-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben deschis.

LCMS (ESI, *m/z*): 594 [M+H]⁺.

4-[(Benziloxi)metil]-6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-metoxi-piridazin-3-il)oxi]fenil]-2-(difluormetil)-1,2,4-triazin-3,5-dionă (230 mg, 0,387 mmoli, 1,00 echiv) într-o soluție de clorură de hidrogen (4 mL, 4M în 1,4-dioxan) a fost agitat timp de 2 ore la 60°C. După răcire la 25°C, amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Reziduul a fost apoi diluat cu DCM (5 mL) și a fost adăugată prin picurare o soluție de BBr₃ (1,5 mL, 1 M în DCM) la 25°C. Amestecul de reacție final a fost agitat timp de 45 de minute la 25°C. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (1 mL). Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă (coloană: silicagel C18; fază mobilă, A: apă (conținând 10 mM NH₄HCO₃) și B: ACN (0% până la 50% în 15 min); Detector: UV 220/254 nm). Fracțiunile de produs au fost liofilizate pentru a se obține 113,4 mg (randament 63%) de 6-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-2-(difluormetil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb.

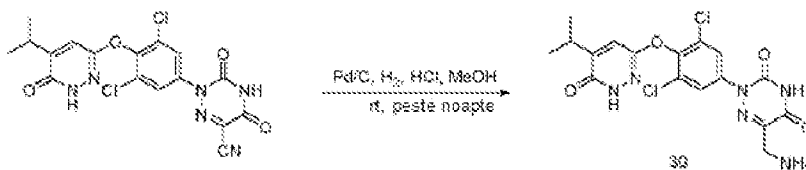
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,78 (br s, 1H), 12,22 (br s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,83 (t, *J* = 57,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 460 [M+H]⁺.

Exemplul 23 Sinteza compusului 29

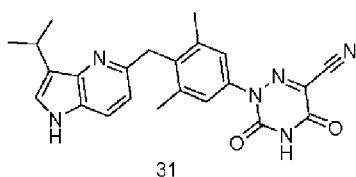
Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (400 mg, 0,795 mmoli, 1,00 echiv), N,N-dimetilformamidă (8 mL) în azot. A fost adăugat metilat de sodiu (0,50 mL, 30% g/g în metanol) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 0°C. Amestecul a fost acidificat prin adăugare de acid clorhidric 1 N (5 ml) și a fost extras cu acetat de etil (3x15 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură (2x30 ml), a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu diclormetan/metanol (10/1) pentru a furniza produsul brut (150 mg) și apoi a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană XSelect CSHPrep C18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; Faza mobilă A: apă (0,1% FA), faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 31% B până la 51% B în 8 min; Purificarea a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (26,2 mg, randament 7%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,53 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,03 - 3,07 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

LCMS (ESI, *m/z*): 454 [M+H]⁺.

Exemplul 24 Sinteza compusului 30

Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbo-nitril (300,00 mg, 0,689 mmoli, 1,00 echiv), acid clorhidric concentrat (2 mL), Pd/C (30,00 mg, 0,282 mmoli, 0,41 echiv), metanol (30,00 mg, 0,936 mmoli, 1,36 echiv) în hidrogen. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și apoi a fost filtrată prin Celite. Tamponul de Celite a fost spălat cu metanol (5x30 ml), filtratul a fost colectat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu soluție saturată de NaHCO₃ (10 ml) și a fost extras cu cloroform:izopropanol (3:1) (5x15 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Produsul brut (300 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană Kinetex EVO C18, 30 x 150, 5 μm; Faza mobilă A: apă (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃.H₂O), faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 9 min; Purificarea a avut ca rezultat 6-(aminometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (29,6 mg, randament 10%) de un solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,84 (br, 2H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Exemplul 25. Sinteza compusului 31

La un amestec de 4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetilanilină (70 mg, 156,39 μmoli, 1 echiv.), HCl concentrat (87,97 μL, 6,75 echiv) în H₂O (1 ml) a fost adăugată prin picurare o soluție de azotat de sodiu (14,84 mg, 215,04 μmoli, 1,38 echiv.) în H₂O (1 ml) menținând temperatura sub 0 °C. După terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore. Un

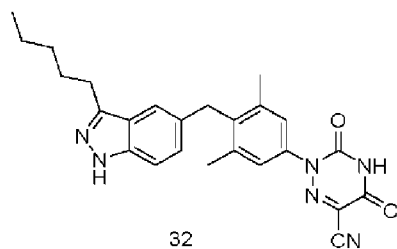
amestec de N-(2-cianoacetil)carbamat de etil (27,47 mg, 175,94 μ moli, 1,13 echiv.) și NaOAc (43,30 mg, 527,83 μ moli, 3,38 echiv.) în EtOH (3 mL) a fost adăugat prin picurare la soluția de sare de diazoniu rezultată, la mai puțin de 0°C, și a fost amestecat suplimentar timp de încă 2 ore. Amestecul de reacție (combinat cu un alt lot de 50 mg) a fost diluat cu H₂O (10 ml), pH-ul ajustat la 7~8 cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, apoi a fost extras cu EA (50 mLx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (acetat de etil în eter de petrol = 0-35%) pentru a se obține N-[(2E)-2-ciano-2-[[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]hidrazono]acetil]carbamat de etil (75 mg, randament 31%) sub forma unui solid galben.

Un amestec de N-[(2E)-2-ciano-2-[[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]hidrazono]-acetil]carbamat de etil (55 mg, 89,47 μ moli, 1 echiv) și NaOAc (36,70 mg, 447,36 μ moli, 5 echiv) în AcOH (5 mL) a fost agitat la 130 °C timp de 5 ore. AcOH a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost diluat cu H₂O (50 ml), pH-ul ajustat la 7~8 cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, apoi a fost extras cu EA (50 mLx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține 2-[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (65 mg) sub forma unui solid galben, care a fost utilizat direct în următoarea etapă galbenă, care a fost utilizat direct în următoarea etapă fără purificare suplimentară.

La o soluție de 2-[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (60 mg, 105,51 μ moli, 1 echiv) în THF (5 mL) a fost adăugat într-o porție TBAF (1 M în THF, 2,53 mL, 24 echiv.) la 20 °C. Apoi amestecul rezultat a fost agitat la 65 °C timp de 8 ore în N₂. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (50 mLx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (100 mLx3), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150*30mm, 5 μ m; Faza mobilă: de la 15% ACN în apă (0,225%FA) până la 45% ACN în apă (0,225%FA)] pentru a se obține 2-[4-[[3-izopropil-1H-pirolo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (25 mg, randament 56 %, puritate 98,3%) sub forma unui solid galben deschis.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 - 12,66 (m, 1H), 10,83 (br s, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,20 (td, J=6,8, 13,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 6H).

Exemplul 26. Sinteza compusului 32



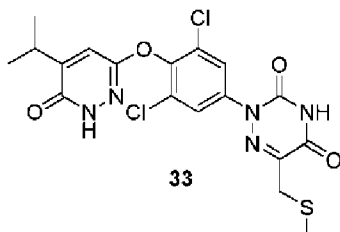
O soluție de NaNO₂ (2,1 echiv., 45 mg) în apă (6,5 ml) a fost adăugată la o soluție de 3,5-dimetil-4-((3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)anilină (1 echiv., 100 mg, 0,31 mmoli) în HCl 37% (106 echiv., 2,7 mL), acid acetic (8,3 mL) și apă (6,5 mL) la 0 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. În paralel, o soluție de N-(2-cianoacetil)carbamat de etil (1,5 echiv., 73 mg) în apă (7,8 mL) și piridină (2,7 mL) a fost agitată la 0 °C timp de 15 min. Primul amestec de reacție a fost adăugat rapid la cel de-al doilea. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 0°C timp de 2 ore.

Precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă și eter de petrol pentru a se obține (2-ciano-2-(2-(3,5-dimetil-4-((3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (13 mg) sub forma unui solid galben. Filtratul a fost extras cu DCM (3x50 mL) și fazele organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare pentru a se obține (2-ciano-2-(2-(3,5-dimetil-4-((3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)fenil)hidraziniliden)acetil)-carbamate de etil (225 mg) sub forma unui solid galben. Produsul brut a fost futilizat ca atare în etapa următoare.

Acetat de sodiu (4 echiv., 102 mg) a fost adăugat la o soluție de (2-ciano-2-(2-(3,5-dimetil-4-((3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)fenil)hidrazineyliden)acetil)carbamate de etil (1 echiv., 152 mg, 0,31 mmoli) în acid acetic (5 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 ore și apoi a fost răcit la 0°C, a fost adăugată apă (10 ml) și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. Apoi, precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu apă și eter de petrol și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0 până

la 10% MeOH în DCM) pentru a se obține 40 mg de un solid roșu care a fost triturat în continuare în Et₂O și iPr₂O pentru a se obține compusul 32 (20 mg, 15%) sub forma unui solid portocaliu. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): 0,83 (t, *J* = 2,5 Hz, 3H); 1,27 (br, s, 4H); 1,63-1,70 (chint, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,28 (s, 6H); 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,18 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 12,51 (s, 1H); 12,99 (s, 1H)

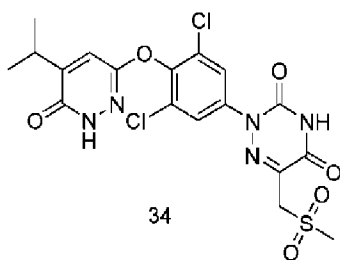
Exemplul 27. Sinteza compusului 33



Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (1,60 g, 3,63 mmoli), CH₃CN (15 ml). PBr₃ (0,3 mL) a fost adăugat la 0 °C în N₂. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 75 °C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și apoi a fost stins cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 10 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 15 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 30 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben (1,1 g, 39%).

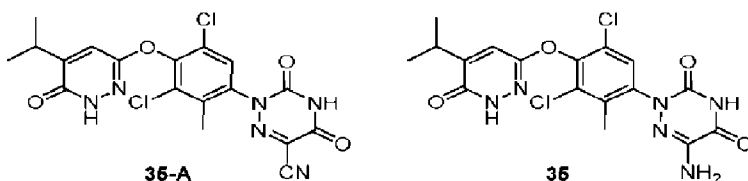
Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (300 mg, 0,60 mmoli), DMF (8 mL). NaSCH₃ (125 mg, 1,79 mmoli) a fost adăugat la 0°C. Amestecul a fost acidificat prin adăugare de soluție apoasă 1 N HCl (5 mL) și a fost extras cu EA (3 x 15 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (1:3) pentru a furniza produsul brut (150 mg) și apoi a fost purificat prin HPLC preparativă. Purificarea a avut ca rezultat 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-[(metilsulfanil)-metil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb murdar (32,9 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,55 (br, 1H), 12,21 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,20 (d, *J*=6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 470 [M+H]⁺.

Exemplul 28. Sinteza compusului 34



Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 6-(bromometil)-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (480 mg, 0,954 mmoli), DMF (8 mL), CH₃SO₂Na (292 mg, 2,86 mmoli). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 60 °C. Amestecul a fost acidificat prin adăugare de HCl (apos, 1 N, 5 mL) și a fost extras cu EA (3 x 15 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu DCM:MeOH (10:1) pentru a furniza produsul brut și apoi a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-6-(metansulfonilmetil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (70,8 mg, 15%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,74 (br, 1H), 12,22 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,01-3,11 (m, 4H), 1,20 (d, *J*=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 502 [M+H]⁺.

Exemplul 29. Sinteza compusului 35



Un balon cu fund rotund de 500 ml a fost încărcat cu 3-metil-4-nitrofenol (4,50 g, 29,4 mmoli), tetracloriodat de benziltrimetilamoniu (24,6 g, 58,8 mmoli), AcOH (600 ml). Reacția a fost agitată timp de 18 ore la 70°C. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare și au fost spălate cu AcOH (300 mL). Straturile organice au fost concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EA:apă (500 mL:250 mL). Stratul organic a fost separat, a fost spălat cu saramură (2 x 200 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (4:94) pentru a furniza 2,6-diclor-3-metil-4-nitrofenol sub forma unui solid brun (4,9 g, 64%).

Un flacon de 250 ml a fost încărcat cu 2,6-diclor-3-metil-4-nitrofenol (5,00 g, 22,5 mmoli), pulbere de Fe (6,29 g, 113 mmoli), NH₄Cl (9,64 g, 180 mmoli), EtOH (50 mL) și apă (25 mL). Reacția a fost agitată peste noapte la 50°C. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe un silicagel cu EA:PE (2:5) pentru a furniza 4-amino-2,6-diclor-3-metilfenol sub forma unui solid brun deschis (3,45 g, 59%).

3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]-2-metil-anilină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropil-piridazin-3-il)oxi]-anilină, pentru a se obține un solid brun (3,9 g, 73%) pornind de la 4-amino-2,6-diclor-3-metilfenol.

6-(4-amino-2,6-diclor-3-metilfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă, pornind de la 4-amino-2,6-diclor-3-metilfenol, pentru a se obține un solid alb murdar (2,5 g, 56%).

(E)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru

(E)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirol[3,2-b]piridin-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil pentru a se obține un solid portocaliu (140 mg, 72%).

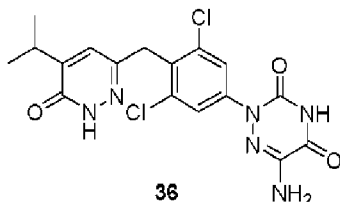
2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metil-fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (compusul 35-A), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[4-[[3-izopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirol[3,2-b]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril, pentru a se obține un solid brun (2,1 g, 64%).

Acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic pentru a se obține un solid brun (1,0 g, 52%).

T-butil-N-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)carbamate a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru t-butil-N-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate pentru a se obține un solid brun (600 mg, 71%).

Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu t-butil-N-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)carbamate (600 mg, 1,11 mmoli), DCM (15,0 mL). TFA (5 mL) a fost adăugat prin picurare la 0°C. Reacția a fost agitată peste noapte la rt și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat cu EA (50 mL). pH-ul soluției a fost ajustat la 8 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată), apoi a fost extras cu EA (3x20 mL), straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2x10 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a furniza 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metil-fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (compusul 35) sub forma unui solid alb (105 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (br, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,39 (br, 2H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Exemplul 30. Sinteza compusului 36



6-[(4-Amino-2,6-diclorfenil)metil]-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă a fost preparată conform procedurii din literatură (J. Med. Chem. 2014, 57, 3912-3923) pentru a se obține un solid galben (1,9 g, 50%).

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(1-proposil(2-1-isoil)*H*-indol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, pentru a se obține un solid galben (659 mg, 86%).

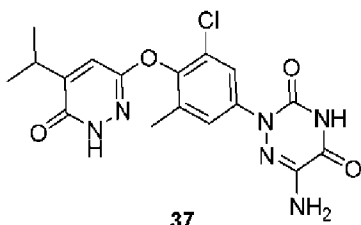
2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril pentru a se obține un solid alb murdar (1,3 g, 86%).

Acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxylic pentru a se obține un ulei galben (800 mg, 48%).

t-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru *N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate de *t*-butil pentru a se obține un solid galben (600 mg, 65%).

6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]-fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă pentru a se obține un solid alb (227 mg, 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,52 (br, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,98-3,02 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 423 [*M*+*H*]⁺.

Exemplul 31. Sinteza compusului 37



4-Amino-2-clor-6-metilfenol a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris în WO2004014382, pentru a se obține un solid brun (10,8 g, 88%).

3-Clor-4-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]-5-metilanolină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropil-piridazin-3-il)oxi]-anilină pentru a se obține un semisolid brun (9,5 g, 68%).

6-(4-amino-2-clor-6-metilfenoxi)-4-izopropil-2*H*-piridazin-3-onă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-izopropil-2*H*-piridazin-3-onă pentru a se obține un solid roz (6,5 g, 68%).

(2-(2-(3-clor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-5-metilfenil)hidraziniliden)-2-cianoacetil)carbamate de etil a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(1-isoil)*H*-indol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil pentru a se obține un solid galben (4,56 g, 75%).

2-[3-Clor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]-5-metilfenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril pentru a se obține un solid galben deschis (2,3 g, 53%).

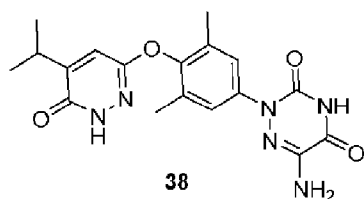
Acid 2-[3-Clor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]-5-metilfenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-

izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxylic pentru a se obține un solid alb (880 mg, 75%).

t-butil-*j*-V-(2-[3-clor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-5-metilfenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamit a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru *N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamit de *t*-butil pentru a se obține un solid alb (790 mg, 70%).

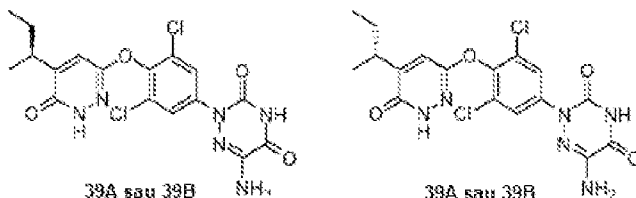
6-amino-2-[3-clor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-5-metil-fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă pentru a se obține un solid alb (100 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (br, 1H), 12,10 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,19 (d, *J*=6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 405,0 [M+H]⁺.

Exemplul 32. Sinteza compusului 38



6-amino-2-[4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă pentru a se obține un solid alb (238 mg, 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (br, 1H), 12,00 (br, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,32 (br, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,20 (d, *J*=6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 385 [M+H]⁺.

Exemplul 33. Sinteza compușilor 39-A și 39-B



3,6-diclor-4-(sec-butil)piridazină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (vezi, de asemenea, Samaritoni, J. G. Alchilarea homolitică a 3,6-diclorpiridazinei. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) pentru a se obține un ulei galben (23,3 g, 79%).

La un amestec de 3,6-diclor-4-(sec-butil)piridazină (7,00 g, 34,1 mmoli) și 4-amino-2,6-diclorfenol (6,68 g, 37,6 mmoli) în DMSO (70 mL) au fost adăugate K₂CO₃ (14,2 g, 103 mmoli) și CuI (1,95 g, 10,2 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 90 °C în N₂. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost stins cu NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 150 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 200 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 150 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Proba a fost purificată prin cromatografie pe coloană de silice, a eluat cu EA:PE (0~40% în 20 min). Frațiunile au fost colectate, combinate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(sec-butil)piridazin-3-il]oxi]anilină sub forma unui semisolid brun (10 g, 72%).

Un amestec de 3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(sec-butil)piridazin-3-il]oxi]-anilină (10 g, 28,9 mmoli) și NaOAc (8,28 g, 101 mmoli) în AcOH (100 ml) a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă pentru a îndepărta AcOH. Reziduul a fost diluat cu apă (100 mL) și pH-ul a fost ajustat la 8 cu NaOH (apos, 1 M). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 150 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (100 ml) și NaOH (100 ml, 1 M apos) și amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 100 °C. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă pentru a îndepărta MeOH. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 150 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Proba a fost purificată prin cromatografie pe coloană de silice (EA:PE=0~70% în 20

min). Frațiunile au fost colectate, combinate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-(sec-butil)-2*H*-piridazin-3-onă sub forma unui solid galben deschis (5,95 g, 60%).

(2-(2-(4-((5-(sec-butil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)hidraziniliden)-2-cianoacetil)carbammat de etil, un solid galben (4,63 g, 77%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbammat de etil.

Un amestec de (2-(2-(4-((5-(sec-butil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)hidraziniliden)-2-cianoacetil)carbammat de etil (4,40 g, 8,88 mmoli) și NaOAc (3,64 g, 44,4 mmoli) în AcOH (50 mL) a fost agitat timp de 2 ore la 120 °C. Amestecul a fost turnat în apă (100 mL) și produsul brut a fost obținut prin filtrare. Proba a fost purificată prin cromatografie pe coloană (CH₃OH: DCM=0-15% peste 20 min). Frațiunile au fost colectate, combinate și concentrate la presiune redusă pentru a furniza 2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (2,27 g, 52%).

Un amestec de 2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (1,00 g, 2,23 mmoli) în HCl concentrat (5 ml) și AcOH (10 ml) a fost agitat timp de 2 ore la 120 °C. Amestecul a fost turnat în apă (20 ml) și produsul dorit acid 2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic a fost obținut prin filtrare, sub forma unui solid alb (860 mg, 78%).

La un amestec de acid 2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (860 mg, 1,84 mmoli) în tBuOH (15,0 mL) a fost adăugat DPPA (1,52 g, 5,52 mmoli) și NEt₃ (743 mg, 7,35 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 85 °C în N₂, apoi a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu DCM (50 mL), a fost spălat cu saramură (30 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană și a eluat cu MeOH:DCM (0~7% timp de 20 min). Frațiunile au fost concentrate la presiune redusă pentru a furniza *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]-fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat racemic sub forma unui solid alb (700 mg, 67%).

t-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(sec-butil)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]-fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat (500 mg, 0,927 mmoli) a fost purificat suplimentar prin SFC-HPLC preparativă (Coloană: Reg-AD, 30 × 250 mm, 5 μm; Faza mobilă A: CO₂, Faza mobilă B: EtOH (8 mmol/L NH₃.MeOH)-HPLC; Debit: 50 ml/min; Gradient: 50% B; 220 nm; Volum de injectare: 4 ml; Număr de cicluri: 11). Purificarea a avut ca rezultat enantiomerul 1, sub forma unui solid alb (130 mg, 26%, Rt: 5,79 min), și enantiomerul 2 sub forma unui solid alb (Rt: 6,97 min, 190 mg, 37%).

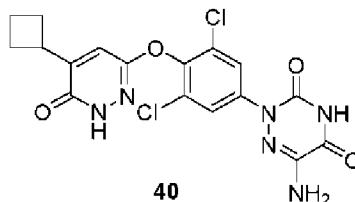
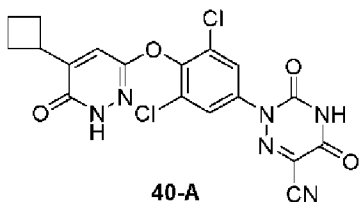
Gruparea boc a fiecărui enantiomer a fost deprotejată separat în DCM (10 mL) și TFA (3 mL). Amestecurile rezultate au fost agitate timp de 4 ore la rt și au fost concentrate la presiune redusă. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, amestecurile au fost diluate cu EA (30 ml), au fost spălate cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 20 mL), au fost uscate Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut.

Compusul 39-A (corespondent enantiomerului 1) a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: Xselect CSH OBD 30 × 150 mm 5 μm; Faza mobilă A: Apă (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Faza mobilă B: ACN; Debit: 60 ml/min; Gradient: 23 B până la 43 B în 7 min; 220 nm; RT: 5,32 min) pentru a se obține un solid alb (49,6 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 - 12,52 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,86 - 2,94 (m, 1H), 1,64 - 1,74 (m, 1H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 439,0 [M+H]⁺.

Compusul 39-B (corespondent enantiomerului 2) a fost triturat cu EA:MeOH (5 mL:1 mL) pentru a furniza produsul dorit sub forma unui solid alb murdar (67,5 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19-12,28 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 1H), 1,43-1,58 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 439,0 [M+H]⁺.

Analiza SFC pe compuși 39-A și 39-B: Denumirea coloanei: Enantiocel C3-3, 4,6 × 100 mm, 3 μm. Co-solvent: 20% EtOH (0,1%DEA). Debit (ml/min): 4. Temperatura: 35°C. Detector: 220 nm. 39-A: Rt = 2,947 min. 39-B: Rt = 3,269 min.

Exemplul 34. Sinteza compuşilor 40-A și 40



3,6-diclor-4-ciclobutilpiridazină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină pentru a se obține un ulei incolor (12 g, 38%).

3,5-diclor-4-[(6-clor-5-ciclobutilpiridazin-3-il)oxi]anilină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(sec-butil)piridazin-3-il]oxi]anilină pentru a se obține un solid galben (3,07 g, 34%).

Un amestec agitat de 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-ciclobutilpiridazin-3-il)oxi]anilină (2,52 g, 7,31 mmoli), NaOAc (2,10 g, 25,6 mmoli) în AcOH (25 ml) a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă pentru a îndepărta AcOH. Reziduul a fost diluat cu apă (30 mL) și pH-ul a fost ajustat la 8 cu NaOH (aprosimativ, 1 M). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 60 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (25 ml) și soluție de NaOH (25 ml, 1 M aprosiv) și amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 120 °C. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 60 mL), straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-ciclobutil-2H-piridazin-3-onă (2,27 g, produs brut) sub forma unui solid brun.

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (2,61 g, solid galben produs brut), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil.

La un amestec agitat de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (2,50 g, 5,07 mmoli) în DMA (25 mL) a fost adăugat în porții KOAc (1,99 g, 20,3 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 ore la 120 °C în N₂. Reacția a fost stinsă cu apă (200 mL) și a fost extrasă cu EA (3 x 150 mL), și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, eluat cu DCM:MeOH (9:1) pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid brun (compus 40-A, 2,1 g, 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (br, 1H), 12,19 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 1,93-2,34(m, 5H), 1,75 - 1,88 (m, 1H).

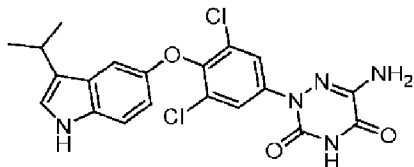
La un amestec agitat de 2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (1,30 g, 2,91 mmoli) în AcOH (12 mL) a fost adăugat prin picurare HCl (6 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 120°C. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă pentru a îndepărta AcOH. pH-ul amestecului a fost ajustat la 8 cu Na₂CO₃ (soluție apoasă saturată). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3x50 mL). pH-ul amestecului a fost ajustat la 5 cu HCl (1 M). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (1,0 g, produs brut) sub forma unui solid galben. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție agitată de acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (800 mg, 1,72 mmoli) în *t*-BuOH (30 mL) au fost adăugate prin picurare DPPA (1,42 g, 5,15 mmoli) și NEt₃ (694 mg, 6,86 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 85°C și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu EA (50 mL) și a fost spălat cu saramură (40 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (4:1) pentru a se obține *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate sub forma unui solid galben (518 mg, 53%).

La o soluție agitată de *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate (450 mg, 0,837 mmoli) în DCM (5 mL) a fost adăugat prin picurare TFA (2,50 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la rt și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu DCM (30 mL), a fost spălat cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată,

40 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (89,4 mg, 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 1,96-2,34 (m, 5H), 1,80-1,87 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 459 [M+Na]⁺.

Exemplul 35. Sinteza compusului 41

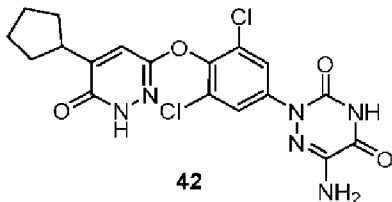


Acid 2-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic, cu excepția faptului că amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 100 °C pentru a se obține un solid brun (200 mg, produs brut).

t-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)carbamate a fost preparat din acid 2-(3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic, în mod similar, așa cum a fost descris pentru *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate (din acid 2-(3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic) pentru a se obține un solid galben (117 mg, produs brut).

6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (compusul 41) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]-2-metilfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă pentru a se obține un solid alb (13 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) 7,88 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 6H).

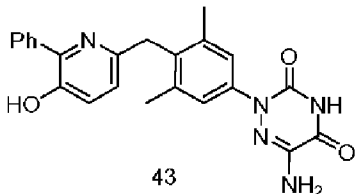
Exemplul 36. Sinteza compusului 42



6-amino-2-(3,5-diclor-4-[(5-ciclopentil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă pentru a se obține un solid alb (101 mg, 51%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (br, 1H), 12,17 (br, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,52 (br, 2H), 3,03-3,33 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,50-1,78 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 451 [M+H]⁺.

Exemplul 37. Sinteza compusului 43

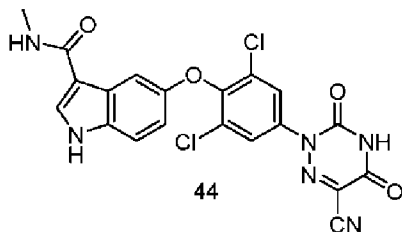


6-(4-amino-2,6-dimetilbenzil)-2-fenilpiridin-3-ol a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris în WO 2010122980 și în JP 2012106996.

6-amino-2-[4-[(5-hidroxi-6-fenilpiridin-2-il)-metil]-3,5-dimetilfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată din 6-(4-amino-2,6-dimetilbenzil)-2-fenilpiridin-3-ol în mod similar, așa cum a fost descris

în transformarea 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropilpiridazin-3(2H)-onei pentru a prepara 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionei, pentru a se obține un solid alb (43,8 mg, 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32-9,89 (m, 2H), 7,99 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 3H), 6,76 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,11 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 416 [M+H]⁺.

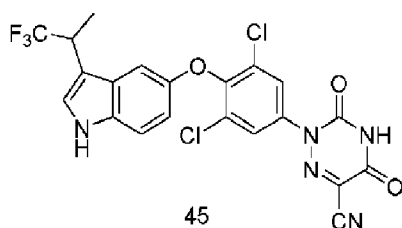
Exemplul 38. Sinteza compusului 44



5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N*-metil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-3-carboxamidă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-3-carboxamidă pentru a se obține un solid brun deschis (200 mg, 50%).

Deprotejarea ulterioară de gruparea tosil a fost efectuată în mod similar, așa cum a fost descris pentru formarea 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-1*H*-indol-3-carboxamidei pentru a se obține 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-*N*-metil-1*H*-indol-3-carboxamidă sub forma unui solid galben (21,5 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,52 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 2,87 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

Exemplul 39. Sinteza compusului 45



Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (1,00 g, 2,10 mmoli), NIS (0,71 g, 3,14 mmoli), acid *p*-toluensulfonic (0,05 g, 0,314 mmoli), DCM (30 mL). Reacția a fost agitată timp de 5 ore la rt și apoi a fost stinsă cu apă (150 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3 x 200 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 200 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (1:4) pentru a furniza 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-iodo-1-(4-metilbenzensulfonil)indol sub forma unui solid galben (580 mg, 41%).

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-3-iodo-1-(4-metilbenzensulfonil)indol (350 mg, 0,580 mmoli), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluorprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinan (155 mg, 0,696 mmoli), PdCl₂(dppf) (42,5 mg, 0,058 mmoli), K₂CO₃ (241 mg, 1,74 mmoli), etilenglicol dimetil eter (10 mL) și apă (2 mL). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte în N₂ la 80 °C și a fost stinsă cu apă (10 mL), apoi a fost extrasă cu EA (3 x 30 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 10 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (1:4) pentru a furniza 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzen-sulfonil)-3-(3,3,3-trifluorprop-1-en-2-il)indol sub forma unui solid alb (220%) (220%).

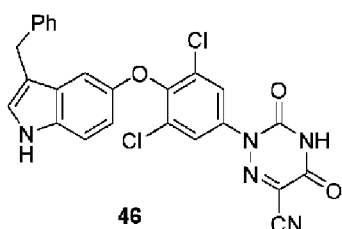
Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)-3-(3,3,3-trifluorprop-1-en-2-il)indol (210 mg, 0,368 mmoli), Pd/C (200 mg), și EA (20 mL) în hidrogen. Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu EA (60 mL) și a fost filtrat prin Celite, tamponul de Celite a fost spălat cu EA (2 x 10 mL), filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzen-sulfonil)-3-(1,1,1-trifluorpropan-2-il)indol-5-il]oxi]anilină sub forma unui solid galben (155 mg, produs brut).

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid portocaliu (110 mg, 54%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid galben (80 mg, 54%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-triazol,2,4*H*-triazin-sulfonilindol-5-il]oxi], cu excepția faptului că durata reacției a fost de 5 ore.

Deprotejarea ulterioară de gruparea tosil prin TBAF pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-[[3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben deschis (18,9 mg, 26%) a fost efectuată în mod similar, așa cum este descris pentru 2-[4-[(3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il)metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxi-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (br, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 508[M-H]⁺.

Exemplul 40. Sinteza compusului 46



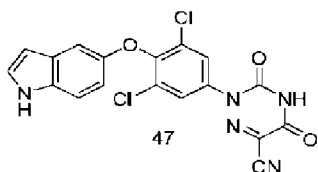
La o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-177-indol (3,00 g, 9,29 mmoli) în DCM (25 mL) a fost adăugată prin picurare clorură de dietil aluminiu (15 mL, 0,9 M în toluen, 13,5 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 30 de minute, apoi a fost adăugată clorură de benzoil (1,96 g, 13,9 mmoli) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 3 ore și a fost stins cu apă (25 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3 x 20 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3 x 20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (4:1) pentru a se obține 3-benzoil-5-(2,6-diclor-4-nitro-fenoxi)-1*H*-indol sub forma unui solid brun deschis (1,3 g, 26%).

La o soluție de 3-benzoil-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol (1,3 g, 3,04 mmoli) în THF (30 mL) a fost adăugat LiAlH₄ (462 mg, 12,2 mmoli) la 0 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la 60 °C și a fost stins cu apă (30 mL) la 0 °C. La soluția rezultată a fost adăugat NaOH (1 N, 30 mL) și a fost urmată de apă (30 mL). Solidele au fost îndepărtate prin filtrare, și turta de filtrare a fost spălată cu apă (3 x 10 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă cu PE:EA (1:1) pentru a se obține 4-[(3-benzil-1*H*-indol-5-il)oxi]-3,5-dicloranilină sub forma unui solid galben deschis (250 mg, 21%).

(2-(2-(4-[(3-benzil-1*H*-indol-5-il)oxi]-3,5-diclorfenil)-hidraziniliden)-2-cianoacetil)carbamate de etil (300 mg, 52%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)-fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

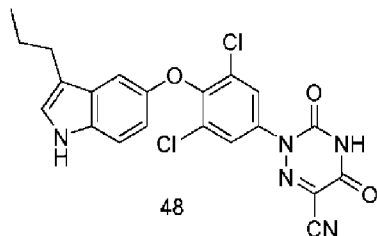
2-[4-[(3-benzil-1*H*-indol-5-il)oxi]-3,5-diclorfenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid brun deschis a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetil-fenil)-3,5-dioxi-4*H*-1,2, 5-dioxi-4*H*-tribonitril, cu excepția faptului că durata reacției a fost de 5 ore în loc de 2 ore (13,3 mg, 7%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,72 (s, 2H), 7,28 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,10-7,23 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,54 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*):502 [M-H]⁺.

Exemplul 41. Sinteza compusului 47



2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid galben (120 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,77 (s, 2 h), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2 h), 6,35-6,36 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 412 [M-H]⁻.

Exemplul 42. Sinteza compusului 48



Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol (2,00 g, 6,19 mmoli), DCM (10,0 mL). SnCl₄ (1,93 g, 7,42 mmoli) a fost adăugat la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min. A fost adăugată clorură de propanoil (1,14 g, 12,3 mmoli), urmată de CH₃NO₂ (15 ml). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la rt și a fost stins cu apă (10 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 200 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (9:1) pentru a furniza 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]propan-1-onă sub forma unui solid galben (1,6 g, 68,17%).

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]propan-1-onă (1,90 g, 5,01 mmoli), THF (20 mL). A fost adăugat NaH (0,802 g, 20,0 mmoli, 60% în ulei mineral) la 0°C. A fost adăugată clorură de 4-toluen sulfonyl (1,91 g, 10,0 mmoli) la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată la rt timp de 2 ore și a fost stinsă cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 30 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 80 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (1:5) pentru a furniza 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metil-benzensulfonyl)-indol-3-il]propan-1-onă sub forma unui solid galben (1,1 g, 41%).

NBH₄ (0,78 g, 20,6 mmoli) a fost adăugat la TFA (10 mL) la 0 °C în N₂. Apoi a fost adăugată la amestec o soluție de 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzen-sulfonyl)indol-3-il]propan-1-onă (1,10 g, 2,06 mmoli) în DCM (30 mL). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la rt și a fost stins cu apă (50 ml), apoi a fost extras cu DCM (3 x 150 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]propan-1-onă sub forma unui solid galben (1,1 g, 99%).

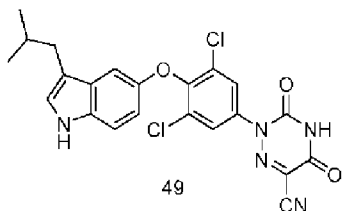
3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonyl)-3-propilindol-5-il]-oxi]anilină, un solid galben (870 mg, 74%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzenesulfonyl)-indol-5-il]oxi]anilină, cu excepția faptului că reacția a fost agitată peste noapte la 50°C.

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-propil-1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid portocaliu (850 mg, 48%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonyl)-3-propilindol-5-il]-oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid alb (400 mg, 48%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonyl)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, cu excepția faptului că durata reacției a fost de 5 ore în loc de 2 ore.

Deprotejarea ulterioară de gruparea tosil prin TBAF care conduce la obținerea de 2-[3,5-diclor-4-[[3-propil-1*H*-indol-5-il]oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid portocaliu (51,7 mg, 20%), a fost efectuată în mod similar, așa cum este descris pentru 2-[4-[[3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,30 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 0,90 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 454 [M-H]⁻.

Exemplul 43. Sinteza compusului 49



La o soluție agitată de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol (2,00 g, 6,19 mmoli) în 1,2-diclorețan (80 mL) au fost adăugate InBr_3 (0,22 g, 0,619 mmoli) și clorură de izobutiril (0,99 g, 9,28 mmoli) la 0 °C în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la 85 °C, apoi a fost stins cu apă (20 ml). Soluția a fost extrasă cu EA (3 x 200 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (3:1) pentru a se obține 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]-2-metilpropan-1-onă sub forma unui solid brun deschis (1,5 g, 56%).

1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metil-benzensulfonil)-indol-3-il]-2-metilpropan-1-onă, un solid galben deschis (1,3 g, 70%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metil-benzensulfonil)-indol-3-il]propan-1-onă.

5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)-3-(2-metilpropil)indol, un solid brun deschis (1,2 g, 85%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]propan-1-onă, cu excepția faptului că, după stingerea cu apă, reacția a fost neutralizată prin adăugare de soluție de NaOH la 0°C.

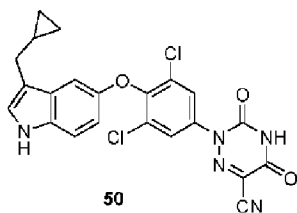
3,5-diclor-4-[[1-(4-metil-benzensulfonil)-3-(2-metilpropil)indol-5-il]oxi]anilină sub forma unui solid galben deschis (1,2 g, 95%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)-indol-5-il]oxi]anilină.

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-izobutil-1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid roșu (860 mg, 48%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[1-(4-metilbenzensulfonil)-3-(2-metilpropil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid roșu (600 mg, 56%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-[[3-(2-metilpropil)-1*H*-indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid portocaliu (51,2 mg, 22%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ^1H RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,78 (s, 2H), 7,28 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 2,51 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 0,90-1,00 (m, 6H). LC-MS (ESI, m/z): 468 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplul 44. Sinteza compusului 50



La o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol (2,00 g, 6,19 mmoli) în DCM (50 ml) a fost adăugat SnCl_4 (1,93 g, 7,43 mmoli) la 0°C. Soluția a fost încălzită la rt și a fost agitată timp de 30 de minute, apoi a fost adăugată în porții mici la suspensie clorură de ciclopropancarbonil (0,78 g, 7,43 mmoli) cu o seringă, urmată de nitrometan (40 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2 ore, după care a fost adăugată lent apă cu gheață (40 mL). Solidele au fost îndepărtate prin filtrare, și filtratul a fost extras cu EA (3 x 50 mL), straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu hexan:EA (3:1) pentru a se obține 3-ciclopropancarbonil-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol sub forma unui solid galben (1,3 g, 48%).

3-Ciclopropanecarbonil-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)-indol, un solid brun deschis (1,8 g, 70%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metil-benzensulfonil)-indol-3-il]propan-1-onă.

3-(Ciclopropilmetil)-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1-(4-metilbenzensulfonil)indol, un solid brun deschis (1,6 g, 77%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 1-[5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indol-3-il]propan-1-onă, cu excepția faptului că, după stingerea cu apă, reacția a fost neutralizată prin adăugare de soluție de NaOH la 0 °C.

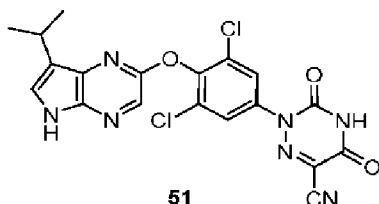
3,5-diclor-4-[[3-(ciclopropilmetil)-1-(4-metilbenzensulfonil)-indol-5-il]oxi]anilină, un solid galben deschis (1,3 g, 78%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1-(4-metil-benzensulfonil)-indol-5-il]oxi]anilină.

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-(ciclopropilmetil))-1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid roșu (1,18 g, 62%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[3-(ciclopropilmetil)-1-(4-metilbenzensulfonil)indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid brun deschis (732 mg, 62%), purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând o coloană C18, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-[[3-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid portocaliu (121 mg, 22%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,79 (s, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 2,57 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 0,95-1,02 (m, 1H), 0,47-0,50 (m, 2H), 0,13-0,16 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 466 [M-H]⁺.

Exemplul 45. Sinteza compusului 51



La o soluție agitată de 2-brom-5*H*-pirolo[2,3-*b*]pirazină (14,0 g, 70,7 mmoli), Cs₂CO₃ (34,7 g, 106 mmoli) în DMF (200 mL) a fost adăugat prin picurare [2-(clor-metoxi)etil]trimetilsilan (17,7 g, 106 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la rt și a fost stins cu apă (400 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 500 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (18:1) pentru a se obține 2-brom-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*b*]pirazină sub forma unui solid galben (21 g, 86%).

La o soluție agitată de 2-brom-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*b*]pirazină (20,0 g, 60,9 mmoli) și 4-amino-2,6-diclor-fenol (16,3 g, 91,4 mmoli) a fost adăugat în DMSO (200 mL) au fost adăugate K₂CO₃ (25,3 g, 183 mmoli) și CuI (4,64 g, 24,4 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 90 °C în N₂. Reacția a fost stinsă cu NH₄Cl saturat (apos) și a fost extrasă cu EA (3 x 800 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 600 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă utilizând o coloană C18 (ACN:H₂O=10-60% în 50 min) pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]anilină sub forma unui solid galben (2,2 g, 8%).

La o soluție agitată de 3,5-diclor-4-[(5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]anilină (2,20 g, 5,17 mmoli) în CH₃CN (30 mL) a fost adăugată prin picurare (dimetoximetil)dimetilamină (1,54 g, 12,9 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 80 °C, a fost stins cu apă (50 mL), apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (1:1) pentru a se obține

N-[3,5-diclor-4-[(5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetilmetanimidamidă sub forma unui ulei brun (1,875 g, 72%).

La o soluție agitată de *N*-[3,5-diclor-4-[(5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetilmetananimidamidă (1,83 g, 3,81 mmoli) în DCM (20 mL) au fost adăugate în porții NIS (1,11 g, 4,95 mmoli) și acid *p*-toluensulfonic (0,20 g, 1,16 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la rt și a fost stins cu apă (50 mL). Amestecul a fost extras cu DCM (3 x 50 mL) și

straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (4:1) pentru a se obține *N*-[3,5-diclor-4-[(7-iodo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetilmetananimidamidă sub forma unui ulei brun (1,33 g, 55%).

La un amestec agitat de *A*-[3,5-diclor-4-[(7-iodo-5-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetil-metananimidamidă (980 mg, 1,62 mmoli), PdCl₂(dppf) (106 mg, 0,162 mmoli) și K₂PO₃ (515 mg, 2,42 mmoli) în dioxan (33 mL) și apă (6 mL) a fost adăugat 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (1,09 g, 6,47 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 55 °C în N₂, apoi a fost stins cu apă (60 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 60 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (7:1) pentru a se obține *N*-(3,5-diclor-4-[[7-(prop-1-en-2-il)-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetananimidamidă sub forma unui solid galben (688 mg, 81%).

La un amestec agitat de 2-(3,5-diclor-4-[[3-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (688 mg, 1,51 mmoli) în EA (24,0 mL) a fost adăugat Pd/C (90,0 mg, 0,846 mmoli) la rt în N₂. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la rt în H₂, solidele au fost îndepărtate prin filtrare prin Celite, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza 2-[3,5-diclor-4-[[3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui ulei galben (670 mg, 93%). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

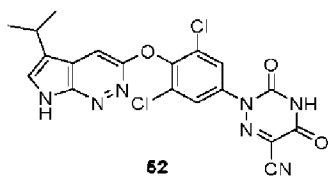
La o soluție agitată de (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[(7-izopropil-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetil-metananimidamidă (670 mg, 1,28 mmoli) în alcool etilic (15 mL) a fost adăugată prin picurare etilendiamină (347 mg, 5,77 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 80°C apoi a fost concentrat la presiune redusă. Amestecul a fost diluat cu EA (40 mL), a fost spălat cu saramură (2 x 30 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(7-izopropil-5-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]anilină sub forma unui solid brun (700 mg, produs brut).

(*Z*)-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-[(7-izopropil-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-5*H*-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil)hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil, un solid roșu (800 mg, produs brut), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-[(1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi]fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

2-[3,5-diclor-4-[(7-izopropil-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)-oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid brun (186 mg, 21%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(7-izopropil-5*H*-pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid alb (25,5 mg, 17%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (br, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,11-2,97 (m, 1H), 1,20 (d, *J*=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 456 [M-H]⁺.

Exemplul 46. Sinteza compusului 52



La o soluție agitată de 3-clor-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazină (4,00 g, 26,1 mmoli) și NEt₃ (3,96 g, 39,2 mmoli) în DCM (50 mL) a fost adăugat prin picurare [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilan (13,02 g, 78,4 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte la rt și a fost stins cu apă (100 mL), apoi a fost extras cu DCM (3 x 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 100 mL), au fost

uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu PE:EA (10:1) pentru a se obține 3-clor-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazină sub forma unui solid galben (3,50 g, 47%).

La o soluție agitată de 3-clor-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirolo[2,3-*c*]piridazină (3,20 g, 11,3 mmoli) și (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilformimidamidă (2,63 g, 11,3 mmoli) în THF (40 mL) au fost adăugate aduct Pd₂(dba)₃ - cloroform (1,17 g, 1,13 mmoli), JosiPhos (625 mg, 1,13 mmoli) și Cs₂CO₃ (7,35 g, 22,5 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat timp de 48 ore la 95 °C în N₂ și a fost stins cu apă (50 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 60 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu PE:EA (1:2) pentru a se obține (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-((7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi)fenil)-*N,N*-dimetilformimidamidă sub forma unui solid galben (2,2 g produs brut).

La un amestec agitat de (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[[7-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (1,12 g, 2,33 mmoli) în DCM (12 mL) au fost adăugate în porții NIS (0,68 g, 3,02 mmoli) și acid *p*-toluensulfonic (0,12 g, 0,699 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la rt și a fost stins cu apă (30 mL) la rt. Amestecul a fost extras cu DCM (3 x 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 30 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu PE:EA (4:1) pentru a se obține (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[(5-iodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetil-metanimidamidă sub forma unui solid brun (600 mg, produs brut).

La un amestec agitat de (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[(5-iodo-7-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (650 mg, 1,07 mmoli), diclorura de 1,1'-Bis (di-*t*-butilfosfino)ferocen paladiu (69,9 mg, 0,107 mmoli) și K₂PO₃ (341 mg, 1,61 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL) și apă (2 mL) a fost adăugat 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (721 mg, 4,29 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la 50 °C în N₂ și a fost stins cu apă (50 mL) la rt, apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu PE:EA (3:1) pentru a se obține (*E*)-*N*-(3,5-diclor-4-[[5-(prop-1-en-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă sub forma unui solid brun (675 mg, produs brut).

La un amestec agitat de (*E*)-*N*-(3,5-diclor-4-[[5-(prop-1-en-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetil-metanimidamidă (800 mg, 1,54 mmoli) în EA (10 mL) a fost adăugat Pd:C (300 mg) la rt în hidrogen. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la rt, apoi a fost filtrat și turta de filtrare a fost spălată cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetil-metanimidamidă sub forma unui ulei galben (1 g, produs brut).

La o soluție agitată de (*E*)-*N*-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-*N,N*-dimetil-metanimidamidă (1,00 g, 1,92 mmoli) în EtOH (9 mL) a fost adăugat prin picurare NaOH (9 mL, 9,00 mmoli, 1 M) la rt. Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la 80 °C apoi a fost diluat cu apă (30 mL) și a fost extras cu EA (3x40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2x30 mL), au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]anilină (900 mg, produs brut).

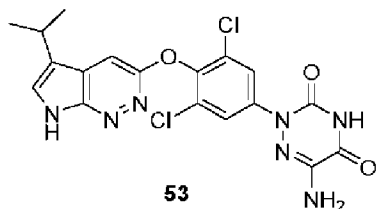
(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-7-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil, un solid roșu (920 mg), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil, cu excepția faptului că reacția a fost agitată timp de 10 min la 0°C. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid brun (690 mg, 69%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (24,8 mg, 31%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,28 (s, 1H), 12,03-12,05(m,

1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,73-7,75(m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 1,32 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 458[M+H]⁺.

Exemplul 47. Sinteza compusului 53

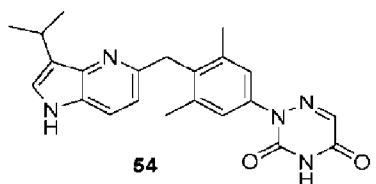


Transformarea compusului 52 în 53 a fost analogă cu metoda de preparare a 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)oxi]-fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionei pentru a se obține acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic sub forma unui solid galben (190 mg). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție agitată de acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (150 mg, 0,314 mmoli) și DPPA (260 mg, 0,943 mmoli) în *t*BuOH (3 mL) a fost adăugat prin picurare NEt₃ (127 mg, 1,26 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 85 °C apoi a fost stins cu apă (30 ml) la rt și a fost extras cu EA (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, eluat cu PE:EA (3:1) pentru a se obține *t*-butil-*N*-[2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamate sub forma unui solid galben (130 mg, produs brut).

La o soluție agitată de *t*-butil-*N*-[2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamate (120 mg) în DCM (1 mL) a fost adăugat prin picurare TFA (2 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la rt și a fost concentrat la presiune redusă. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ (20 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3x30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2x20 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (44,8 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41-12,07(br, 2H), 7,85-7,92(m, 2H), 7,68-7,79(m, 2H), 6,41(s, 2H), 3,10-3,20(m, 1H), 1,36-1,21 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 448[M+H]⁺.

Exemplul 48. Sinteza compusului 54

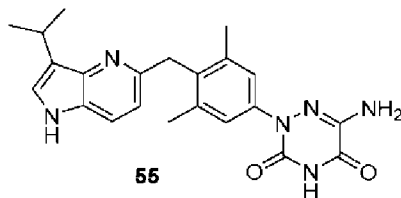


La un amestec de trifluormetansulfonat de [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil] (50 mg, 86,1 μmoli), 2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (29,2 mg, 258 μmoli), di-*t*-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (8,28 mg, 17,2 μmoli) și K₂CO₃ (35,7 mg, 258 μmoli) în *t*BuOH (3 mL) a fost adăugat Pd₂(dba)₃ (7,89 mg, 8,61 μmoli) cu protecție cu N₂. Amestecul a fost agitat la 110 °C timp de 90 de minute sub iradiere cu microunde. Reacția a fost diluată cu H₂O (5 ml) și a fost extrasă cu EA (3x 5 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-50% EA în PE) pentru a se obține 2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben (60 mg, 98%, puritate 37%).

Deprotejarea tosil a fost efectuată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-[(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril pentru a se obține 2-[4-[[3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (5,88 mg, 15%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H),

7,56 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,20 (td, J=6,8, 13,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 6H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 390,3[M+H]⁺.

Exemplul 49. Sinteza compusului 55



5-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolil-sulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină, un solid galben (1,36 g, 73%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 5-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină.

4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenol, un solid alb (1 g, 88%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenol.

Un amestec de trifluormetansulfonat de [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil] (600 mg, 1,03 mmoli), bis(pinacolato)dibor (525 mg, 2,07 mmoli), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (84,4 mg, 103 μmoli), KOAc (304 mg, 3,10 mmoli) în DMSO (10 mL) a fost degazat și purjat cu N₂. Amestecul a fost agitat la 130 °C timp de 16 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost împărțit între H₂O (30 ml) și EA (50 ml). Faza organică a fost separată, a fost spălată cu saramură (30 mL), a fost uscată pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% EA în PE) pentru a se obține 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil]-metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină sub forma unui solid galben (340 mg, 59%).

La o soluție de 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (290 mg, 519 μmoli) în acetonă (12 mL) și H₂O (6 mL) au fost adăugate NaIO₄ (1,11 g, 5,19 mmoli, 287,71 μL) și NH₄OAc (400 mg, 5,19 mmoli) la 25°C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost extras cu EA (3 x 10 mL). Straturile organice au fost spălate cu saramură (20 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă, apoi purificat prin TLC preparativă (SiO₂, PE:EA=1:1) pentru a se obține acid [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-boronic sub forma unui solid alb (190 mg, 76%).

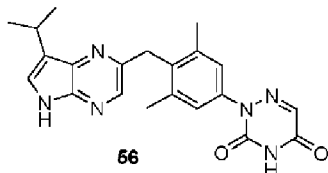
Un amestec de 6-amino-4-(benziloximetil)-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (252 mg, 1,02 mmoli), acid [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]boronic (440 mg, 923 μmoli), piridină (146 mg, 1,85 mmoli, 149 μL), site moleculare 4Å (5 g) și Cu(OAc)₂ (83,9 mg, 462 μmoli) în DMF (15 ml) a fost degazat și purjat cu O₂, apoi amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 16 ore în atmosferă de O₂ (cu ajutorul balonului). Amestecul de reacție a fost răcit la 25 °C și a fost diluat cu EA (30 mL), apoi solidele au fost îndepărtate prin filtrare. Filtratul a fost spălat cu H₂O (3 x 10 ml), saramură (20 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0-30% EA în PE) pentru a se obține 6-amino-4-(benziloximetil)-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unei gume galbene (140 mg, 20%).

O soluție de 6-amino-4-(benziloximetil)-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolil-sulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (140 mg, 206 μmoli) în TFA (5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EA (10 ml) și pH-ul a fost ajustat la 7 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată). Stratul organic a fost separat, și stratul apos a fost extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin TLC preparativă (SiO₂, PE:EA=1:2) pentru a se obține 6-amino-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (45 mg, 39%).

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 6-amino-2-[4-[[3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă, un solid alb (11,3 mg, 35%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1*H*-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ=12,07 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Hz,

1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,63 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,25 -3,19 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 405,6 [M+H]⁺.

Exemplul 50. Sinteza compusului 56



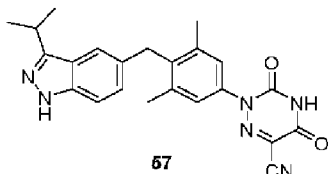
2-(2,6-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)-7-izopropil-5-tosil-5H-pirol[2,3-b]pirazină, un solid galben (520 mg, 73%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirol[3,2-*b*]piridină, cu excepția faptului că reacția a fost încălzită timp de 12 ore.

Acid 4-((7-izopropil-5-tosil-5H-pirol[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)-3,5-dimetilfenil)boronic, un solid galben (670 mg, produs brut), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirol[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-boronic.

4-((Benziloxi)metil)-2-(4-((7-izopropil-5-tosil-5H-pirol[2,3-*b*]pirazin-2-il)-metil)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, un solid galben deschis (110 mg, 11%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-4-(benziloximetil)-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirol[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă.

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-(4-((7-izopropil-5H-pirol[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, un solid alb (20 mg, 80%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-(1H-indol-5-iloxi)fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ=12,48 (brs, 1H), 11,54 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,09-3,17 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,31 (d, J=6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 391,6[M+H]⁺.

Exemplul 51. Sinteza compusului 57



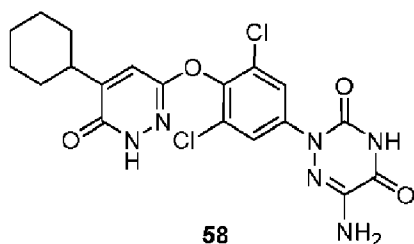
2,2,2-trifluor-*N*-(4-(hidroxi(3-izopropil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă, un solid alb (294 mg, 36%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2,2,2-trifluor-*N*-(4-(hidroxi(3-pentil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă, cu excepția faptului că a fost utilizat *t*-butil litiu (2,2 echiv.).

2,2,2-trifluor-*N*-(4-((3-izopropil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (209 mg, 81%), un solid alb, a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2,2,2-trifluor-*N*-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]metil]-3,5-dimetilfenil)acetamidă.

Deprotejarea de trifluoracetamidă pentru a se obține 4-((3-izopropil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dimetilanilină (141 mg, 96%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-dimetil-4-((3-pentil-U/-indazol-5-il)metil)anilină.

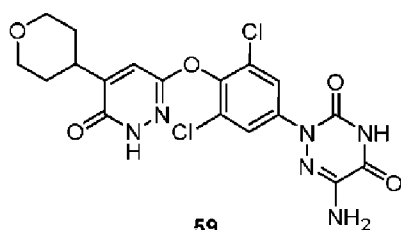
2-(4-((3-izopropil-1H-indazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid portocaliu (10 mg, 8%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril. ¹H RMN (DMSO-*d*₆ 400 MHz): 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 2,28 (s, 6H); 3,22-3,27 (m, 1H); 4,15 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,18 (s, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 12,47 (s, 1H); 12,99 (s, 1H).

Exemplul 52. Sinteza compusului 58



6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(5-ciclohexil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[(5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă pentru a se obține un solid alb (101,1 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,18 (br, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,35-7,36 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H), 1,21-1,84 (m, 10H). LCMS (ESI, *m/z*): 465 [M+H]⁺.

Exemplul 53. Sinteza compusului 59



3,6-diclor-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazină] a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (vezi, de asemenea, Samaritoni, J. G. Alchilarea homolitică a 3,6-diclorpiridazinei. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) sub forma unui solid alb (5,3 g, 68%).

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)hidrazineyliden)-acetil)carbamate de etil, un solid brun (42 g, produs brut), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil, cu excepția faptului că reacția a fost agitată timp de 10 min la 0°C.

La un amestec agitat de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (41,0 g, 119 mmoli) în DMA (400 mL) a fost adăugat în porții KOAc (46,6 g, 475 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 110 °C și a fost stins cu apă (400 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 600 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (3 x 400 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu DCM:MeOH (19:1) pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (24,3 g, 62%).

La o soluție agitată de 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (20 g, 66,9 mmoli) în AcOH (200 mL) a fost adăugat HCl (100 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 ore la 110°C și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost ajustat la pH=9 cu NaOH (1 M). Amestecul rezultat a fost extras cu EA (2 x 80 mL). Amestecul a fost ajustat la pH=5 cu HCl (1 M), apoi a fost extras cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 60 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru și concentrate la presiune redusă pentru a se obține acid 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic sub forma unui solid galben (19 g, produs brut).

La o soluție agitată de acid 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (13,8 g, 43,4 mmoli) în tBuOH (150 mL) au fost adăugate DPPA (29,9 g, 108 mmoli) și NEt₃ (17,7 g, 174 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 85°C și a fost concentrat la presiune redusă, a fost diluat cu apă (100 mL) și a fost extras cu EA (3 x 120 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 80 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu DCM:MeOH (40:1) pentru a se obține *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(difenoxifosforil)-oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)carbamate sub forma unui solid galben (16,0 g, 53%).

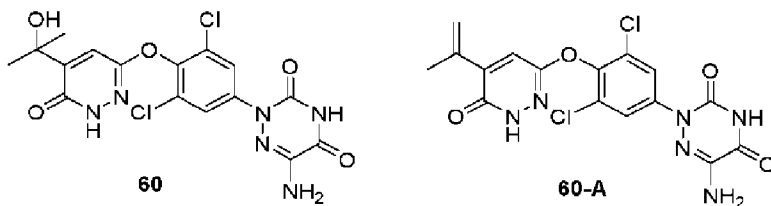
La un amestec agitat de *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(difenoxifosforil)-oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)carbamate (11,0 g, 17,7 mmoli) în tBuOH (200 mL) a fost adăugat prin picurare NaOH (25 mL, 2 M) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 ore la rt și a fost concentrat la presiune redusă. Amestecul a fost diluat cu apă (50 ml), a fost acidificat la pH 6 cu HCl (1 M) și a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 70 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă.

Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu PE:EA (1:1) pentru a se obține *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]-carbammat sub forma unui solid galben (6,0 g, 78%).

La un amestec agitat de 3,6-diclor-4-(oxan-4-il)piridazină (300 mg, 1,29 mmoli) și *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat (501 mg, 1,29 mmoli) în DMSO (10 mL) au fost adăugate K₂CO₃ (534 mg, 3,86 mmoli) și Cul (123 mg, 0,644 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 110 °C în N₂ și a fost stins cu apă (30 ml) la rt. Amestecul a fost extras cu EA (3 x 40 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel DCM:MeOH (3:1) pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(oxan-4-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid brun (280 mg, 36%).

La un amestec agitat de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(oxan-4-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (250 mg, 0,515 mmoli) în AcOH (4 mL) a fost adăugat NaOAc (169 mg, 2,06 mmoli) la rt. Amestecul a fost agitat peste noapte la 100°C apoi a fost stins cu apă (30 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 30 ml), straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu DCM:MeOH (20:1) pentru a se obține produsul brut care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(oxan-4-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (23,3 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 12,26-12,28 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,93-3,99 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 1,58-1,78 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 467 [M+H]⁺.

Exemplul 54. Sinteza compușilor 60 și 60-A



La un amestec de 3,6-diclorpiridazin-4-carboxilat de metil (10,0 g, 48,4 mmoli) în THF (100 mL) a fost adăugat prin picurare NaOCH₃ (9,57 g, 53,1 mmoli, 30% în MeOH) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 0,5 ore la 0°C apoi a fost stins cu NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 150 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 150 ml), straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 150 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Proba a fost purificată prin cromatografie pe coloană (EA:PE=0-30% timp de 30 min) pentru a se obține 6-clor-3-metoxipiridazin-4-carboxilat de metil sub forma unui solid galben (7,3 g, 60%).

La un amestec de 6-clor-3-metoxipiridazin-4-carboxilat de metil (9,00 g, 44,4 mmoli) în THF (100 mL) a fost adăugat prin picurare CH₃MgBr (59,2 mL, 178 mmoli, 3 M în Et₂O) la -50 °C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la -50°C până la 0°C, apoi a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (150 ml) și a fost extras cu EA (3 x 150 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 150 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (EA:PE=0-30% timp de 20 min) pentru a se obține 2-(6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol sub forma unui solid alb murdar (2,35 g, 25%).

La un amestec de 2-(6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol (2,90 g, 14,3 mmoli), (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilmetan-imidamidă (3,67 g, 15,7 mmoli), Cs₂CO₃ (9,33 g, 28,6 mmoli) și JosiPhos (0,85 g, 1,43 mmoli) în THF (30 mL) a fost adăugat Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (1,48 g, 1,43 mmoli). Amestecul a fost agitat timp de 48 ore la 95 °C în N₂ apoi a fost stins cu apă (50 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 80 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 50 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Proba a fost purificată prin cromatografie pe coloană și eluată cu EA:PE pentru a se obține (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă sub forma unui solid galben (690 mg, 11%).

La un amestec de (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (690 mg, 1,73 mmoli) și KI (861 mg, 5,18 mmoli) în DCM (10 mL) a fost adăugat TMSCI (563 mg, 5,18 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte la rt și a fost

stins cu apă (20 mL). Amestecul a fost extras cu DCM (3 x 30 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 20 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă sub forma unui solid galben (670 mg, produs brut).

Un amestec de (*E*)-*N'*-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (670 mg, 1,74 mmoli) în etanol (10 mL) și NaOH (10 mL, 1 M). Amestecul a fost agitat peste noapte la 70 °C apoi a fost concentrat la presiune redusă, a fost diluat cu apă (50 ml) și a fost extras cu EA (3 x 50 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2*H*-piridazin-3-onă sub forma unui solid galben (560 mg, 83%).

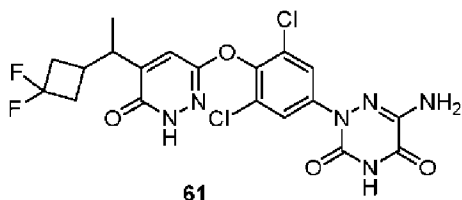
(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-(2-hidroxiopropan-2-il))-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid galben (500 mg, 55%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]-fenil)-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (380 mg, 80%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxi-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

Etape suplimentare în sinteza compusului 60, 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (63,9 mg, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,2-12,4 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 1,51 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

Compusul 60-A, 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-5-(prop-1-en-2-il)-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă a fost obținut sub forma unui solid alb (13,8 mg, 8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,0-12,5 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,49 (s, 3H), 5,57 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

Exemplul 55. Sinteza compusului 61



La o soluție de diizopropilamină (5,18 g, 51,2 mmoli) în THF (60 mL) a fost adăugat prin picurare *n*-BuLi (19,5 mL, 2,5 M în hexan, 48,7 mmoli) la -78 °C în N₂. Soluția a fost agitată la -78~-50°C timp de 0,5 ore. 2-(3,3-difluorociclobutil)acetat de metil (preparat conform procedurilor detaliate în WO2015005901 și în WO20150023913) (4 g, 24,4 mmoli) în THF (10 mL) a fost adăugat prin picurare la -78°C. Soluția a fost agitată la -78 °C timp de 0,5 ore. A fost adăugat CH₃I (4,50 g, 31,7 mmoli) la -78°C. Amestecul de reacție a fost încălzit lent la rt timp de 3 ore, apoi a fost stins cu apă (30 ml) și a fost extras cu EA (3 x 50 ml). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza 2-(3,3-difluorociclobutil)propanoat de metil sub forma unui ulei galben (3,9 g, produs brut).

La o soluție de 2-(3,3-difluorociclobutil)propanoat de metil (3,8 g, 21,3 mmoli) în THF (40 mL) și MeOH (10 mL) a fost adăugată soluție de NaOH (10 N, 20 mL). Soluția a fost agitată peste noapte la rt. pH-ul a fost ajustat la 5 cu HCl (1 N). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Fazele organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza acid 2-(3,3-difluorociclobutil)propanoic sub forma unui ulei galben (1,5 g, produs brut).

3,6-diclor-4-[1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-piridazină a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină (vezi de asemenea Samaritoni, J. G. Alchilarea homolitică a 3,6-diclorpiridazinei. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) pentru a se obține un ulei galben (390 mg, 21%).

6-amino-2-[3,5-diclor-4-[[6-clor-5-[1-(3,3-difluorociclobutil)-etil]piridazin-3-il]oxi]-fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă, un ulei galben (280 mg, 33%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(oxan-4-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă.

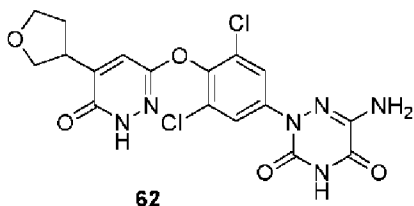
La o soluție de 6-amino-2-[3,5-diclor-4-([6-clor-5-[1-(3,3-difluor-ciclobutil)etil]piridazin-3-il]oxi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (280 mg, 0,539 mmoli) în AcOH (8 mL) a fost adăugat NaOAc (221 mg, 2,69 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și a fost stins cu apă (50 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 minute, solidul a fost filtrat și spălat cu apă (2 x 10 mL) și PE (2 x 5 mL), apoi a fost uscat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-([5-[1-(3,3-difluorciclobutil)etil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (34,2 mg, 13%). LCMS (ESI, *m/z*): 523 [M+Na]⁺.

Enantiomerii au fost separați prin HPLC pre-chirală preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: CHIRALPAK IA, 3 x 25 cm, 5 μm; Faza mobilă A:Hex:DCM=3:1 (10 mM NH₃-CH₃OH)-HPLC, faza mobilă B:EtOH-HPLC; Debit: 40 ml/min; Gradient: 10 B până la 10 B în 50 min; 220/254 nm; Volum de injectare: 1 ml; Număr de cicluri: 14; Purificarea a avut ca rezultat (RT 1: 35,6 min (compusul 61-A (RT 1 = 35,6 min, 43,9 mg) sub forma unui solid alb murdar, și compusul 61-B (RT 2 = 42,1 min, 41,8 mg).

61-A: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,28 (br, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,54 (br, 2H), 2,99 - 3,04 (m, 1H), 2,73 (br, 1H), 2,51 - 2,60 (m, 1H), 2,44 - 2,50 (m, 2H), 2,12 - 2,24 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 501 [M+H]⁺. [α]_D²² = +18° (MeOH, C=1mg/mL).

Și (RT2: 42,1 min (compus 61-B), 41,8 mg) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (br, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,53 (br, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 2,69 - 2,74 (m, 1H), 2,52 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,50 (m, 2H), 2,12 - 2,24 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 501 [M+H]⁺. [α]_D²² = -14° (MeOH, C=1mg/mL).

Exemplul 56. Sinteza compusului 62

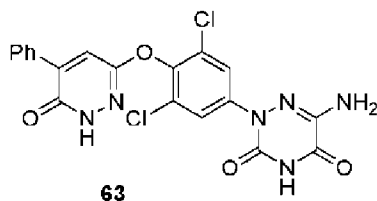


La o soluție de 3,6-diclorpiridazină (5,00 g, 33,6 mmoli) în apă (100 mL) au fost adăugate în porții azotat de argint (2,85 g, 16,8 mmoli) și acid oxolan-3-carboxilic (3,90 g, 33,6 mmoli) la rt și apoi a fost agitată la 50°C. La amestec a fost adăugat în porții acid sulfuric (9,88 g, 101 mmoli) la 50 °C și a fost agitat la 60 °C. Apoi a fost adăugat persulfat de amoniu (23 g, 101 mmoli) în apă (50 mL) și a fost agitat timp de 1 oră la 70°C. Amestecul a fost neutralizat la pH 9 cu soluție de NaOH (2N). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (10:1) pentru a furniza 3,6-diclor-4-(oxolan-3-il)piridazină sub forma unui ulei galben deschis (2,8 g, 36%).

La o soluție de 3,6-diclor-4-(oxolan-3-il)piridazină (330 mg, 1,51 mmoli) și *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]-carbammat (586 mg, 1,51 mmoli) în DMSO (10 mL) au fost adăugate K₂CO₃ (625 mg, 4,52 mmoli) și CuI (28,7 mg, 0,15 mmoli). Reacția a fost agitată la 110 °C timp de 16 ore în N₂, apoi a fost stinsă cu apă (50 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 50 mL), a fost spălat cu saramură (30 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu MeOH:DCM (1:20) pentru a se obține *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(oxolan-3-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat sub forma unui solid brun (600 mg, 49%).

La o soluție de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(oxolan-3-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (420 mg, 0,89 mmoli) în AcOH (10 mL) a fost adăugat NaOAc (292 mg, 3,56 mmoli). Reacția a fost agitată peste noapte la 100°C. Soluția de reacție a fost turnată în apă (100 mL) și a fost filtrată. Precipitatul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-hidroxi-5-(oxolan-3-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (72,8 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,28-12,30 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,80-4,01 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

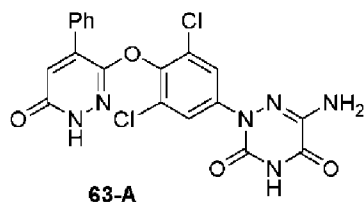
Exemplul 57. Sinteza compusului 63



La o soluție de 3,6-diclor-piridazină (5,00 g, 33,6 mmoli) și acid fenil boronic (8,18 g, 67,1 mmoli) în apă (180 mL) și 1,2-diclorețan (180 mL) au fost adăugate Selectfluor™ (23,8 g, 67,1 mmoli) și TFA (3,83 g, 33,6 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 2 min și a fost adăugat AgNO₃ (1,14 g, 6,71 mmoli) în apă (20 mL). Apoi amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 16 ore. Soluția a fost extrasă cu DCM (2 x 200 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (25:1) pentru a se obține 3,6-diclor-4-fenilpiridazină sub forma unui solid galben (950 mg, 12%).

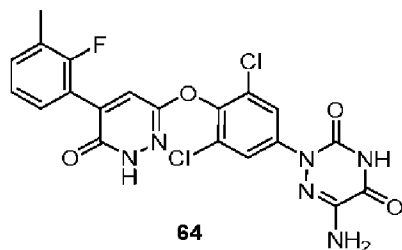
La o soluție de 3,6-diclor-4-fenilpiridazină (338 mg, 1,50 mmoli) și *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxiifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat (585 mg, 1,50 mmoli) în DMSO (15 mL) au fost adăugate K₂CO₃ (623 mg, 4,50 mmoli) și CuI (143 mg, 0,75 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 110 °C timp de 16 ore în N₂, apoi a fost stins cu apă (100 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu PE:EA (2:3) pentru a obține *t*-butil-*N*-(2-[3,5-diclor-4-[(6-clor-5-fenilpiridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)carbammat sub forma unui solid brun (350 mg, 32%).

La o soluție de 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(6-clor-5-fenilpiridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (350 mg, 0,733 mmoli) și în AcOH (10 mL) a fost adăugat NaOAc (240 mg, 2,93 mmoli). Reacția a fost agitată peste noapte la 100°C și a fost răcită la rt. Soluția de reacție a fost turnată în apă (100 mL) și a fost filtrată. Precipitatul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(6-hidroxi-5-fenilpiridazin-3-il)oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (30,4 mg, 9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,88 (s, 3H), 7,49-7,52 (m, 3H), 6,55 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.



Produsul regioizomeric 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (63-A) a fost izolat. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 2H), 7,55 - 7,59 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (s, 2H).

Exemplul 58. Sinteza compusului 64



Un balon cu fund rotund de 250 ml a fost încărcat cu Na₂CO₃ (6,00 g, 56,6 mmoli), dioxan (45,0 mL), apă (15 mL) în N₂. Amestecul a fost agitat timp de 10 min la rt. Au fost adăugate 4-brom-6-cloropiridazin-3-amină (5,90 g, 28,3 mmoli), acid 2-fluor-3-metilfenilboronic (4,79 g, 31,1 mmoli), complex PdCl₂(dppf)-DCM (2,31 g, 2,83 mmoli). Reacția a fost agitată peste noapte la 110 °C în N₂. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare. Straturile organice au fost separate cu 400 mL de EA:saramură (1:1). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (40:60) pentru a furniza 6-clor-4-(2-fluor-3-metilfenil)piridazin-3-amină sub forma unui solid brun (3 g, 37%).

Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu nitrit de *t*-butil (3,38 g, 32,8 mmoli), clorură cuprică (1,77 g, 13,1 mmoli) în ACN (30,0 ml). A fost adăugată prin picurare 6-clor-4-(2-fluor-3-metilfenil)piridazin-3-amină (2,60 g, 10,9 mmoli) la 0°C. Reacția a fost agitată peste noapte la 60 °C și a fost stinsă cu apă (20 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 50 ml), a fost spălat cu saramură (50 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate la presiune redusă și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe un silicagel cu EA:PE (15:85) pentru a furniza 3,6-diclor-4-(2-fluor-3-metilfenil)-piridazină sub forma unui solid alb murdar (1,1 g, 37%).

Un flacon de 40 ml a fost încărcat cu 3,6-diclor-4-(2-fluor-3-metilfenil)-piridazină (1,10 g, 4,28 mmoli), 4-amino-2,6-diclorfeniloxidanil (0,98 g, 5,56 mmoli), K₂CO₃ (1,77 g, 12,8 mmoli), CuI (0,33 g, 1,71 mmoli), DMSO (10 mL) în N₂. Reacția a fost agitată timp de 16 ore la 90 °C și a fost stinsă cu apă (20 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 50 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe un silicagel cu EA:PE (1:5) pentru a furniza 3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(2-fluor-3-metilfenil)piridazin-3-il]-oxi]anilină sub forma unui solid brun (1,4 g, 78%).

Un flacon de 40 mL a fost încărcat cu 3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(2-fluor-3-metilfenil)piridazin-3-il]oxi]anilină (1,40 g, 3,51 mmoli), NaOAc (1,73 g, 21,1 mmoli), AcOH (14 mL) în N₂. Reacția a fost agitată peste noapte la 100°C. Reacția a fost stinsă cu apă (20 ml), a fost extrasă cu EA (3 x 50 ml) și straturile organice au fost spălate cu saramură (50 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Au fost adăugate NaOH (1,40 g, 35,1 mmoli), MeOH (7 mL) și apă (7 mL). Reacția a fost agitată peste noapte la 120°C. Reacția a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate la presiune redusă și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silicagel cu EA:PE (3:7) pentru a furniza 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-(2-fluor-3-metilfenil)-2H-piridazin-3-onă sub forma unui semisolid brun (950 mg, 57%).

(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil, un solid brun (800 mg, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-177-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)acetil)carbamate de etil.

2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-177-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid brun (400 mg, 64%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3, 5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

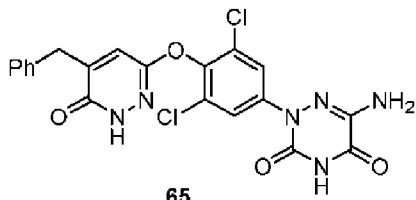
Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (250 mg, 0,499 mmoli), HCl (2 mL), AcOH (10 mL). Reacția a fost agitată timp de 2 ore la 120 °C și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu soluție saturată de NaHCO₃ (20 mL), amestecul a fost extras cu EA (3 x 30 mL) și straturile organice au fost aruncate. pH-ul stratului apos a fost ajustat la 5-6 cu HCl concentrat. Soluția a fost extrasă cu CHCl₃: izopropanol = 3:1 (3 x 40 mL), straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a furniza acid 2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic sub forma unui solid alb murdar (110 mg, 41%).

Un balon cu fund rotund de 25 ml a fost încărcat cu acid 2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (110 mg, 0,211 mmoli), difenilfosforil azidă (174 mg, 0,634 mmoli), NEt₃ (85,6 mg, 0,846 mmoli), *t*BuOH (5 mL) în N₂. Reacția a fost agitată peste noapte la 85°C și a fost stinsă cu apă (10 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 30 ml), a fost spălat cu saramură (20 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă cu EA:PE (4:1) pentru a se obține *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-il]carbamate sub forma unui solid alb murdar (80 mg, 46%).

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxi-4H-1,2,4-triazin-6-il]carbamate (130 mg, 0,220 mmoli), DCM (5 mL), TFA (1 mL). Reacția a fost agitată peste noapte la rt și a fost concentrată la presiune redusă. pH-ul reziduului a fost ajustat la 8 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată). Soluția a fost extrasă cu EA (3 x 30 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (30 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a furniza 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (10,3 mg, 9%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 0,3H), 12,29 (s, 0,3H), 7,90 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,21 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,48-6,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).
LCMS (ESI, m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Exemplul 59. Sinteza compusului 65



4-benzil-3,6-diclor-piridazină, un ulei galben (270 mg, 27%), a fost preparată în mod similar cu 3,6-diclor-4-izopropilpiridazină.

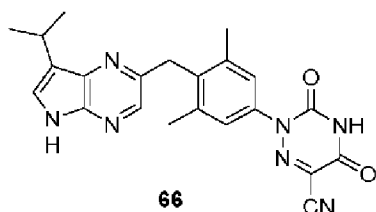
10 La o soluție de 4-benzil-3,6-diclorpiridazină (270 mg, 1,13 mmoli) și *t*-butil-*N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat (483 mg, 1,24 mmoli) în DMSO (10 mL) au fost adăugate K_2CO_3 (468 mg, 3,39 mmoli) și CuI (215 mg, 1,13 mmoli). Reacția a fost agitată la 110 °C timp de 16 ore în N_2 și a fost stinsă cu apă (100 ml). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe o coloană de silice cu MeOH:DCM (4:96) pentru a se obține *t*-butil-*N*-(2-[4-[(5-benzil-6-clorpiridazin-3-il)oxi]-3,5-diclorfenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il)carbammat sub forma unui solid brun (400 mg, 36%).

15 La o soluție de 6-amino-2-[4-[(5-benzil-6-clorpiridazin-3-il)oxi]-3,5-diclorfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (240 mg, 0,49 mmoli) în AcOH (6 mL) a fost adăugat NaOAc (160 mg, 1,95 mmoli). Reacția a fost agitată peste noapte la 100°C și a fost răcită la rt. Soluția de reacție a fost turnată în apă (100 mL) și a fost filtrată. Precipitatul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține 6-amino-2-[4-[(5-benzil-6-hidroxipiridazin-3-il)oxi]-3,5-diclorfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (56,6 mg, 24%).

25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27-12,30 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,24-7,37 (m, 6H), 6,53 (s, 2H), 3,87 (s, 2H).

LCMS (ESI, m/z): 495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Exemplul 60. Sinteza compusului 66



30 2-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]pirazină sub forma unui solid galben (770 mg, 70%) a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 5-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină.

35 Un amestec de 2-[(4-benziloxi-2,6-dimetil-fenil)metil]-7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]pirazină (610 mg, 1,13 mmoli) în DCM (20 mL) și a fost adăugat BBr_3 (1,42 g, 5,65 mmoli, 544,54 μL). Amestecul de reacție a fost degazat și purjat cu N_2 de 3 ori, apoi amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de NaHCO_3 (15 mL) la 0 °C și apoi a fost diluat cu H_2O (25 mL) și a fost extras cu DCM (3 x 45 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EA:PE=0-10%) pentru a se obține 4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo-[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetil-fenol sub forma unui solid galben (400 mg, 79%).

40 Trifuormetansulfonat de [4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetil-fenil], un solid alb (430 mg, 83%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru trifluormetansulfonat de [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil].

45 Un amestec de trifluormetansulfonat de [4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetilfenil] (280 mg, 481 μmoli), carbamat de *t*-butil (226 mg, 1,93 mmoli), XantPhos (68,9 mg, 144 μmoli), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,8 mg, 48,1 μmoli) și Cs_2CO_3 (627 mg, 1,93 mmoli) în dioxan (10 mL) a fost

degazat și purjat cu N₂, apoi amestecul a fost agitat la 100 °C timp de 4 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă, apoi reziduul a fost diluat cu H₂O (20 ml) și a fost extras cu EA (3 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA:PE=0-15%) pentru a se obține *t*-butil-*N*-[4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)-pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetilfenil]carbammat sub forma unei gume galbene (290 mg, 76%).

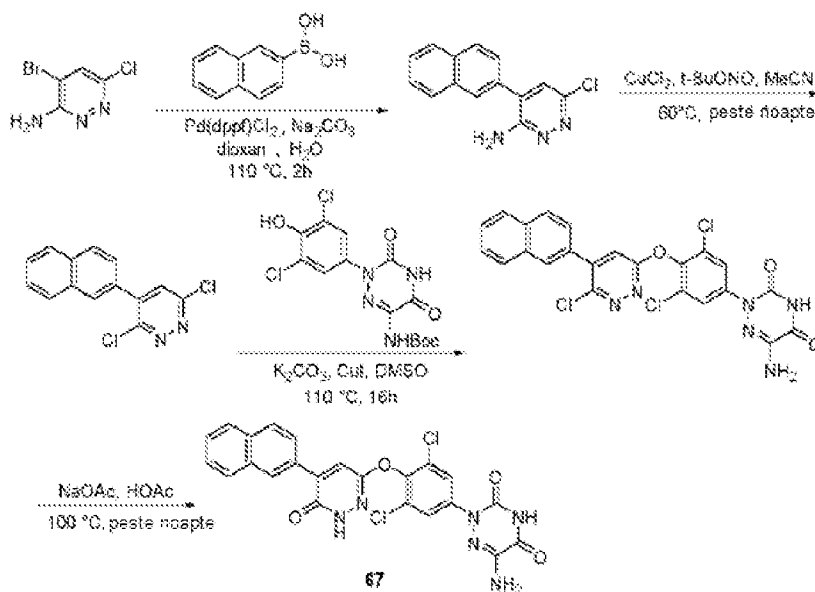
La o soluție de *t*-butil-*N*-[4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)-pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]carbammat (356 mg, 454 μmoli) în DCM (3 mL) a fost adăugat TFA (518 mg, 4,54 mmoli, 336,27 μL). Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (5 mL) la 20°C, apoi a fost diluat cu H₂O (5 ml) și a fost extras cu DCM (3 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EA:PE=0-30%) pentru a se obține 4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolil-sulfonil)pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetilanilină sub forma unui solid galben (183 mg, 89%).

N-[2-ciano-2-[[4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]-metil]-3,5-dimetil-fenil]hidrazono]acetil]carbammat de etil, un solid galben (90 mg, 47%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil]carbammat de etil.

La o soluție de *N*-[2-ciano-2-[[4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]hidrazono]acetil]carbammat de etil (146 mg, 237 μmoli) în AcOH (15 mgO,97) a fost adăugat NaOAc (97,3 mg, 1,19 mmoli). Amestecul a fost agitat la 130 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă, a fost ajustat la pH 7-8 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 5 ml) apoi a fost extras cu EA (3 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate la presiune redusă și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 2-[4-[[7-izopropil-5-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-di-metil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid galben (100 mg, produs brut).

Deprotejarea de gruparea tosil pentru a se obține 2-[4-[[7-izopropil-5*H*-pirolo[2,3-*b*]-pirazin-2-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril, un solid galben (34,8 mg, 48%), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 5-[2,6-diclor-4-(6-ciano-4,5-dioxo-3,5*H*-1,2,4-triazin-2-il)fenoxi]-1*H*-indol-3-carboxilat d metil. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ=12,98 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,19 -3,07 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,32 (d, J=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 416,3[M+H]⁺.

Exemplul 61. Sinteza compusului 67 și 67-A



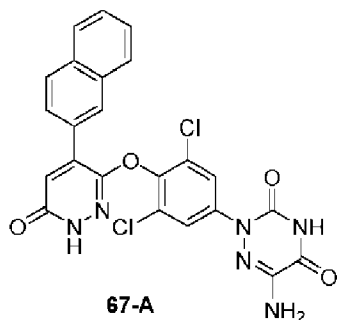
Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu carbonat de sodiu (2,03 g, 19,190 mmoli), dioxan (20 ml) și apă (4 ml). Amestecul a fost agitat timp de 10 min la rt. Au fost adăugate 4-brom-6-cloropiridazin-3-amină (2 g, 9,595 mmoli), acid 2-naftalin boronic (1,82 g, 10,555 mmoli) și PdCl₂ (dppf) (783,57 mg, 0,960 mmoli). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 110 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost diluat cu EA (20 mL) și a fost filtrat prin umplutură de Celite, tamponul de Celite a fost spălat cu EA

(2 x 10 mL) și filtratul a fost spălat cu saramură (20 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (PE:EA=10:1) pentru a furniza 6-clor-4-(naftalin-1-il)piridazin-3-amină sub forma unui solid galben (1,75 g, 68%). LCMS (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

La o soluție de $CuCl_2$ (1,10 g, 8,212 mmoli) în CH_3CN (5 mL) a fost adăugat azotat de t-butil (2,12 g, 20,531 mmoli) la 0°C. A fost adăugată prin picurare 6-clor-4-(naftalin-2-il)piridazin-3-amină (1,75 g, 6,844 mmoli) în CH_3CN (15 mL). Amestecul de reacție a fost agitat 18 ore la 60°C. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și a fost filtrat prin umplutură de Celite, tamponul de Celite a fost spălat cu EA (3 x 10 mL), apoi a fost stins cu apă (10 mL) și a fost extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (EA:PE=1:10) pentru a se obține 3,6-diclor-4-(naftalin-2-il)piridazină sub forma unui solid galben (990 mg, 50%). LCMS (ESI, m/z): 275 $[M+H]^+$.

La o soluție de 3,6-diclor-4-(naftalin-2-il)piridazină (400,00 mg, 1,454 mmoli), *N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de t-butil (565,83 mg, 1,454 mmoli) și K_2CO_3 (602,79 mg, 4,362 mmoli) în DMSO (8 mL) a fost adăugat CuI (83,07 mg, 0,436 mmoli) în N_2 . Soluția a fost agitată peste noapte la 110 °C apoi a fost stinsă cu apă (10 mL). Amestecul a fost acidificat la pH ~5 cu HCl (1 M, apos), apoi a fost extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 x 20 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (EA:PE=1:1) pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(naftalin-2-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid roșu (300 mg, 37%). LCMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

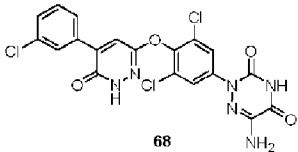
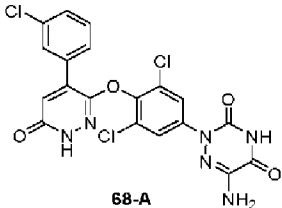
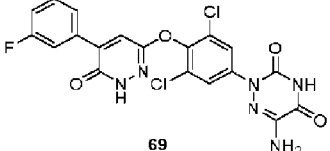
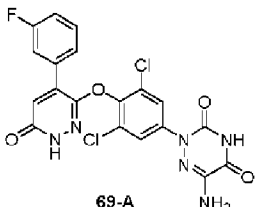
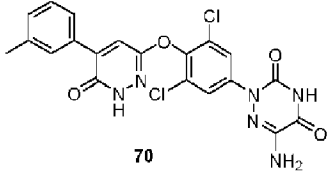
La o soluție de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(naftalin-2-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (300 mg, 0,568 mmoli) în acid acetic (6 mL) a fost adăugat $NaOAc$ (233,16 mg, 2,842 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit la rt, a fost stins cu apă (20 mL) și apoi a fost agitat timp de 10 min. Solidul a fost filtrat și spălat cu apă (2 x 10 mL) și PE (2 x 5 mL), apoi a fost uscat la presiune redusă, apoi a fost purificat prin HPLC preparativă (coloană XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 mm, 5 μm ; Faza mobilă A: apă (0,05% TFA), Faza mobilă B: CAN; Debit: 25 mL/min; Gradient: 49 %B până la 69 %B în 7 min; 220 nm) pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(naftalin-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (40,4 mg, 14%). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,55 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 5H), 7,89 (s, 2H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 6,55 (br, 2H). LCMS (ESI, m/z): 509 $[M+H]^+$.

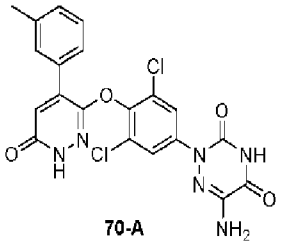
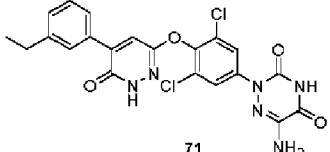
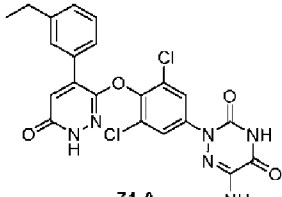
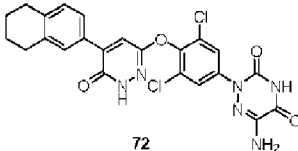
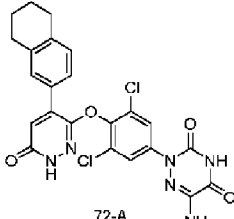


6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(naftalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (67-A) a fost izolată în timpul sintezei 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(naftalin-2-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionei. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) 12,44 (br, 1H), 12,27 (br, 1H), 8,38 (br, 1H), 8,03 - 8,11 (m, 3H), 7,88 - 7,93 (m, 3H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,52 (br, 2H).

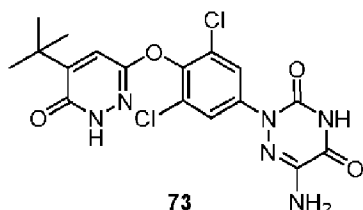
Compușii 68, 69, 70, 71, 72 au fost preparați în mod similar, așa cum a fost descris în Exemplul 61. Producții regioizomeri 68-A, 69-A, 70-A, 71-A și 72-A au fost de asemenea izolați.

Structură	LCMS (ESI, m/z)	^1H RMN

 68 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	493 [M+H] ⁺	¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,55 (br, 1H), 12,28 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 3H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 6,53 (s, 2H).
 68-A 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(3-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	493 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,45 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,85 - 7,88(m, 3H), 7,77 (d, J= 6,6Hz, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,55 (s, 2H).
 69 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	477 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (br, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,54 (br, 2H).
 69-A 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	477 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,46 (br, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 3H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,54 (br, 2H).
 70 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(m-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	473 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,28 - 12,45 (m, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 3H), 7,74 - 7,77 (m,2H), 7,30- 7,40 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

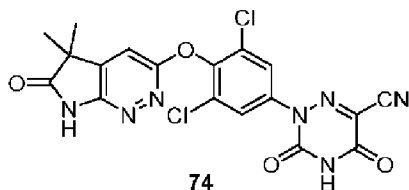
 70-A 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(m-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	473 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,28 - 12,38 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).
 71 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3-etilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	487 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,29 - 12,45 (m, 2H), 7,79 - 7,88 (m, 3H), 7,77 - 7,79 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 6,54 (br, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
 71-A 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(3-etilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	487 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,28 - 12,38 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,61 -7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,67 -
6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((4-(3-etilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă		2,74 (m, 2H), 1,19 - 1,26 (m, 3H).
 72 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-1,6-dihidro-piridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,23 - 12,41 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,67 - 7,69 (m, 2H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 6,53 (br, 2H), 2,77 (br, 4H), 1,76 (br, 4H).
 72-A 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,34 - 12,42 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,53 (br, 2H), 2,78 (br, 4H), 1,76 (br, 4H).

Exemplul 62: Sinteza compusului 73



6-amino-2-(4-((5-(*t*-butil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(oxan-4-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,29 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). LCMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Exemplul 63: Sinteza compusului 74



3-clor-7-(4-metoxibenzil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6*H*-pirololo[2,3-*c*]piridazin-6-onă a fost preparată conform procedurii din literatură (Tet. Lett. 2015, 56, 772-774).

Un amestec de 3-clor-7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirololo[2,3-*c*]piridazin-6-onă (6 g, 18,88 mmoli), *N*-(3,5-diclor-4-hidroxi-fenil)-*N,N*-dimetil-formamidină (4,40 g, 18,88 mmoli), Pd(dbtbf)Cl₂ (1,23 g, 1,89 mmoli), Cs₂CO₃ (18,46 g, 56,64 mmoli) în dioxan (100 mL) a fost degazat și purjat cu N₂ de 3 ori. Amestecul a fost agitat la 100 °C timp de 16 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (200 ml) și a fost extras cu EA (3 x 150 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA:PE=0-50%) pentru a se obține *N'*-[3,5-diclor-4-[7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-6-oxo-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi-fenil]-*N,N*-dimetil-formamidină sub forma unui solid brun (6,5 g, 67%).

La o soluție de *N'*-[3,5-diclor-4-[7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-6-oxo-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi-fenil]-*N,N*-dimetil-formamidină (4,5 g, 8,75 mmoli) în 2-propanol (80 mL) a fost adăugat NH₂NH₂ hidrat (4,38 g, 87,48 mmoli, 4,25 mL) la 20 °C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 80 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins de H₂O (160 ml) și a fost extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EA în PE: 0-50%) pentru a se obține 3-(4-amino-2,6-diclor-fenoxi)-7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirololo[2,3-*c*]piridazin-6-onă sub forma unui solid alb (3,2 g, 80%).

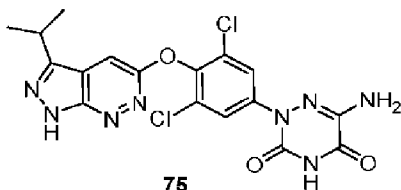
(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((7-(4-metoxibenzil))-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il)oxi)fenil)hidrazin-iliden)acetil)carbamate de etil (6,46 g, 5,16 mmoli, 74%, puritate 50%), un solid portocaliu, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil.

La o soluție de *N*-[2-ciano-2-[[3,5-diclor-4-[7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-6-oxo-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxifenil]hidrazono]acetil]carbamate de etil (6,46 g, 5,16 mmoli) în DMF (60 mL) a fost adăugat într-o porție Et₃N (2,61 g, 25,78 mmoli, 3,59 mL) la 20 °C. Amestecul a fost agitat la 90 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (150 ml) și a fost extras cu EA (3 x 150 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (MeOH:DCM=0-5%) pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-6-oxo-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid brun (4,1 g, 96%).

La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-[7-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-6-oxo-pirololo[2,3-*c*]piridazin-3-il]oxi-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (780 mg, 1,34 mmoli) în ACN (10 mL) și H₂O (10 mL) a fost adăugat CAN (2,21 g, 4,03 mmoli, 2,01 mL) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 ml) și a fost extras cu EA (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin HPLC preparativă ([Coloană:

Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 μ m; Faza mobilă: de la 15% ACN în apă (0,225% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) până la 45% ACN în apă (0,225% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[(5,5-dimetil-6-oxo-7H-pirol[2,3-c]piridazin-3-il)oxi]fenil]3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril sub forma unui solid alb (61,1%). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,55 (br s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,09 (br s, 3H), 1,39 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 64: Sinteza compusului 75



La o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (4,55 g, 32,22 mmoli, 5,47 mL) în THF (20 mL) la -30°C a fost adăugat prin picurare $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 11,28 mL) timp de 30 min. După adăugare, amestecul a fost agitat la -30 °C timp de 30 de minute, apoi au fost adăugate prin picurare 3,6-diclorpiridazină (3 g, 20,14 mmoli) și 2-metilpropanal (1,60 g, 22,15 mmoli, 2,02 mL) în THF (20 mL) la -65 °C. Amestecul a fost agitat la -65 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl (soluție apoasă saturată, 10 mL) la -60 °C. Amestecul a fost prelucrat cu un lot anterior și apoi a fost diluat cu H_2O (100 mL) și a fost extras cu EA (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (80 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA:PE=0-15%) pentru a se obține 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)-2-metilpropan-1-ol sub forma unui lichid galben (3,34 g, 15%).

La o suspensie de NaH (4,11 g, 102,68 mmoli, puritate 60%) în THF (40 mL) au fost adăugate 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)-2-metilpropan-1-ol (2,27 g, 10,27 mmoli) și TBSCl (3,10 g, 20,54 mmoli, 2,52 mL) în THF (10 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu H_2O (10 mL), apoi a fost diluat cu H_2O (50 mL) și a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-5% EA în PE) pentru a se obține 4-(1-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-3,6-diclorpiridazină sub forma unui lichid galben (2,49 g, 72%).

La o soluție de 4-amino-2,6-diclor-fenol (3 g, 16,85 mmoli) în toluen (30 mL) a fost adăugat DMF-DMA (2,21 g, 18,54 mmoli, 2,46 mL). După adăugare, amestecul a fost agitat la 100 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține un reziduu, care a fost triturat (PE:EA=6:1) pentru a se obține N' -(3,5-diclor-4-hidroxi-fenil)- N,N -dimetilformimidamidă sub forma unui solid brun (4,05 g).

N' -(4-((5-(1-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-6-clor-piridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)- N,N -dimetilformimidamidă (3,86 g, 74%), un solid galben, a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]anilină, cu excepția faptului că reacția a fost încălzită timp de 16 ore la 90°C.

La N' -(4-((5-(1-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)-6-clor-piridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)- N,N -dimetilformimidamidă (3,85 g, 6,84 mmoli) în THF (30 mL) a fost adăugat TBAF (1 M, 13,68 mL) la 25 °C și amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 6 ore. Amestecul a fost stins cu NH_4Cl (soluție apoasă saturată, 50 mL) și a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține N' -(3,5-diclor-4-((6-clor-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridazin-3-il)oxi)fenil)- N,N -dimetilformimidamidă (3,67 g, produs brut) sub forma unui solid galben.

N' -(3,5-diclor-4-((6-clor-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridazin-3-il)oxi)fenil)- N,N -dimetilformimidamidă (3,6 g, produs brut) în DCM (40 mL) a fost adăugat într-o porție reactiv Dess-Martin (6,84 g, 16,12 mmoli, 4,99 mL) la 25 °C și amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu NaHCO_3 (soluție apoasă saturată, 50 mL) și a fost extras cu DCM (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă combinată (EA:PE=0-40%) pentru a se obține N -(3,5-diclor-4-((6-clor-5-izobutirilpiridazin-3-il)oxi)fenil)- N,N -dimetilformimidamidă sub forma unui ulei galben (2,23 g, 53%).

La o soluție de N' -(3,5-diclor-4-((6-clor-5-izobutirilpiridazin-3-il)oxi)fenil)- N,N -dimetilformimidamidă (1,3 g, 3,13 mmoli) în 2-propanol (20 mL) a fost adăugat NH_2NH_2 hidrat (5,4 g, 107,87 mmoli, 5,24 mL) și amestecul a fost agitat la 90°C timp de 72 ore în N_2 . Amestecul a fost diluat cu

H₂O (50 ml) și a fost extras cu EA (3 x 50 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice (EA în PE: 0-40%) pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi]anilină sub forma unui solid galben (435 mg, 40%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 338[M+H]⁺.

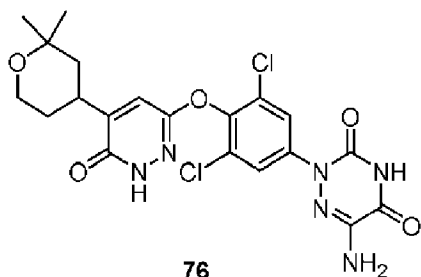
(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (960 mg), un solid galben, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)acetil)carbamate de etil și a fost utilizat în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (compusul 75A, 910 mg, 76%), un solid roșu, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonyl)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril, cu excepția faptului că amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C timp de 12 ore și că a fost utilizat NaOAc. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =13,97 (s, 1H), 13,28 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 459[M+H]⁺.

Acid 2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (415 mg, 37%), un solid galben, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[-6-isopropil-4-[-6-isopropil-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS (ESI, *m/z*): 478[M+H]⁺.

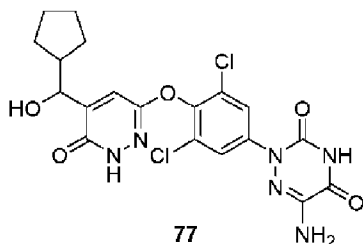
La o soluție de acid 2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (410 mg, 0,857 mmoli) în DMF (8 mL) a fost adăugat Et₃N (260 mg, 2,57 mmoli, 0,357 mL) la 0 °C, urmată de adăugare lentă de DPPA (472 mg, 1,71 mmoli, 0,371 mL) în N₂. Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 3 ore. Apoi a fost adăugată H₂O (1 mL) și reacția a fost încălzită la 100 °C timp de încă 2 ore. Amestecul a fost diluat cu H₂O (50 ml) și a fost extras cu EA (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă [Fenomenex Luna C18 100 x 30 mm x 5 μm; Faza mobilă: de la 35% ACN în apă (0,225%FA) până la 65% ACN în apă (0,225%FA)] pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((3-izopropil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-5-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă sub forma unui solid alb (120 mg, 31%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ =13,92 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 449,1[M+H]⁺.

Exemplul 65: Sinteza compusului 76



6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H, 4H)-dionă, un solid alb (95,2 mg, 27%), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(oxan-4-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 - 12,27 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,13 - 3,20 (m, 1H), 1,68 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,40 (t, J= 12,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 495 [M+H]⁺.

Exemplul 66: Sinteza compusului 77



Un balon cu fund rotund de 500 ml a fost încărcat cu 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (6,20 g, 43,9 mmoli) în THF (60 ml) în N₂. A fost adăugat prin picurare *n*-BuLi (12,1 mL, 30,2 mmoli) la -75 °C. Amestecul a fost încălzit la 0°C și a fost agitat timp de 30 de minute. Apoi amestecul a fost răcit la -75 °C și a fost adăugată prin picurare 3,6-diclorpiridazină (3,00 g, 20,1 mmoli) în THF (60 mL). Amestecul a fost agitat timp de 30 min la -75 °C. A fost adăugată prin picurare ciclopentancarboxaldehidă (5,93 g, 60,4 mmoli) în THF (30 mL). Reacția a fost agitată timp de 90 de minute la -75 °C, apoi a fost stinsă cu NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 100 mL) și a fost extrasă cu EA (3 x 100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând o coloană C18 (MeCN:apă+0,05%TFA)=85:15) pentru a furniza (6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)(ciclopentil)metanol sub forma unui ulei galben (1,7 g, 30%). LCMS (ESI, *m/z*): 247 [M+H]⁺.

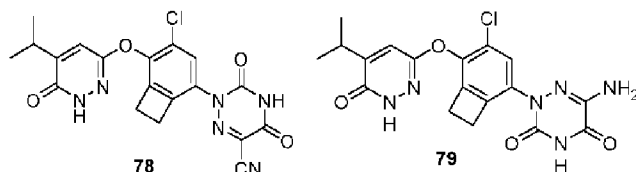
Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu ciclopentil(3,6-diclorpiridazin-4-il)metanol (1,40 g, 5,66 mmoli), imidazol (1,54 g, 22,7 mmoli), clorură de *t*-butildimetilsilil (2,56 g, 17,0 mmoli), DMF (15 mL) în N₂. Reacția a fost agitată peste noapte la rt. Reacția a fost stinsă cu apă (10 ml), apoi a fost extrasă cu EA (3 x 30 ml), a fost spălată cu saramură (30 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu (EA:PE=3:97) pentru a furniza 4-[[*t*-butildimetilsilil]oxi]-(ciclopentil)metil]-3,6-diclorpiridazină sub forma unui ulei incolor (1,3 g, 63%). LCMS (ESI, *m/z*): 361 [M+H]⁺.

Un flacon de 8 ml a fost încărcat cu 4-[[*t*-butildimetilsilil]oxi]-(ciclopentil)metil]-3,6-diclorpiridazină (1,30 g, 3,60 mmoli), *N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamit de *t*-butil (1,40 g, 3,60 mmoli), CuI (342 mg, 1,80 mmoli), K₂CO₃ (1,24 g, 9 mmoli), DMSO (20 mL) în N₂. Reacția a fost agitată peste noapte la 110 °C și a fost stinsă cu apă (80 mL). Solidele au fost îndepărtate prin filtrare. Filtratul a fost extras cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 50 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=15:85) pentru a furniza 6-amino-2-[4-[[*t*-butildimetilsilil]oxi]-(ciclopentil)metil]-6-clorpiridazin-3-il]oxi]-3,5-diclorfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid brun (360 mg, 14%). LCMS (ESI, *m/z*): 613 [M+H]⁺.

Un flacon de 40 ml a fost încărcat cu 6-amino-2-[4-[[*t*-butildimetilsilil]oxi]-(ciclopentil)metil]-6-clorpiridazin-3-il]oxi]-3,5-diclorfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (170 mg, 0,277 mmoli), NaOAc (90,8 mg, 1,11 mmoli), CH₃CO₂H (5 ml) în N₂. Reacția a fost agitată peste noapte la 110°C. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată la 8,0 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată). Soluția a fost extrasă cu DCM (3 x 20 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 10 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul a fost dizolvat în CH₃OH (2 ml). A fost adăugat NaOH (55,4 mg, 1,38 mmoli) în apă (2 mL). Reacția a fost agitată timp de 2 ore la 50 °C. Reacția a fost stinsă cu H₂O (10 ml), apoi a fost extrasă cu EA (3 x 20 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 10 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 6-amino-2-[4-[[*t*-butildimetilsilil]oxi]-(ciclopentil)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]-3,5-diclorfenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid brun (150 mg, 57%). LCMS (ESI, *m/z*): 595 [M+H]⁺.

6-amino-2-[3,5-diclor-4-[[5-[ciclopentil(hidroxi)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă, un solid alb (3,4 mg), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-[3,5-diclor-4-[[3-isopropil-1*H*-indol-5-il]oxi]-fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril, cu excepția faptului că reacția cu TBAF a avut loc la rt. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (br, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,34 (br, 2H), 5,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,63 (br, 1H), 2,22 (br, 1H), 1,44 - 1,57 (m, 8H). LCMS (ESI, *m/z*): 481 [M+H]⁺.

Exemplul 67: Sinteza compușilor 78 și 79.



La o soluție de 1-(benziloxy)-2-brombenzen (10 g, 38,003 mmoli) și amidă de sodiu (4,45 g, 114,010 mmoli) în THF (150 mL) a fost adăugată 1,1-dietoxietenă (13,24 g, 114,010 mmoli) în N₂. Reacția a fost agitată la 70°C timp de 16 ore. Soluția a fost turnată în apă cu gheață (100 mL), a fost acidificată cu acid clorhidric concentrat (25 mL) și a fost extrasă cu EA (2 x 200 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=1:50) pentru a se obține 5-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-onă sub forma unui solid alb (3,3 g, 37%). GCMS (ESI, *m/z*): 224 [M].

La o soluție de 5-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-onă (9 g, 40,132 mmoli) în CH₃OH (250 ml) a fost adăugat NaBH₄ (3,036 g, 80,264 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă cu apă și a fost extrasă cu EA (2 x 200 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=1:15) pentru a obține 5-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-ol sub forma unui solid alb. GCMS (ESI, *m/z*): 226 [M]. (7,4 g, 77%).

La o soluție de iod (11,41 g, 44,945 mmoli) în toluen (90 mL) a fost adăugată trifenilfosfină (10,22 g, 38,953 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 5 minute în N₂ și a fost adăugat imidazol (6,12 g, 89,891 mmoli). Amestecul a fost agitat la rt timp de 10 min și a fost adăugat 5-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-ol (3,39 g, 14,982 mmoli) în toluen (30 mL). Soluția a fost agitată la rt timp de 1 oră și a fost stinsă cu sulfat de sodiu (soluție apoasă saturată, 100 ml). Amestecul a fost extras cu EA (100 mL x 3), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=1:50) pentru a obține 2-(benziloxy)-8-iodobicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trienă sub forma unui ulei galben. GCMS (ESI, *m/z*): 336 [M]. (4,46 g, 84%).

La o soluție de LiAlH₄ (4,01 g, 105,601 mmoli) în THF (100 mL) a fost adăugată prin picurare 2-(benziloxy)-8-iodobicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trienă (14,20 g, 42,240 mmoli) în THF (150 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min și a fost stins cu apă cu gheață (200 ml) și a fost ajustat la pH=5 cu acid clorhidric concentrat. Amestecul a fost extras cu EA (3 x 200 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a obține 2-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trienă sub forma unui ulei incolor. GCMS (ESI, *m/z*): 210 [M]. (8,900 g, 90%).

La o soluție de 2-(benziloxy)bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trienă (7 g, 33,290 mmoli) în metanol (175 mL) A fost adăugat Pd/C (3 g). Reacția a fost agitată timp de 16 ore la rt sub hidrogen și a fost filtrată. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=1:20) pentru a obține bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol sub forma unui ulei incolor. LCMS (ESI, *m/z*): 119 [M-H]⁺. (1,66 g, 35%).

La o soluție de bicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol (1 g, 8,323 mmoli) și diizopropilamină (84,22 mg, 0,832 mmoli) în DCM (37,50 mL) a fost adăugată prin picurare clorură de sulfonă (1123,34 mL, 3 mmoli) în DCM (1123,33 mL) la 0 °C. Reacția a fost agitată la rt timp de 16 ore și a fost stinsă cu apă (100 mL). Amestecul a fost extras cu DCM (3 x 50 mL), a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel (EA:PE=1:50) pentru a obține 3-clorbicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol sub forma unui ulei galben (760 mg, 51%). LCMS (ESI, *m/z*): 153 [M-H]⁺.

La o soluție de 3-clorbicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol (800 mg, 5,175 mmoli) în acid acetic (22 mL) a fost adăugat HNO₃ (326,09 mg, 5,175 mmoli) în acid acetic (2 mL) la 0°C. Reacția a fost agitată la rt peste noapte și a fost stinsă cu apă (100 mL). Amestecul de reacție a fost extras cu EA (3 x 50 mL), a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu (EA:PE=1:50) pentru a obține 3-clor-5-nitrobicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol (500 mg, 41%) sub forma unui solid galben. LCMS (ESI, *m/z*): 198 [M-H]⁺.

La o soluție de 3-clor-5-nitrobicyclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol (500,00 mg, 2,505 mmoli) în etanol (20 mL) și H₂O (10 ml) au fost adăugate Fe (699,50 mg, 12,526 mmoli) și NH₄Cl (1,072 g, 20,041 mmoli). Amestecul a fost agitat timp de 5 ore la 60 °C. Amestecul a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu DCM (6 x 50 mL). Filtratul a fost extras cu diclormetan (3 x 300 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune

redușă pentru a se obține 5-amino-3-clorobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-ol (450 mg, 95%) sub forma unui solid brun. LCMS (ESI, m/z): 170 $[M+H]^+$.

4-clor-5-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-amină (640 mg, 72%), un ulei galben, LCMS (ESI, m/z): 324 $[M+H]^+$, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-izopropilpiridazin-3-il)oxi]anilină.

6-[(5-Amino-3-clorobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)oxi]-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă (300 mg, 52%), un solid brun, LCMS (ESI, m/z): 306 $[M+H]^+$, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-izopropil-2H-piridazin-3-onă.

(2-(2-(4-clor-5-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)hidraziniliden)-2-cianoacetil)-carbamate de etil (250 mg, 77%), un solid galben, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((1-tosil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)-hidraziniliden)-acetil)carbamate de etil. LCMS (ESI, m/z): 473 $[M+H]^+$.

2-[4-Clor-5-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il]-3, 5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril, compusul 78, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbo-nitril și a fost izolat sub forma unui solid galben. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 - 7,20 (br, 2H), 2,96 - 3,13 (m, 5H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 427 $[M+H]^+$, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril.

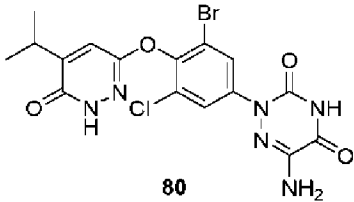
Acid 2-[4-Clor-5-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (180 mg, 82%), un solid alb (LCMS (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic.

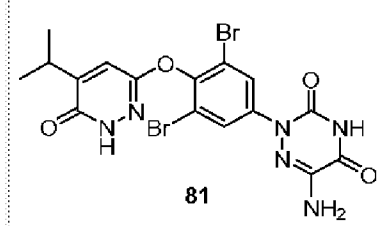
N-(2-[4-Clor-5-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)carbamate (200 mg, 81%), un ulei galben (LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$), a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru *N*-(2-[3,5-diclor-4-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il)-carbamate de *t*-butil.

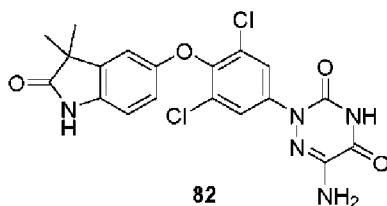
6-amino-2-[4-clor-5-[(5-izopropil-6-oxo-1H-piridazin-3-il)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (92,5 mg, 56%), un solid alb, compusul 79 (^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 - 12,27 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,16 (br, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 1H), 2,95 (br, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 417 $[M+H]^+$), a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(3-izopropil-1H-indol-5-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă.

Exemplul 68: Sinteza compușilor 80 și 81

Sinteza 6-amino-2-(3-brom-5-clor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionei (solid alb, 203,7 mg, 57%) și a 6-amino-2-(3,5-dibrom-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionei a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, cu excepția faptului că 4-amino-2-brom-6-clorofenol a fost folosit în loc de 4-amino-2,6-diclorofenol în sinteza compusului 80, și 4-amino-2,6-dibromfenol a fost folosit în loc de 4-amino-2,6-diclorofenol în sinteza compusului 80.

Structură	LCMS (ESI, m/z)	^1H RMN
 80 6-Amino-2-(3-brom-5-clor-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	469 $[M+H]^+$	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,51 (br, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

 81 6-Amino-2-(3,5-dibrom-4-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	513 [M+H]⁺	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,20 - 12,26 (m, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,52 (br, 2H), 3,03 - 3,08 (m, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H).
---	----------------------------------	---

Exemplul 69: Sinteza compusului 82

5 5-brom-3,3-dimetil-1H-indol-2-onă (3,7 g, 67%), un solid galben, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris în procedurile din WO2000066167 și WO2000066556. LCMS (ESI, *m/z*): 240 [M+H]⁺.

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu 5-brom-3,3-dimetil-1H-indol-2-onă (1,50 g, 6,247 mmoli), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan (4,23 g, 18,742 mmoli), acetat de potasiu (1,84 g, 18,742 mmoli), DMSO (20 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (438,50 mg, 0,625 mmoli) în N₂. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 60 °C în N₂. Soluția a fost purificată prin cromatografie pe C18 cu fază inversă pentru a furniza acid 3,3-dimetil-2-oxo-1H-indol-5-ilboronic (1,2 g, 89%) sub forma unui solid alb. LCMS (ESI, *m/z*): 206 [M+H]⁺.

Un balon cu 3 gâturi cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu *N*-[4-[(benziloxi)metil]-2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (1,20 g, 2,356 mmoli), acid 3,3-dimetil-2-oxo-1H-indol-5-ilboronic (2,42 g, 11,780 mmoli), Cu(OAc)₂ (855,86 mg, 4,712 mmoli), piridină (372,72 mg, 4,712 mmoli), diclormetan (100 mL), site moleculare 4Å (500 mg) în O₂. Reacția a fost agitată timp de 3 zile la rt. Solidele au fost filtrate. Stratul organic a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană C18 (CH₃CN:H₂O+0,05% TFA=7:3) pentru a furniza *N*-[4-[(benziloxi)etil]-2-[3,5-diclor-4-[(3,3-dimetil-2-oxo-1H-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil sub forma unui solid galben (830 mg, 45%). LCMS (ESI, *m/z*): 668 [M+H]⁺.

Un balon cu fund rotund de 50 ml a fost încărcat cu *N*-[4-[(benziloxi)metil]-2-[3,5-diclor-4-[(3,3-dimetil-2-oxo-1H-indol-5-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (500 mg, 0,748 mmoli), DCM (10 mL) în N₂. A fost adăugat prin picurare BBr₃ (1,499 g, 5,983 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare la metanol (5 ml) la 0°C și a fost concentrat la presiune redusă la 0°C. Produsul brut a fost dizolvat în metanol (5 mL) și a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 mm, 5 μm; Faza mobilă A: apă (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 20 B până la 40 B în 7 min; 220 nm; RT1:6,42; Volum de injectare: 6 ml; Purificarea a condus la obținerea de 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(3,3-dimetil-2-oxo-1H-indol-5-il)oxi]fenil]-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid alb (59,4 mg, 18%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (br, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (br, 2H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 448 [M+H]⁺.

Exemplul 70: Sinteza compusului 83

83

84

85

6-amino-2-(3,5-diclor-4-[1'*H*-spiro[ciclohexan-1,3'-indol]-2'-oneoxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă, un solid alb (¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,76 (d, *J* =

4,8 Hz, 1H), 6,49 - 6,53 (m, 3H), 1,86 (br, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$, a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[1 H -spiro[ciclopentan-1,3'-indol]-2'-oneoxi]fenil)-4 H -1,2,4-triazin-3,5-dionă.

5 Exemplit 73: Sinteza compușilor de la 86 până la 89

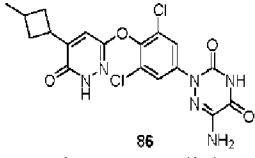
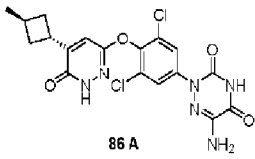
Compusul 86 a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, în care acid 3-metilciclobutan-carboxilic a fost folosit în loc de acid ciclobutan carboxilic. Compusul 86 a fost purificat prin SFC-HPLC [Coloană: (R,R)-Whelk-01, 2,12 x 25 cm, 5 μ m; Faza mobilă A: Hex(0,1%FA)-HPLC, Faza mobilă B: EtOH-HPLC; Debit: 20 ml/min; Gradient: 20 B până la 20 B în 41 min; 254/220 nm] pentru a se obține compusul 86-A (RT1=31,945, 10,8 mg, 98%pur, Coloană SFC analitică:(R,R)-Whelk, 0,46 x 5 cm; 3,5 μ m, Hex (0,1%FA):EtOH=75:25, 1,0 mL/min, RT: 3,788 min), și compusul 86-B (RT2=37,638, 7,1 mg, 98% pur, Coloană SFC:(R,R)-Whelk, 0,46 x 5 cm; 3,5 μ m, Hex (0,1%FA): EtOH=75:25, 1,0 mL/min, Rt: 4,378 min), ambele sub forma unor solide albe.

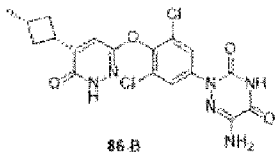
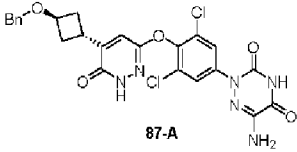
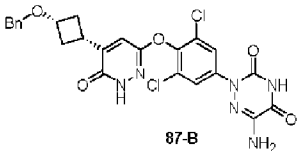
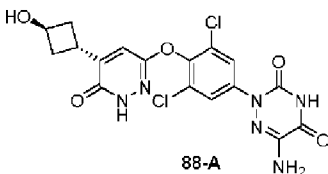
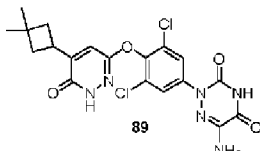
Compuşii 87-A și 87-B au fost preparați în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, cu excepția faptului că acid 3-(benziloxi)ciclobutan-1-carboxilic a fost folosit în loc de acid ciclobutan carboxilic.

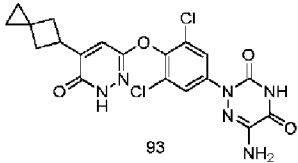
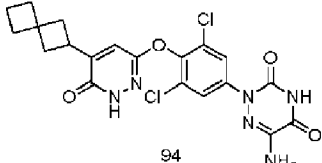
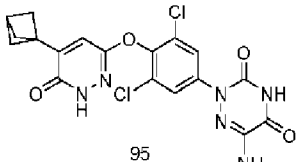
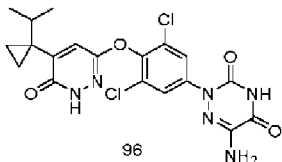
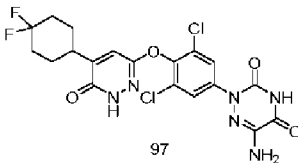
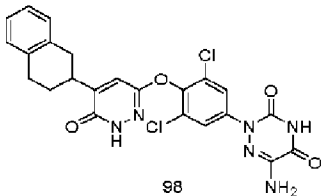
6-amino-2-(4-((5-(3-(benziloxi)ciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă a fost izolată prin HPLC preparativă (Coloană: Coloană Xcelect CSH F-feny OBD, 19 x 250 mm, 5 μ m; Faza mobilă A: Apă (10 mmol/L NH_4HCO_3), Faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 26 B până la 46 B în 9 min; 220 nm; RT: 8,85 min). Aceasta a fost urmată de HPLC preparativă chirală (Coloană: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 μ m; Faza mobilă A: Hex(0,1%FA)-HPLC, Faza mobilă B: EtOH-HPLC; Debit: 20 ml/min; Gradient: 40B până la 40B în 25 min; B040; 220/254 nm; RT: 10,881 min; Volum de injectare: 0,6 ml; Număr de cicluri: 25) pentru a se obține compusul 87-A sub forma unui solid alb (150 mg, 23%); O separare suplimentară a amestecului racemic a fost necesară prin SFC HPLC preparativă (Coloană: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 μ m; Faza mobilă A: CO_2 , Faza mobilă B: IPA (2 mM NH_3 -MEOH); Debit: 40 ml/min; Gradient: 50% B; 220 nm; RT1: 7,1 min; Volum de injectare: 2 ml; Număr de cicluri: 4) pentru a se obține 87-B sub forma unui solid alb murdar (13,3 mg).

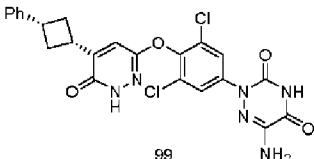
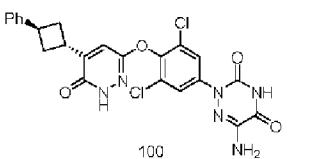
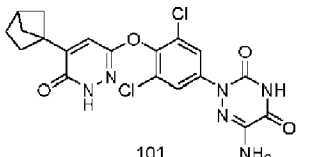
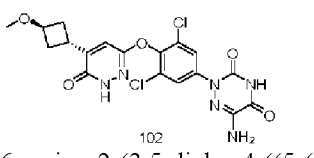
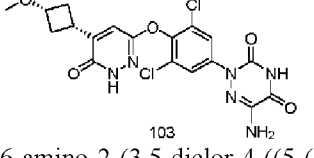
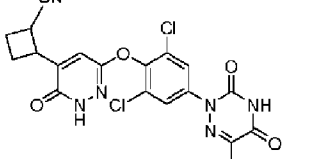
La compusul 87-A (130 mg, 0,239 mmoli) în EA (10 mL) a fost adăugat Pd/C (100 mg). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la rt în H_2 . Amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celite și a fost spălat cu EA (20 mL) și CH_3OH (20 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (coloană XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 mm, 5 μ m; Faza mobilă A: apă (10 mmol/L NH_4HCO_3 +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), faza mobilă B: ACN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 10 B până la 30 B în 7 min; 220 nm; RT: 6,13 min) pentru a furniza 88-A sub forma unui solid alb (52,5 mg, 48%).

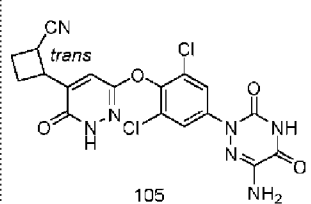
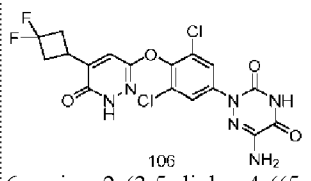
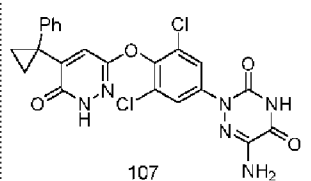
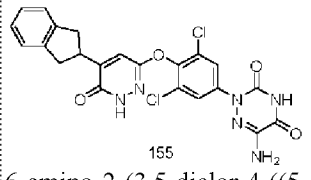
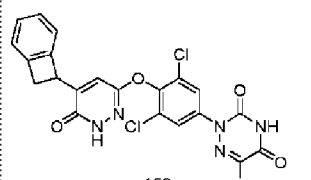
6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3,3-dimetilciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă a fost preparată în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, pornind de la acid 3,3-dimetilciclobutan-1-carboxilic.

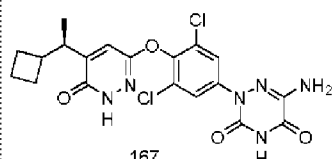
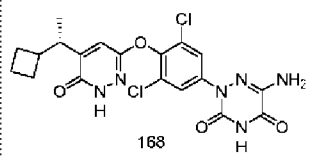
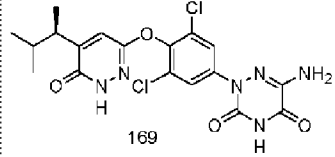
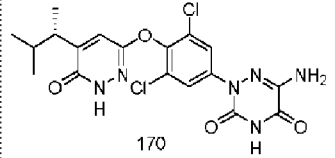
Structură	LCMS (ESI, m/z)	^1H RMN
 86 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(3-metilciclobutil)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă	451 $[M+H]^+$	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,36 - 12,03 (m, 2H), 7,84 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 2,24 - 2,46 (m, 3H), 1,84 - 2,00 (m, 1H), 1,61 - 1,75 (m, 1H), 1,19 - 1,20 (m, 1H), 1,01 - 1,09 (m, 2H).
 86 A 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-((1r,3r)-3-	1 st eluting isomer was labelled 86-A. 451 $[M+H]^+$	^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 - 12,27(m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,40 - 7,41 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 2,29 - 2,45 (m, 3H), 1,60 - 1,78 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

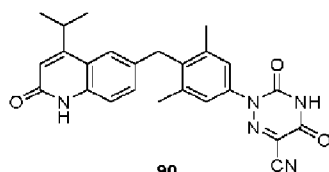
metilciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionă		
 86-B 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-((1,3,3)-metilciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	2 nd eluting isomer was labelled 86-B. 451 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14-12,27 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,49 - 7,50 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 2,23 - 2,38 (m, 3H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H).
 87-A 6-Amino-2-(4-((5-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(benziloxi)ciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	543 [M+H] ⁺	¹ HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12,28 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 5H), 6,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 1,93 - 2,05 (m, 2H).
 87-B 6-Amino-2-(4-((5-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(benziloxi)ciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	543 [M+H] ⁺	¹ HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,10 - 12,40 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 5H), 6,50 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 2,28 - 2,45 (m, 4H).
 88-A Amino-2-[3,5-diclor-4-([6-oxo-5-[(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-hidroxiciclobutil]-1<i>H</i>-piridazin-3-il)oxi)fenil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazin-3,5-dionă	453 [M+H] ⁺	¹ HRMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,10 - 12,42 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,09 - 5,15 (m, 1H), 4,06 - 4,13 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H).
 89 6-Amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3,3-dimetilciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	465 [M+ H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,20 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,45(s, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,08 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H)
Următorii compuși au fost preparați în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-ciclobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionă.		

 93 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(spiro[2,3]hexan-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	463 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,16 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 2,34 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 0,54 - 0,41 (m, 4H).
 94 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(spiro[3,3]heptan-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	477 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,78-1,82 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H), 2,32 (td, 2H, J = 9,3 Hz, 2,8 Hz), 3,36-3,38 (m, 1H), 6,51 (br.s, 2H), 7,4 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,84 (s, 2H), 12,13 (s, 1H), 12,26 (br.s, 1H)
 95 6-amino-2-(4-((5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	449 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,25 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,14 (s, 6H)
 96 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(1-izopropilciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	463 [M-H] ⁻	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,64 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 0,77 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 0,80 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,94 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 12,14 (s, 1H), 12,27 (s, br, 1H)
 97 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(4,4-difluorociclohexil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	501 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,85 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,90 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,89 - 2,11 (m, 6H), 1,62 - 1,68 (m, 2H)
 98 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,82-1,91 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 3H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 12,27 (br s, 1H), 12,29 (s, 1H)

6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă		
 99	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,11 - 12,31 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,58 - 3,66 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 2,53 - 2,63 (m, 2H)
6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-((1s,3s)-3-fenilciclobutil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 - 12,34 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 4H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 2,63 - 2,70 (m, 2H), 2,20 - 2,29 (m, 2H).
 100	513 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 - 12,34 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 4H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 2,63 - 2,70 (m, 2H), 2,20 - 2,29 (m, 2H).
6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-((1r,3r)-3-fenilciclobutil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	463 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12,27 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,71-1,95 (m, 6H), 1,47 -1,55 (m, 2H)
 101	463 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12,27 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,71-1,95 (m, 6H), 1,47 -1,55 (m, 2H)
6-amino-2-(4-((5-(biciclo[2,1,1] hexan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	467 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18-12,27 (m, 2H), 7,85-7,86 (m, 2H), 7,45-7,46 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,16-3,18 (m, 3H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,58-2,65(m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H)
 102	467 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18-12,27 (m, 2H), 7,85-7,86 (m, 2H), 7,45-7,46 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,16-3,18 (m, 3H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,58-2,65(m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H)
6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	467 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19-12,27 (m, 2H), 7,85 -7,86(m, 2H), 7,56-7,57 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,49-3,53(m, 1H), 3,17-3,18 (m, 3H), 2,36 -2,42 (m, 2H), 2,24-2,32(m, 2H)
 103	467 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19-12,27 (m, 2H), 7,85 -7,86(m, 2H), 7,56-7,57 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,49-3,53(m, 1H), 3,17-3,18 (m, 3H), 2,36 -2,42 (m, 2H), 2,24-2,32(m, 2H)
 104	462 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,29 - 12,31 (m, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,78 - 3,97 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,10 - 2,32 (m, 3H)
rac-6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(2-		

metilciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionă		
 105 <i>trans</i>-2-(6-(4-(6-amino-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3<i>H</i>)-il)-2,6-diclorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)ciclobutan-1-carbonitril	462 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,27 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 4H)
 106 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3,3-difluorciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	473 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,31-12,28 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 4H)
 107 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(1-fenilciclopropil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	499 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,21-1,25 (m, 2H), 1,37-1,43 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 12,17 (s, 1H), 12,26 (br s, 1H) ppm
 155 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	499 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,1 (dd, 2H, <i>J</i> = 15,5 Hz, 8,2 Hz), 3,25 (dd, 2H, <i>J</i> = 15,5 Hz, 7,8 Hz), 3,72 (chint, 1H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 6,49 (s, 2H), 7,17 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3,0 Hz), 7,26 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 12,26 (br s, 1H), 12,27 (s, 1H) ppm
 158 6-amino-2-(4-((5-(biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	485 [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,25-12,33 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 6,52 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,63 - 3,69 (m, 1H), 3,19 - 3,24 (m, 1H)

 167 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(1-ciclobutiletel)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	465 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18 -12,28 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,55 - 2,67 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,93 (m, 4H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,9Hz, 3H)
 168 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(1-ciclobutiletel)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	465 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18 -12,28 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,55 - 2,67 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,93 (m, 4H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,9Hz, 3H)
 169 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3-metilbutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	465 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19 (s, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 1,23 (d, J=7,5Hz, 3H), 0,86 (d, J=6Hz, 6H)
 170 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3-metilbutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	465 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19 (s, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 1,23 (d, J=7,5Hz, 3H), 0,86 (d, J=6Hz, 6H)

Exemplul 74: Sinteza compusului 90

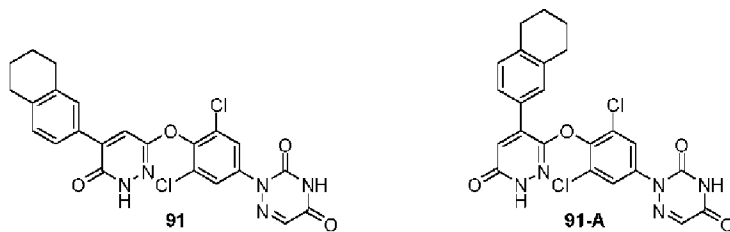
- 5 THF anhidru (5 ml) a fost adăugat la un amestec de 6-brom-4-izopropilchinolin-2(1*H*)-onă (a fost preparat ca în Sinteza (6), 934-942; 2011 și International Journal of Chemical Sciences, 7(3), 1784-1792; 2009) (400 mg, 1,50 mmoli) și NaH 60% (90 mg) la 0 °C, în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 1 oră. Apoi, amestecul a fost răcit la -78 °C și a fost adăugat prin picurare t-BuLi (1,94 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 30 de minute. Apoi a fost adăugată prin picurare la
- 10 amestecul de reacție o soluție de 2,2,2-trifluor-N (4-formil-3,5-dimetilfenil)acetamidă (368 mg) în THF anhidru (5 ml) la -78 °C. Reacția a fost agitată suplimentar la această temperatură timp de 1,5 ore și în final a fost hidrolizată cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (8 ml) și a fost turnată în DCM (50 ml). Faza organică a fost spălată cu apă (3x), a fost uscată pe MgSO₄, a fost filtrată și evaporată până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (20 până la 85% EA în ciclohexan) pentru a se obține 2,2,2-
- 15 trifluor-N-(4-(hidroxi(4-izopropil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-6-il)metil)-3,5-dimetil-fenil)acetamidă sub forma unui solid alb (162 mg, 25%). LCMS (ESI, *m/z*): 433 [M+H]⁺.

Et₃SiH (1,71 mL) și TMSOTf (0,039 mL) au fost adăugate prin picurare la o soluție de 2,2,2-trifluor-N-(4-(hidroxi(4-izopropil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-6-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (255 mg, 0,59 mmoli) în DCM anhidru (29 ml) la 0 °C în N₂. Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 1 oră, baia de gheață a fost îndepărtată și reacția a fost agitată la 25 °C timp de 6 ore. Au fost adăugate suplimentar Et₃SiH (0,57 mL) și TMSOTf (0,013 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la rt. După 16 ore, 36 ore și 42 ore, au fost adăugate suplimentar Et₃SiH (0,57 mL) și TMSOTf (0,013 mL), și amestecul a fost agitat timp de 64 de ore. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscare. Au fost adăugate NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 50 mL) și EA (3x50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (150 mL), au fost uscate pe MgSO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 2,2,2-trifluor-N-(4-((4-izopropil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-6-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (306 mg) care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,22 (s, 6H), 3,20 (hept., J = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 11,09 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H) ppm. LCMS: C₂₃H₂₃F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 417.

NaOH (94 mg) a fost adăugat la o soluție de 2,2,2-trifluor-N-(4-((4-izopropil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-6-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (245 mg, 0,59 mmoli) în MeOH (25 mL) și apă (2,5 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 37 ore. A fost adăugat suplimentar NaOH (23 mg) și încălzirea a continuat timp de 24 ore. Apoi, amestecul de reacție a fost stins cu apă (150 mL). Soluția a fost extrasă cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe MgSO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost evaporat până la uscare. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (MeOH:DCM=0-10%) pentru a se obține 6-(4-amino-2,6-dimetil-benzil)-4-izopropilchinolin-2(1H)-onă sub forma unui solid alb (133 mg, 71%). ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,06 (s, 6H), 3,17 (hept., J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 11,50 (br s, 1H) ppm. LCMS: C₂₁H₂₄N₂O [M+H]⁺: 321.

2-(4-((4-izopropil-2-oxo-1,2-dihidrochinolin-6-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril, compusul 90, a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru 2-(4-[[3-izopropil-1-(4-metilbenzen-sulfonil)indol-5-il]oxi]-3,5-dimetilfenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril, pornind de la 6-(4-amino-2,6-dimetilbenzil)-4-izopropilchinolin-2(1H)-onă.

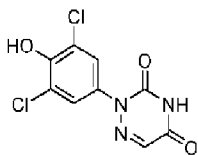
Exemplul 75: Sinteza compusului 91 și 91-A



Apă (17 mL) a fost adăugată la o soluție de acid (5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)boronic (1 echiv., 0,95 g, 5,4 mmoli), 4-brom-6-cloropiridazin-3-amină (1,12 g, 5,4 mmoli), Na₂CO₃ (1,14 g, 10,8 mmoli) și Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,37 g, 0,46 mmoli) în 1,4-dioxan (51 ml). Amestecul de reacție a fost evacuat de N₂ și a fost umplut din nou cu N₂ (3x), și a fost agitat la 110 °C timp de 1 oră. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în EA și a fost spălat cu saramură. Faza apoasă a fost extrasă cu EA (2x). Fazele organice combinate au fost uscate cu Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 10% CH₃OH în DCM) pentru a se obține 6-clor-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazin-3-amină (1,12 g, 80%) sub forma unui solid bej. ¹H-RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ 1,75-1,76 (m, 4H), 2,76-2,77 (m, 4H), 6,32 (br s, 2H), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,30 (s, 1H) ppm.

La o soluție de 6-clor-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazin-3-amină (1,14 g, 4,39 mmoli) au fost adăugate nitrit de t-butil (1,05 mL, 8,78 mmoli) și CuCl (0,87 g, 8,78 mmoli) în CH₃CN anhidru (40 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 24 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în EA, a fost spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (2x), a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 3% CH₃OH în DCM) pentru a se obține 3,6-diclor-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazină (0,81 g, 66%) sub forma unui solid galben. ¹H-RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ 1,77 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 7,21-7,35 (m, 3H), 8,06 (s, 1H) ppm.

Prepararea 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionei.



O soluție răcită de NaNO_2 (3,88 g, 56,2 mmoli) în apă (6,5 mL) a fost adăugată la o soluție de 4-amino-2,6-diclorfenol (10 g, 56,2 mmoli) în HCl 37% (23 mL, 281 mmoli) și apă (63 mL) la 0 °C în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Acest amestec de reacție a fost adăugat lent la un amestec de *N*-(2-cianoacetil)carbamate de etil (10,5 g, 67,4 mmoli), gheață (20 g), apă (25 mL) și piridină (225 mL) la 0°C. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă. Precipitatul a fost dizolvat în DCM și CH_3OH și a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 2-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (11,94 g, 62%) sub forma unui solid galben, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

NaOAc (4 echiv., 11,35 g, 0,14 moli) a fost adăugat la o soluție de 2-(2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)hidraziniliden)acetil)carbamate de etil (11,94 g, 35 mmoli) în acid acetic (330 mL) în N_2 . Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 3 ore și apoi a fost răcit la 0°C, a fost adăugată apă (400 mL) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore. Apoi, precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă, dizolvat în CH_3OH și a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (6,48 g, 63%) sub forma unui solid bej care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Un amestec de 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (1 echiv., 6,48 g, 21,7 mmoli), HCl 37% (16 mL, 195 mmoli) și AcOH (33 mL, 580 mmoli) în N_2 a fost agitat la 120°C timp de 2,5 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă și precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă. Precipitatul a fost dizolvat în CH_3OH și a fost evaporat până la uscare pentru a se obține acid 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (9,2 g) sub forma unui solid galben, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H -RMN (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 (s, 2H), 10,66 (s, 1H), 12,57 (br s, 1H) ppm.

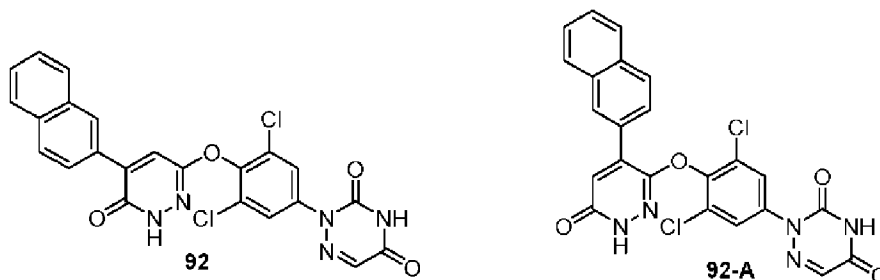
O soluție de acid 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (8,88 g, 27,9 mmoli) în acid mercaptoacetic (14 mL) în N_2 a fost agitată la 170°C timp de 3 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă și precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă. Precipitatul a fost dizolvat în CH_3OH și a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (9,4 g) sub forma unui solid galben, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H -RMN (DMSO , 300 MHz): 4,37 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,61 (s, 1H) ppm.

Un amestec de 3,6-diclor-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazină (780 mg, 2,79 mmoli), 2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (766 mg, 2,79 mmoli), K_2CO_3 (1,16 mg, 8,38 mmoli) și CuI (266 mg, 1,4 mmoli) în DMSO anhidru (13 mL) în N_2 a fost agitat la 120°C timp de 16 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în EtOAc și a fost spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (2x). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2x) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 3% MeOH în DCM) pentru a se obține un amestec de 2-(3,5-diclor-4-((6-clor-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă și 2-(3,5-diclor-4-((6-clor-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)piridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (65:35, 593 mg, 41%) sub forma unui solid bej. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516/518.

Amestecul de compuși regioizomeri (560 mg, 1,08 mmoli) și NaOAc (533 mg, 6,50 mmoli) în AcOH (11 mL) în N_2 a fost agitat la 118 °C timp de 4 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă, a fost filtrat, spălat cu apă (3x) și n-pentan. Precipitatul a fost dizolvat în EtOAc, a fost uscat cu Na_2SO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 5% MeOH în DCM) pentru a se obține două fracțiuni. Prima fracțiune a fost purificată prin triturare cu dietileter (3x) pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,3,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (286 mg, 53%) sub forma unui solid bej. ^1H -RMN (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,76 (br s, 4H), 2,77 (br s, 4H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,82 (s, 3H), 12,41 (s, 1H), 12,49 (br s, 1H) ppm. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516/518.

A doua fracțiune a fost purificată prin triturare cu Et₂O (3x) pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă (64 mg, 12%) sub forma unui solid bej. ^1H -RMN (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,77 (br s, 4H), 2,78 (br s, 4H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 12,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 12,49 (br s, 1H) ppm. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516/518.

Exemplul 76: Sinteza compușilor 92 și 92-A



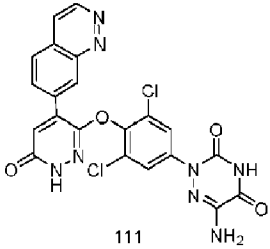
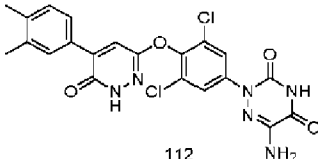
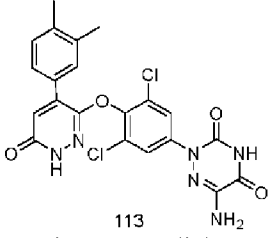
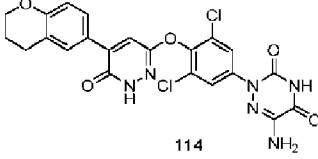
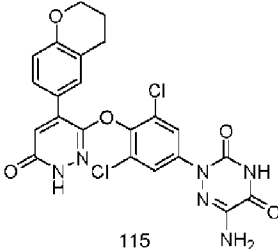
Compușii din titlu au fost preparați utilizând o metodă analogă cu cea descrisă pentru 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă și 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă, cu excepția faptului că acid 2-naftilboronic a fost folosit în reacția de cuplare a arilului în loc de acid (5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)boronic.

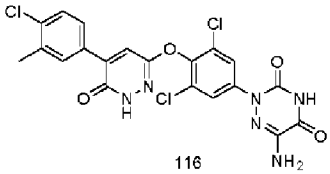
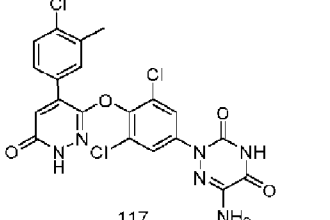
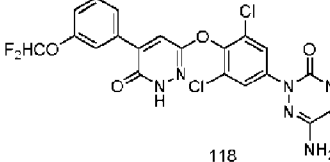
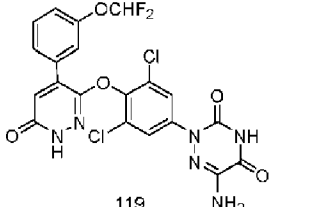
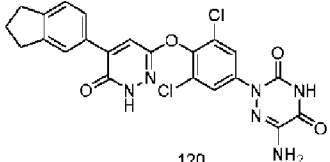
92: ^1H -RMN (400 MHz DMSO- d_6) δ 7,56-7,64 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,96-8,07 (m, 5H), 8,68 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 12,55 (s, 1H) ppm. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494/496.

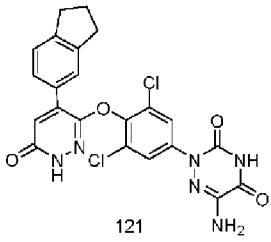
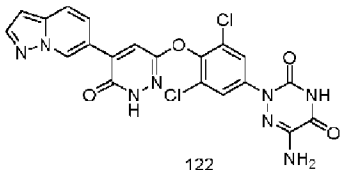
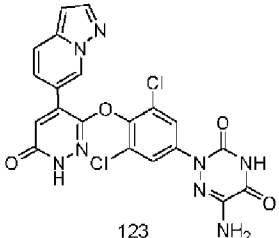
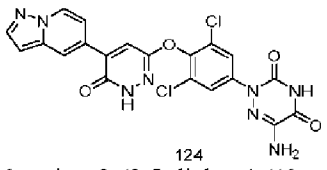
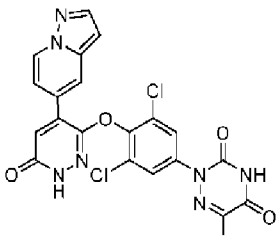
92-A: ^1H -RMN (400 MHz DMSO- d_6) δ 7,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,92 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 12,45 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 12,49 (s, 1H) ppm. LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494/496.

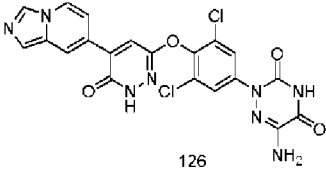
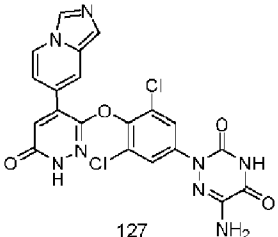
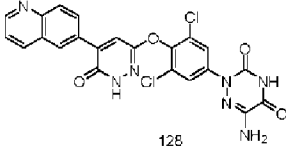
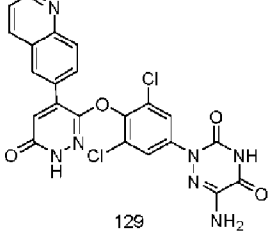
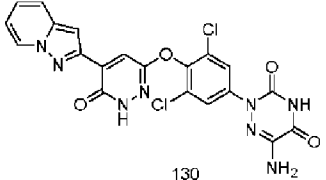
Următorii compuși au fost preparați în mod similar, așa cum a fost descris pentru 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(naftalin-2-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (compusul 67).

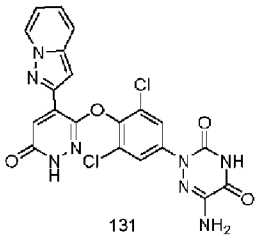
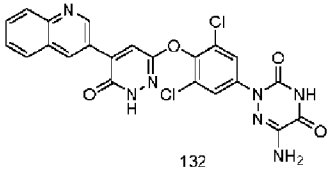
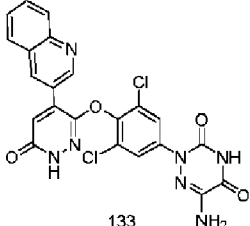
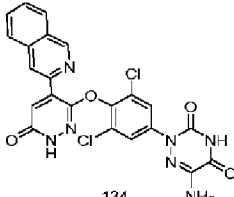
Structură	LCMS (ESI, m/z)	RMN
108 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(cinolin-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[\text{M}+\text{H}]^+=511$	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,56 (Br, 2H), 9,39(d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,71(s, 1H), 8,49-8,46(m, 1H), 8,42-8,38(m, 1H), 8,32-8,21(m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92(s, 2H), 5,79 (Br, 2H)
109 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(cinolin-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[\text{M}+\text{H}]^+=511$	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,54 (Br, 1H), 12,30(s, 1H), 9,49(d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,52(s, 1H), 8,35-8,31(m, 2H), 7,91(s, 2H), 7,37(s, 1H), 6,33 (Br, 2H)
110 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(cinolin-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[\text{M}+\text{H}]^+=511$	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (Br, 1H), 9,45(d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 9,21(s, 1H), 8,39-8,37(m, 1H), 8,37-8,36(m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23-8,17(m, 1H), 7,96(s, 2H), 6,10 (Br, 2H)

oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionă		
 111 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(cinolin-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	$[M+H]^+=511$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (Br,2H), 9,48(d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 8,91(s, 1H), 8,34-8,32(m,1H), 8,29-8,25(m,2H), 7,94 (s,2H), 7,43(s, 1H), 6,18 (Br,2H)
 112 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(3,4-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	$[M+H]^+=487$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,40 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,72-7,87 (m, 5H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,8Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,29 (s, 6H)
 113 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(3,4-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	$[M+H]^+=487$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,38 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,51 -7,57 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,29 (s, 6H)
 114 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(croman-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	$[M+H]^+=515$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,37 C 12,29 (m, 2H), 7,86 C 7,78 (m, 5H), 6,83C 6,81 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,21 C 4,19 (m, 2H), 2,82 C 2,78 (m, 2H), 1,98C 1,95 (m, 6H)
 115 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(croman-6-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-dionă	$[M+H]^+=515$	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (s, 2H), 7,86 (s, 2H) , 7,56 C 7,54 (m, 2H) , 7,03 (s, 1H), 6,90C 6,88 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,21 C 4,19 (m, 2H) , 2,83 C 2,80 (m, 2H), 1,97C 1,94 (m, 2H)

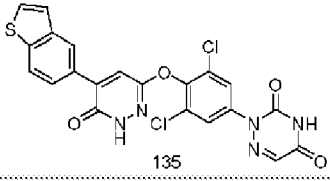
 116 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((5-(4-chloro-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=507	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,51 (br, 1H), 12,27 (br, 1H), 7,87 - 8,06 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).
 117 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((4-(4-chloro-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=507	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,28 - 12,41 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)
 118 5-amino-2-(3,5-dichloro-4-((5-(3-difluorometoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=525	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,29 - 12,57 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 4H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 2H), 6,55 (s, 2H)
 119 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((4-(3-difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=525	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,28 - 12,46 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,59 - 7,72 (m, 3H), 7,36 - 7,39 (m, 2H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 6,55 (s, 2H)
 120 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=525	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,27 - 12,40 (m, 2H), 7,72 - 7,87 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,50 (t, J = 1,8Hz, 4H), 2,01 - 2,11 (m, 2H)

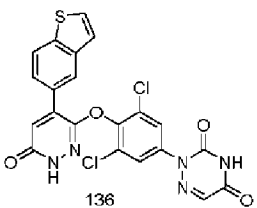
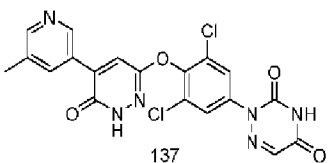
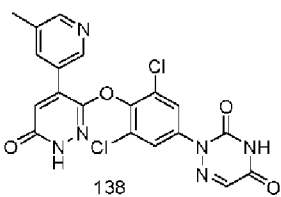
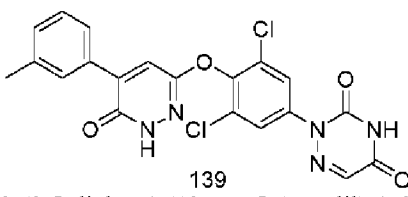
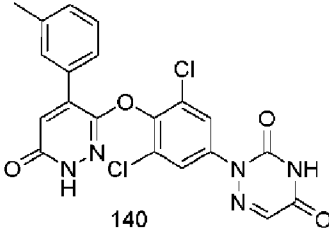
 121 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=525	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,26 - 12,33 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,91 - 2,96 (m, 4H), 2,01 - 2,11 (m, 2H)
 122 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=499	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,64 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 2H), 7,76 - 7,89 (m, 4H), 6,66 - 6,71 (m, 1H), 6,53 (s, 2H)
 123 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=499	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,44 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 3H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,70 - 6,74 (m, 1H), 6,54 (s, 2H)
 124 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=499	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,60 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,70 - 8,77 (m, 2H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,54 (br, 2H)
 125 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=499	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2H), 7,98 (s, 2H), 8,27 - 7,28 (m, 2H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,87 (br, 2H)

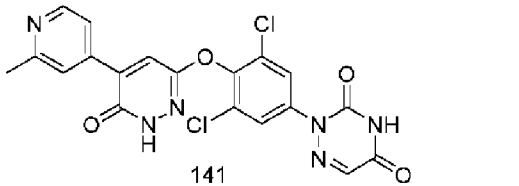
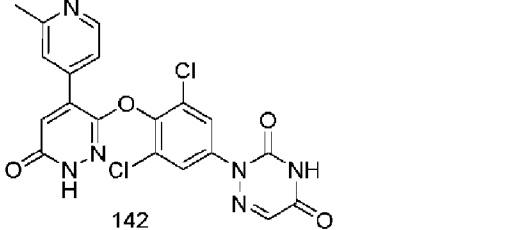
dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă		
 126 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H] ⁺ =499	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,80 C 8,81 (m, 1H), 8,39 C 8,47 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,25 C 7,29 (m, 1H), 6,47 (s, 2H).
 127 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H] ⁺ =499	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,25 C 12,38 (m, 2H), 8,42 C 8,53 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 C 7,07 (m, 1H), 6,49 (s, 2H)
 128 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(chinolin-6-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H] ⁺ =510	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,52 (br, 1H), 8,97 - 8,94 (m, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,28 (d, J=1Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 4H), 7,62-7,60 (m, 1H), 5,65 (s, 2H)
 129 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(chinolin-6-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H] ⁺ =510	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,01 C 8,99 (m, 1H), 8,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,56 (s, 2H).
 130 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H] ⁺ =499	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,78 - 11,75 (m, 2H), 8,79 C 8,72 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 C 7,74 (m, 3H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,49 (s, 2H)

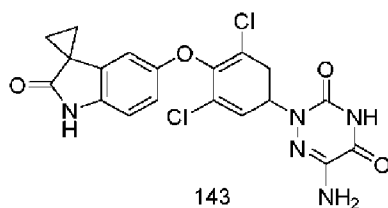
 131 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((6-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-yl)-1,6-dihidropiridazin-3-yl)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=499$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84-8,82 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,49 (s, 2H).
 132 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((6-oxo-5-(chinolin-3-yl)-1,6-dihidropiridazin-3-yl)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=510$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 6,32 (s, 2H).
 133 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((6-oxo-4-(chinolin-3-yl)-1,6-dihidropiridazin-3-yl)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=510$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (br, 2H), 9,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,89 - 7,92 (m, 3H), 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,51 (s, 2H).
 134 6-amino-2-(3,5-dichloro-4-((4-(izochinolin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-yl)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=510$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 - 7,93 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 6,33 (br, 2H).

Următorii compuși au fost preparați în mod similar, așa cum a fost descris pentru compușii 91 și 91-A.

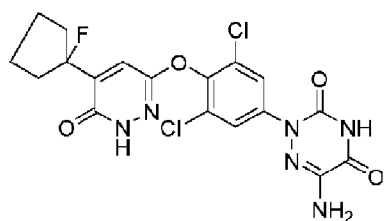
Structură	LCMS (ESI, m/z)	^1H RMN
 135	$[M+H]^+=500$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1,8 Hz), 7,98 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 12,50-12,52 (m, 2H)

2-(4-((5-(benzo[b]tiofen-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă		
 136 2-(4-((4-(benzo[b]tiofen-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=500	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,21 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,70 (br.s, 1 H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 7,82 (s, 2H), 7,9 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 12,41 (br.s, 1H), 12,49 (br.s, 1H)
 137 2-(3,5-diclor-4-((5-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=459	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,37 (s, 3H), 7,59 (br s, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,50 (br s, 1H), 12,57 (s, 1H)
 138 2-(3,5-diclor-4-((4-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=459	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,40 (s, 3H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,00-8,04 (m, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 12,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H)
 139 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(m-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=458	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (s, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (s, 1 H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 12,50 (br.s, 1H)
 140 2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-4-(m-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	[M+H]⁺=458	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,38 (s, 3H), 7,1 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 12,38 (br.s, 1H), 12,49 (br.s, 1H)

 141 2-(3,5-diclor-4-((5-(2-metilpiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=459$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,55 (s, 3H), 7,72 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,82 (br.s, 1H), 7,83 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 12,50 (br.s, 1H), 12,63 (s, 1H).
 142 2-(3,5-diclor-4-((4-(2-metilpiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă	$[M+H]^+=459$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,62 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 5,2$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (br.s, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,72 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 12,49 (s, 1H), 12,56 (br.s, 1H).

Exemplul 77: Sinteza compusului 143

Compusul din titlu a fost preparat în mod similar, așa cum a fost descris pentru compusul 82, cu excepția faptului că a fost utilizată 5'-bromospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă în loc de 5-brom-3,3-dimetilindolin-2-onă. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44-1,48 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 6,43 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (brs, 2H), 6,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 10,47 (s, 1H), 12,26 (brs, 1H).

Exemplul 78: Sinteza compusului 144

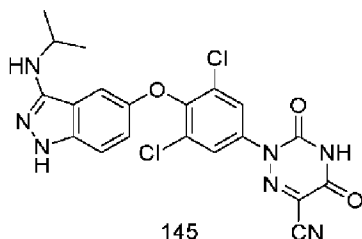
Un balon cu fund rotund de 500 ml a fost încărcat cu 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (26 ml) în THF (100 ml) în N_2 . A fost adăugat prin picurare n-butilitriu (60,00 mL, 636,953 mmoli) la -78°C . Amestecul a fost încălzit la -45°C și a fost agitat timp de 30 de minute. Apoi amestecul a fost răcit la -78°C și a fost adăugată prin picurare 3,6-diclorpiridazină (10,00 g, 67,128 mmoli) în THF (100 mL). Amestecul a fost agitat timp de 30 min la -78°C . A fost adăugată prin picurare ciclopentanonă (60 mL) în THF (50 mL). Reacția a fost agitată timp de 60 de minute la -75°C . Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu saturată (100 ml) și a fost extrasă cu EA (3 x 100 ml), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu EA/PE (2/5) pentru a se obține 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)ciclopentan-1-ol (5 g, 28,76%) sub forma unui ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$.

Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)ciclopentan-1-ol (4,50 g, 19,306 mmoli) în CH₂Cl₂ (50 mL) în N₂. A fost adăugată prin picurare trifluorură de bis(2-metoxietil)aminosulf (BAST) (12,81 g, 57,918 mmoli, 3,00 echiv) la 0°C. Reacția a fost agitată timp de 16 ore la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 ml) și a fost filtrat prin Celite, tamponul de Celite a fost spălat cu diclormetan (2 x 50 ml), filtratul a fost spălat cu saramură (2 x 50 ml). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu PE/EA = 5/2 pentru a furniza 3,6-diclor-4-(1-fluorociclopentil)piridazină (2,5 g, 44%) sub forma unui ulei galben. LCMS (ESI, *m/z*): 235 [M+H]⁺.

La o soluție de 3,6-diclor-4-(1-fluorociclopentil)piridazină (500,00 mg, 2,127 mmoli), *N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamate de *t*-butil (827,78 mg, 2,127 mmoli) și K₂CO₃ (881,86 mg, 6,381 mmoli, 3,00 echiv) în DMSO (10 mL) a fost adăugat Cul (81,01 mg, 0,425 mmoli) în azot. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 110 °C și apoi a fost stins cu apă (20 ml). Amestecul a fost acidificat la pH ~5 cu HCl (1 M, apos). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 20 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu EA/PE (1:1) pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(1-fluorociclopentil)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben. LCMS (ESI, *m/z*): 487 [M+H]⁺.

La o soluție de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(1-fluorociclopentil)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (200,00 mg, 0,410 mmoli) în acid acetic (5 mL) a fost adăugat acetat de sodiu (168,21 mg, 2,050 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi a fost stins cu apă (10 ml) și apoi a fost agitat timp de 10 min, solidul rezultat a fost filtrat și spălat cu apă (2 x 10 ml) și eter de petrol (2 x 5 ml), apoi a fost uscat în vid înalt pentru a se obține produsul brut. Produsul brut (100 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: Coloană XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 mm, 5μm; faza mobilă A: apă (10 MMOL/L NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Faza mobilă B: CH₃CN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 29 B până la 49 B în 7 min; 220 nm; RT1:6,98; Purificarea a avut ca rezultat 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(1-fluorociclopentil)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (4 mg, 2,06%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 2H), 1,87 - 1,85 (m, 6H).

Exemplul 79: Sinteza compusului 145



Un amestec de 2-brom-5-hidroxibenzonitril (5 g, 25,25 mmoli), 1,2,3-triclor-5-nitrobenzen (5,72 g, 25,25 mmoli) și K₂CO₃ (5,23 g, 37,88 mmoli) în DMF (185 mL) în N₂ a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă și a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă și a fost dizolvat în DCM. Soluția a fost uscată cu MgSO₄, a fost filtrată și evaporată până la uscare furnizând 2-brom-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)benzonitril (9,65 g, 98%) sub forma unui solid galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 (dd, *J* = 8,9 Hz, 3,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 2H) ppm.

O soluție de benzofenon hidrazonă (1,89 g, 9,64 mmoli), Pd(OAc)₂ (98 mg, 0,44 mmoli) și BINAP (300,1 mg, 0,48 mmoli) în toluen (17 mL) a fost evacuată de N₂ și a fost umplută din nou cu N₂ (3x), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C timp de 3 minute. După răcire la rt, au fost adăugate 2-brom-5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)benzonitril (3,4 g, 8,76 mmoli), Cs₂CO₃ (4 g, 12,27 mmoli) și toluen (5,1 mL). Vasul de reacție a fost din nou evacuat de N₂ și a fost umplut din nou cu N₂ (3x), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C timp de 5 ore. După răcire la rt, amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celite, Celite a fost spălată cu DCM și soluția a fost evaporată până la uscare, furnizând 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-2-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)benzonitril sub forma unui solid roșu închis (4,41 g, cantitativ), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,76 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,9 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 6H), 7,59-7,63 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,31 (s, 2H) ppm.

Acid p-toluensulfonic monohidrat (3,33 g, 17,5 mmoli) a fost adăugat la o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-2-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)benzonitril (4,4 g, 8,74 mmoli) în MeOH (61 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 21 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ și a fost extras cu EA (3x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3x) și apă, au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (20% până la 70% EA în DCM) furnizând 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol-3-amină (1,45 g, 49%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,20 (s, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 2H), 11,40 (s, 1H) ppm.

Anhidridă trifluoracetică (0,36 mL, 2,57 mmoli) a fost adăugat la o soluție de 5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol-3-amină (435 mg, 1,28 mmoli) în DCM anhidru (10 mL) la 0 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1 oră. După aceea, amestecul de reacție a fost diluat în apă și a fost extras cu DCM (3x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și solventul filtratului a fost evaporat până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (20% până la 60% EA în ciclohexan) pentru a se obține A-(5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (558 mg, cantitativ) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 2H), 11,82 (s, 1H), 13,18 (s, 1H) ppm.

O soluție de NH₄Cl (685,9 mg, 12,82 mmoli) în apă (6,4 mL) a fost adăugată la o soluție de *N*-(5-(2,6-diclor-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (558 mg, 1,28 mmoli) în etanol (13 mL) în N₂. A fost adăugat Fe (358,1 mg, 6,41 mmoli) și amestecul de reacție a fost agitat la 70 °C timp de 3 ore. După răcire la rt, a fost adăugat HCl 37% (1 mL) și amestecul de reacție a fost diluat în apă. K₂CO₃ a fost adăugat lent până la pH bazic și soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3x). Straturile organice combinate au fost uscate cu Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare, furnizând A-(5-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (365 mg, 70%) sub forma unui solid verde care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,60 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 11,74 (s, 1H), 13,01 (s, 1H) ppm.

O soluție de NaNO₂ (94,8 mg, 1,37 mmoli) în apă (13,7 mL) a fost adăugată la o soluție de *N*-(5-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (265 mg, 0,65 mmoli) în HCl 37% (5,7 mL, 69,1 mmoli), acid acetic (17,5 mL) și apă (13,7 mL) la 0 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră. În paralel, o soluție de *N*-(2-cianoacetil)carbamat de etil (153,2 mg, 0,98 mmoli) în apă (16,5 mL) și piridină (5,7 mL) a fost agitat la 0 °C timp de 15 min. Primul amestec de reacție a fost adăugat rapid la cel de-al doilea. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 1,5 ore. După aceea, amestecul de reacție a fost diluat în apă și a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă furnizând (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-(2,2,2-trifluoracetamido))-1*H*-indazol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamat de etil (170 mg, 45%) sub forma unui solid bej care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Acetat de sodiu (97,5 mg, 1,19 mmoli) a fost adăugat la o soluție de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((3-(2,2,2-trifluoracetamido))-1*H*-indazol-5-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamat de etil (170 mg, 0,3 mmoli) în acid acetic (10 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 120 °C timp de 3 ore. După răcire la 0 °C, amestecul de reacție a fost diluat în apă, a fost agitat timp de 30 de minute la 0 °C și a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă și pentan. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 10% MeOH în DCM) pentru a se obține *N*-(5-(2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)fenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (45 mg, 29%) sub forma unui solid portocaliu. LCMS: C₁₉H₈Cl₂F₃N₇O₄ [M+H]⁺: 525.

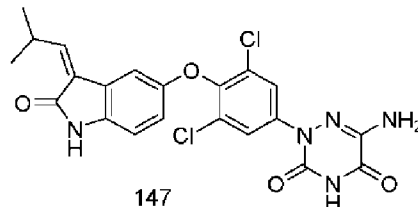
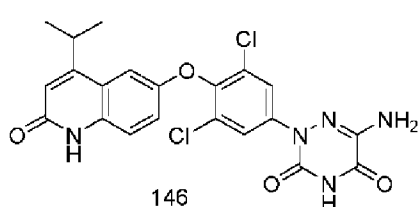
O soluție de *N*-(5-(2,6-diclor-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-il)fenoxi)-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamidă (158 mg, 0,3 mmoli) în amoniac (15 mL, 7 N în MeOH) în N₂ a fost agitată la 60 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 2-(4-((3-amino-1*H*-indazol-5-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (127 mg, 98%) sub forma unui solid portocaliu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,25 (br s, 2H), 6,96 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 11,34 (br s, 1H) ppm.

Acetonă (0,109 mL, 1,48 mmoli) a fost adăugată la o soluție de 2-(4-((3-amino-1*H*-indazol-5-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (127 mg, 0,3 mmoli) în etanol (1,5 mL), THF (1,5 mL) și acid acetic (0,3 mL) în N₂. După răcire la 0 °C, a fost adăugat NaCNBH₃ (2 echiv., 37,1 mg, 0,59 mmoli) și amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1,5 ore. Apoi, amestecul de reacție a fost diluat în apă și a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 10% MeOH în DCM) și produsul rezultat a fost dizolvat în MTBE și a fost filtrat. Soluția a fost evaporată până la uscare pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-((3-

(izopropilamino)-1H-indazol-5-il)oxi)fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (12 mg, 9%) sub forma unui solid roșu. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 3,76 (br s, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,5 Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 11,34 (s, 1H), 13,28 (br s, 1 H).

5

Exemplul 80: Sinteza compusului 146 și 147



Amestecul de 4-amino-2,6-diclor-fenol (30 g, 168,52 mmoli) și Boc_2O (91,95 g, 421,31 mmoli, 96,79 mL) în THF (400 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține produs brut. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-15% EA/PE) pentru a se obține *N*-(3,5-diclor-4-hidroxi-fenil)carbamit de *t*-butil (35 g, 125,84 mmoli, randament 75%) obținut sub forma unui solid galben deschis. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 6,27 (br s, 1H), 5,55 (s, 1H), 1,44 (s, 10H).

Amestecul de *N*-(3,5-diclor-4-hidroxi-fenil)carbamit de *t*-butil (33,14 g, 119,15 mmoli) și 2-brom-4-fluor-1-nitro-benzen (31,46 g, 142,98 mmoli) și Cs_2CO_3 (54,35 g, 166,81 mmoli) în CH_3CN (500 ml) a fost încălzit la 65°C timp de 18 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta CH_3CN și a fost diluat cu EA (500 mL), și stratul organic a fost spălat cu H_2O (200 ml x 2). Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 și a fost concentrat pentru a se obține produs brut, a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-15% EA/PE) pentru a se obține *N*-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]carbamit de *t*-butil (20 g, 41,83 mmoli, randament 35%) obținut sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,18 (d, J =2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J =2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

Amestecul de *N*-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclorfenil]carbamit de *t*-butil (21,5 g, 44,97 mmoli) și TFA (51,27 g, 449,68 mmoli, 33,29 mL) în DCM (200 mL) a fost agitat la 20°C. Amestecul a fost concentrat. NaHCO_3 (soluție apoasă saturată, 500 mL) a fost adăugat la amestec. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 4 ore. Solidul precipitat a fost filtrat și uscat. A fost obținută 4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-anilină (16,1 g, 39,18 mmoli, randament 87%, puritate 92%) sub formă de solid galben.

La o soluție de 4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-anilină (5 g, 13,23 mmoli) în AcOH (60 mL) a fost adăugat HCl (12 M, 11,02 mL). Amestecul a fost răcit la 5°C într-o baie de gheață. O soluție de NaNO_2 (2,74 g, 39,68 mmoli) în H_2O (30 mL) a fost adăugată la soluția în suspensie de mai sus, menținând în același timp temperatura între 5-10°C. Amestecul a fost agitat la 5°C timp de 30 min. O soluție de *N*-(2-cianoacetil)carbamit de etil (2,48 g, 15,87 mmoli) în piridină (25 mL) a fost adăugată lent la soluția limpede galben deschis de mai sus. Amestecul a fost agitat la 5°C timp de 1 oră și apoi la 20°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și solidul filtrat a fost diluat cu acetat de etil (500 ml) și a fost spălat cu H_2O (200 ml x 2). Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 și a fost concentrat pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. A fost obținut *N*-[2-[[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]hidrazono]-2-ciano-acetil]carbamit de etil (6,7 g, 12,29 mmoli, randament 93%) sub formă de solid roșu. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 3H), 7,51 (d, J =2,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J =2,7, 9,1 Hz, 1H), 4,21 (q, J =7,1 Hz, 2H), 1,28 (t, J =7,1 Hz, 3H).

Amestecul de *N*-[2-[[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclorfenil]hidrazono]-2-ciano-acetil]carbamit de etil (2 g, 3,67 mmoli) și Et_3N (1,86 g, 18,34 mmoli, 2,55 ml) în DMF (30 mL) a fost încălzit la 100°C și a fost agitat timp de 18 ore în N_2 . Amestecul a fost diluat cu EA (200 ml) și a fost spălat cu H_2O (100 ml x 3) și saramură (100 ml x 3). Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-100% EA/PE apoi 0-10% MeOH/EA). A fost obținut 2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (1,3 g, 2,60 mmoli, randament 61,74%) sub formă de solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,61 (d, J =2,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J =2,8, 9,1 Hz, 1H).

La o soluție de 2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (12,1 g, 24,25 mmoli) în AcOH (20 ml) a fost adăugat HCl (70 ml) și amestecul a fost agitat la 120°C timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta HCl și AcOH. A fost adăugat H_2O (80 mL) și amestecul a fost răcit la 0°C. Solidul precipitat a fost izolat prin filtrare și a fost uscat pentru a se obține acid 2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carboxilic (10,06 g, 19,42

50

mmoli, randament 80%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,19 - 12,22 (m, 1H), 8,09 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,63 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=2,7$, 9,1 Hz, 1H).

Amestecul de acid 2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carboxilic (9,06 g, 17,49 mmoli) și DPPA (7,22 g, 26,23 mmoli) și Et₃N (7,08 g, 69,95 mmoli) în t-BuOH (15 ml) a fost încălzit la 85°C timp de 16 ore în atmosferă de azot. Amestecul a fost diluat cu EA (30 ml) și a fost spălat cu H₂O (10 ml x 2). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄ și a fost concentrat pentru a se obține produs brut. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-50% EA/PE). A fost obținut *N*-[2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il] carbamat de *t*-butil (5,2 g, 8,83 mmoli, randament 45,47%) sub formă de solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=2,7$, 9,1 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

La o soluție de *N*-[2-[4-(3-brom-4-nitro-fenoxi)-3,5-diclorfenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (1 g, 1,70 mmoli) în THF (20 mL), MeOH (10 mL) și H₂O (5 mL) au fost adăugate Fe (473,92 mg, 8,49 mmoli) și NH₄Cl (453,95 mg, 8,49 mmoli). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EA (50 mL), a fost filtrat și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține *N*-[2-[4-(4-amino-3-brom-fenoxi)-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (700 mg, 1,25 mmoli, randament 74%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,87 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 1,45 (s, 9H).

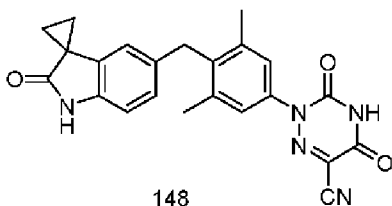
La o soluție de *N*-[2-[4-(4-amino-3-brom-fenoxi)-3,5-diclorfenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (700 mg, 1,25 mmoli) în THF (20 mL) au fost adăugate DIEA (485,35 mg, 3,76 mmoli), și clorură de 4-metilpent-2-enol (199,17 mg, 1,50 mmoli, 11,69 μL) la 25 °C. Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (50 ml) și a fost extras cu EA (50 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (60 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent 0-35% THF/PE) pentru a se obține *N*-[2-[4-[3-brom-4-[[4-metilpent-2-enol]amino]fenoxi]-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (370 mg, 564,61 μmoli , randament 45,10%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,53 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (dd, $J=6,3$, 15,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,18 (br d, $J=15,1$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

La o soluție de *N*-[2-[4-[3-brom-4-[[4-metilpent-2-enol]amino]fenoxi]-3,5-diclor-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (320 mg, 488,31 μmoli) în dioxan (2 mL) au fost adăugate TEA (148,24 mg, 1,46 mmoli, 203,90 μL) și tri-*t*-butilfosfan de paladiu (24,96 mg, 48,83 μmoli) la 25 °C. Apoi amestecul a fost agitat la 130 °C timp de 1,5 ore. LCMS a arătat că materia primă a fost consumată complet și a fost detectată masa dorită. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 ml) și a fost extras cu EA (10 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 μm ; Faza mobilă: de la 50% CH₃CN în apă (0,225%FA) până la 80% CH₃CN în apă (0,225%FA)] pentru a se obține *t*-butil-[2-[3,5-diclor-4-[(4-izopropil-2-oxo-1H-chinolin-6-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat (20 mg, 34,82 μmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (br s, 1H), 11,66 (s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,35 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=2,6$, 9,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,20 (br d, $J=6,4$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, $J=6,8$ Hz, 6H)) sub forma unui solid galben și *N*-[2-[3,5-diclor-4-[(3Z)-3-(2-metilpropiliden)-2-oxo-indolin-5-il]oxi-fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (26 mg, 45,26 μmoli , ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,63 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,25 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J=2,5$, 8,5 Hz, 1H), 3,14 (qd, $J=6,7$, 16,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, $J=6,5$ Hz, 6H) sub forma unui solid galben.

La o soluție de *N*-[2-[3,5-diclor-4-[(4-izopropil-2-oxo-1H-chinolin-6-il)oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (20 mg, 34,40 μmoli) în MeOH (1 mL) a fost adăugat HCl/dioxan (4 M, 43,00 μL) la 15°C. Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 μm ; faza mobilă: de la 30% CH₃CN în apă (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) până la 60% CH₃CN în apă (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)] pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(4-izopropil-2-oxo-1H-chinolin-6-il)oxi]fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (1,95 mg, 4,07 μmoli , randament 11,82%, puritate 99%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (br s, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,34 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=2,7$, 8,9 Hz, 1H), 6,56 (br s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,20 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

La o soluție de *N*-[2-[3,5-diclor-4-[(3*Z*)-3-(2-metilpropiliden)-2-oxo-indolin-5-il]oxi-fenil]-3,5-dioxi-1,2,4-triazin-6-il]carbamate de *t*-butil (26 mg, 45,26 μmoli) în MeOH (1 mL) a fost adăugat HCl/dioxan (4 M, 0,057 mL) la 15 °C. Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid pentru a se obține produs brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5μm; faza mobilă: de la 10% CH₃CN în apă (0,2% FA) până la 50% CH₃CN în apă (0,2% FA) pentru a se obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-[(3*Z*)-3-(2-metilpropiliden)-2-oxo-indolin-5-il]oxifenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (4,64 mg, 9,73 μmoli, puritate 99,44%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,30 (br s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,24 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,53 - 6,50 (m, 2H), 3,14 (td, *J*=6,5, 9,8 Hz, 1H), 1,14 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

Exemplul 81: Sinteza compusului 148



THF anhidru (20 mL) a fost adăugat la un amestec de 5'-bromospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă (400 mg, 1,68 mmoli) și NaH 60% (1,5 echiv., 101 mg) la 0°C, în N₂. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 25°C timp de 1 oră. Apoi, amestecul a fost răcit la -78 °C și a fost adăugat prin picurare *t*-BuLi (2,2 echiv., 2,17 ml), și amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 30 de minute. Apoi, a fost adăugată prin picurare la amestecul de reacție o soluție de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-formil-3,5-dimetilfenil)acetamidă (1 echiv., 412 mg) în THF anhidru (5 mL) la -78°C. Amestecul de reacție a fost apoi lăsat să se încălzească la rt timp de 2 ore și în final a fost stins cu NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 4 mL) și a fost turnat în CH₂Cl₂ (100 ml). Faza organică a fost spălată cu apă (3x), a fost uscată pe MgSO₄, a fost filtrată și evaporată până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0 până la 50% EA în ciclohexan) pentru a se obține 2,2,2-trifluor-*N*-(4-(hidroxi(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (269 mg, 40%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,38-1,52 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 5,75 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,06 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 10,46 (s, 1H), 11,06 (br s, 1H) ppm.

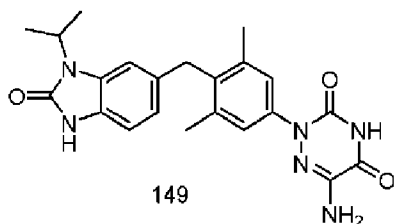
Et₃SiH (0,64 mL) și TMSOTf (0,027 mL) au fost adăugate prin picurare la o soluție de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(hidroxi(2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)-3,5-dimetilfenil)acetamidă (268 mg, 0,66 mmoli) în CH₂Cl₂ anhidru (30 mL) la 0 °C în N₂. Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 1 oră, moment în care baia de gheață a fost îndepărtată și reacția a fost agitată la 25 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (20 mL) și a fost extras cu CH₂Cl₂ (3 x 40 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare pentru a se obține *N*-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-2,2,2-trifluoracetamidă (229 mg, 89%) sub forma unui solid alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41-1,48 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 3,91 (s, 2H), 6,58 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,75 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 10,43 (s, 1H), 11,06 (br s, 1H) ppm.

NaOH (6 echiv., 141 mg) a fost adăugat la o soluție de *N*-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-2,2,2-trifluoracetamidă (229 mg, 0,59 mmoli) în CH₃OH (25 ml) și apă (2,5 ml) în N₂. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 23 ore. Apoi, amestecul a fost stins cu apă (100 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (300 mL), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare pentru a se obține 5'-(4-amino-2,6-dimetilbenzil)spiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă (147 mg, 85%) sub forma unui solid alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,40-1,46 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 3,76 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 6,61 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H) ppm.

Nitrit de *t*-butil (0,090 ml) și piridină (0,12 ml) au fost adăugate la o soluție de 5'-(4-amino-2,6-dimetilbenzil)spiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă (1 echiv., 147 mg, 0,503 mmoli) și *N*-(2-cianoacetil)carbamate de etil (118 mg) în CH₃CN anhidru (15,5 ml) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 1,5 ore. După răcire la rt, a fost adăugat NaOAc (6 echiv., 248 mg) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. A fost adăugat NaOAc suplimentar (82 mg) și a fost continuată încălzirea timp de 64 de ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și a fost adăugată apă (50 mL).

Amestecul a fost agitat timp de 30 de minute la 0 °C și soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0 până la 7,5% CH₃OH în CH₂Cl₂) pentru a se obține 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (143 mg, 69%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42-1,50 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 3,98 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 10,45 (s, 1H), 12,98 (br s, 1H).

Exemplul 82: Sinteza compusului 149



THF anhidru (6 mL) a fost adăugat la un amestec de 6-brom-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă (preparat conform Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(15), paginile 3600-3603, 300 mg, 1,18 mmoli) și NaH 60% (70,6 mg, 1,76 mmoli) la 0 °C, în N₂. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la rt timp de 1 oră. Apoi, amestecul a fost răcit la -78 °C și a fost adăugat prin picurare t-BuLi (1,5 mL, 2,59 mmoli, 1,7 M în pentan) și amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră. Apoi, a fost adăugată prin picurare la amestecul de reacție o soluție de 4-brom-2,6-dimetilbenzaldehydă (250,6 mg, 1,18 mmoli) în THF anhidru (3,8 mL) la -78 °C. Amestecul de reacție a fost încălzit la rt timp de 1 oră și apoi a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și a fost extras cu CH₂Cl₂ (3x). Fazele organice combinate au fost spălate cu apă (3x), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0 până la 60% AcOEt în ciclohexan) pentru a se obține 6-((4-brom-2,6-dimetilfenil)(hidroxi)metil)-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă (277 mg, 61%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36-1,43 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 4,53 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 10,66 (s, 1H) ppm.

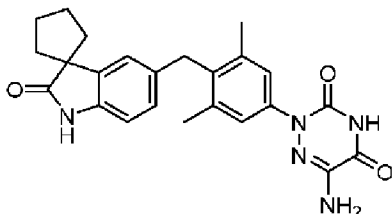
Et₃SiH (0,69 mL, 4,27 mmoli) și TMSOTf (28,8 μL, 0,16 mmoli) au fost adăugate prin picurare la o soluție de 6-((4-brom-2,6-dimetilfenil)(hidroxi)metil)-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă (277 mg, 0,71 mmoli) în CH₂Cl₂ anhidru (32,2 mL) la 0 °C în N₂. Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 30 de minute, moment în care baia de gheață a fost îndepărtată și reacția a fost agitată la rt timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și a fost extras cu CH₂Cl₂ (3x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare furnizând 6-(4-brom-2,6-dimetilbenzil)-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă (242 mg, 91%) sub forma unui solid alb care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

O soluție de 6-(4-brom-2,6-dimetilbenzil)-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă (195 mg, 0,52 mmoli), 6-amino-4-[(benziloxi)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-3,5-dionă (142,6 mg, 0,57 mmoli), K₂CO₃ (288,8 mg, 2,09 mmoli), CuBr (74,9 mg, 0,52 mmoli) și *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexan-1,2-diamină (74,3 mg, 0,52 mmoli) în DMSO anhidru (3,9 mL) în N₂ a fost agitată la 120 °C timp de 4 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă și a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă și a fost dizolvat în CH₂Cl₂. Soluția a fost uscată cu Na₂SO₄, a fost filtrată și evaporată până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0% până la 5% CH₃OH în CH₂Cl₂) pentru a se obține 6-amino-4-((benziloxi)metil)-2-(4-((3-izopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă (81 mg, 29%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 6H), 4,06 (s, 2H), 4,51 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H), 10,63 (s, 1H) ppm.

BBr₃ (1,2 mL, 1,2 mmoli, 1 M în CH₂Cl₂) a fost adăugat prin picurare la o soluție de 6-amino-4-((benziloxi)metil)-2-(4-((3-izopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă (81 mg, 0,15 mmoli) în CH₂Cl₂ (50 mL) la 0 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 2 ore. După aceea, CH₃OH rece a fost adăugat prin picurare la 0 °C și amestecul de reacție a fost încălzit lent la rt, apoi a fost evaporat până la uscare și amestecul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (0% până la 10% CH₃OH în CH₂Cl₂). Produsul rezultat a

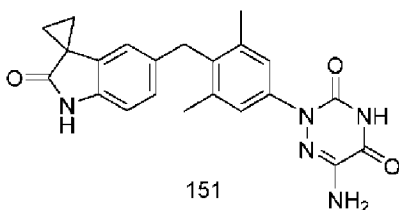
fost purificat prin cromatografie rapidă cu fază inversă (5 până la 100% CH₃CN în apă (0,1% TFA)) pentru a se obține 6-amino-2-(4-((3-izopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă (26 mg, 41%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 2,23 (s, 6H), 4,04 (s, 2H), 4,51 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,67 (s, 1H), 12,07 (s, 1H) ppm.

Exemplul 83: Sinteza compusului 150



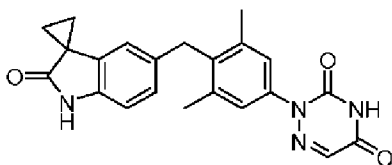
6-amino-2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă a fost preparată utilizând o metodă analogă cu cea descrisă pentru compusul 149, în care 5'-bromospiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-2'-onă a fost folosită în prima etapă în loc de 6-brom-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,65-1,73 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 6H), 2,21 (s, 6H), 3,96 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,59 (dd *J* = 7,9 Hz, 1H) ; 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 10,17 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).

Exemplul 84: Sinteza compusului 151



6-amino-2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă a fost preparată utilizând o metodă analogă cu cea descrisă pentru compusul 149, în care 5'-bromospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă a fost folosită în prima etapă în loc de 6-brom-1-izopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-onă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42-1,49 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 3,94 (s, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,58 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 5,2 Hz, 3,3 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 10,44 (s, 1H), 12,08 (br s, 1H) ppm.

Exemplul 85: Sinteza compusului 152

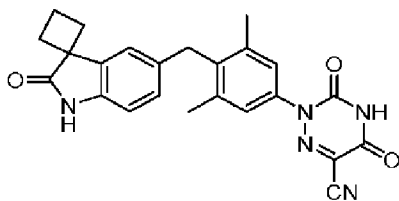


KOH (10 echiv., 140 mg, 2,49 mmoli) a fost adăugat la o soluție de 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (103 mg, 0,25 mmoli) în apă (1,3 mL) și EtOH (1,3 mL) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscare, a fost adăugată apă și a fost adăugată soluție apoasă de HCl 1N până la pH acid. Apoi, stratul apos a fost extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate au fost uscate cu Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate până la uscare, furnizând acid 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (102 mg, 95%) sub forma unui ulei brun care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

O soluție de acid 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxilic (1 echiv., 69 mg, 0,16 mmoli) în acid mercaptoacetic (25 echiv., 276 μL, 4 mmoli) a fost agitată rapid și a fost încălzită la 100 °C timp de 3 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat în apă, a fost filtrat și spălat cu apă. Precipitatul a fost dizolvat în MeOH și a fost evaporat până la uscare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0%

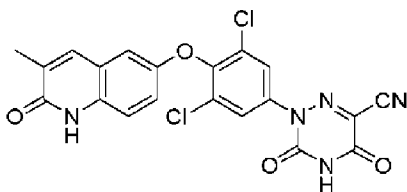
până la 5% MeOH în DCM), a fost triturat cu MeCN (2x) și a fost co-evaporat cu EtOH (2x) pentru a se obține 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionă (11 mg, 18%) sub forma unui solid galben. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,43-1,48 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 3,96 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 12,30 (br s, 1H) ppm.

Exemplul 86: Sinteza compusului 153



2-(3,5-Dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril a fost preparat utilizând o metodă analogă cu cea descrisă pentru prepararea 2-(3,5-dimetil-4-((2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-5'-il)metil)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitrilului, în care 5'-bromospiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-onă a fost utilizată în loc de 5'-bromospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onă. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2,11-2,27 (m, 10H), 2,37-2,43 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,60 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,99 (br s, 1H) ppm.

Exemplul 87: Prepararea compusului 154



La o soluție de 6-brom-3-metil-1*H*-chinolin-2-onă (3 g, 12,60 mmoli) în THF (50 mL) a fost adăugat NaH (2,02 g, 50,40 mmoli, puritate 60%) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 0,5 ore. Apoi a fost adăugat SEM-Cl (4,20 g, 25,20 mmoli, 4,46 mL). Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 20 mL) la 10 °C, apoi a fost diluat cu H₂O (60 ml) și a fost extras cu EA (60 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EA/PE = 0-10%) pentru a se obține 6-brom-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (3,25 g, 8,82 mmoli, randament 70%) sub forma unui ulei galben. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 2,29 (d, *J*=0,9Hz, 3H), 1,03 - 0,89 (m, 2H), 0,04 - 0,05 (m, 9H).

Un amestec de 6-brom-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (3,25 g, 8,82 mmoli, 1 echiv.), Pin₂B₂ (3,36 g, 13,24 mmoli, 1,5 echiv.), KOAc (2,60 g, 26,47 mmoli), PdCl₂(dppf) (720,55 mg, 882,34 μmoli) în dioxan (60 ml) a fost degazat și purtat cu N₂ de 3 ori, apoi amestecul a fost agitat la 100 °C timp de 16 ore în atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (100 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml x 2), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA/PE = 0-10%) pentru a se obține 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (4,1 g, produs brut) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,93 (dd, *J*=1,1, 8,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (s, 12H), 1,02 - 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

La o soluție de 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (4,1 g, 9,87 mmoli) în acetonă (60 mL) și H₂O (30 mL) au fost adăugate NaIO₄ (21,11 g, 98,70 mmoli, 5,47 mL) și NH₄OAc (7,61 g, 98,70 mmoli) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (60 ml) și a fost extras cu EA (60 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate la presiune redusă și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține acid [3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinoli]boronic (2,7 g, 7,38 mmoli,

randament 75%, puritate 91%) sub forma unui solid roz. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,68 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 3H), 0,94 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 0,05 - 0,05 (m, 9H).

La o soluție de acid [3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]boronic (500 mg, 1,50 mmoli) în DMF (20 mL) a fost adăugat 4Å MS (5 g, 1,50 mmoli), *N*-(3,5-diclor-4-hidroxi-fenil)-*N,N*-dimetil-formamidină (384,69 mg, 1,65 mmoli), bis(trifluormetilsulfoniloxi)cupru (542,64 mg, 1,50 mmoli) și trietilamină (759,08 mg, 7,50 mmoli) la 15°C. Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore în O_2 . Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (50 ml) și a fost extras cu EA (50 ml $\times$ 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml $\times$ 2), au fost uscate pe Na_2SO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-35% EA/PE = 0-35%) pentru a se obține *N*-[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]-*N,N*-dimetilformamidină (250 mg, 480,29 μmoli , randament 32%) sub forma unui solid verde. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11 (dd, $J=2,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,81 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,07 (br d, $J=11,0$ Hz, 6H), 2,23 (d, $J=0,9$ Hz, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), -0,01 - 0,04 (m, 8H), -0,01 - 0,04 (m, 1H).

La o soluție de *N*-[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]-*N,N*-dimetilformamidină (658 mg, 1,26 mmoli) în izopropanol (20 mL) a fost adăugat $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (630,76 mg, 12,60 mmoli) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 80 °C timp de 12 ore în N_2 . Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (50 ml) și a fost extras cu EA (30 ml $\times$ 2). Faza apoasă a fost ajustată la pH=7 cu soluție apoasă 1M HCl. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA/PE = 0-30%) pentru a se obține 6-(4-amino-2,6-diclor-fenoxi)-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (387 mg, 831,46 μmoli , randament 66%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=2,9, 9,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,67 (s, 4H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 2,08 (d, $J=0,6$ Hz, 3H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), -0,04 - -0,15 (m, 9H).

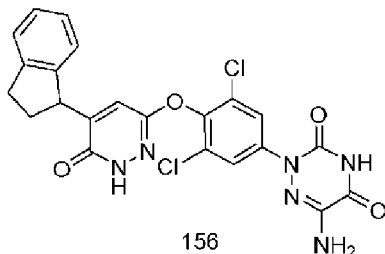
La un amestec de 6-(4-amino-2,6-diclor-fenoxi)-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)chinolin-2-onă (387 mg, 665,17 μmoli , puritate 80%) în AcOH (5 ml) a fost adăugat HCl (155 M, HCl). Apoi, prin picurare, o soluție de NaNO_2 (137,69 mg, 2,00 mmoli) în H_2O (5 ml) menținând temperatura sub 0 °C. După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore. Un amestec de *N*-(2-cianoacetil)carbamate de etil (207,72 mg, 1,33 mmoli) în piridină (2,5 mL) a fost adăugat prin picurare la soluția de sare de diazoniu rezultată, la mai puțin de 0°C, și a fost agitat timp de încă 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (50 ml), apoi a fost extras cu EA (50 ml $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (60 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA în PE = 0-40%) pentru a se obține *N*-[2-ciano-2-[[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]hidrazono]acetil]carbamate de etil (315 mg, 497,97 μmoli , randament 74,8%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (br s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=3,0, 9,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 3,58 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,08 (d, $J=0,8$ Hz, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 3H), 0,86 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), -0,05 - -0,12 (m, 9H).

La *N*-[2-ciano-2-[[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]hidrazono]acetil]carbamate (315 mg, 497,97 μmoli) în AcOH (10 ml) a fost adăugat NaOAc (204,25 mg, 2,49 mmoli). Amestecul de reacție a fost concentrat în vid, apoi a fost stins prin adăugare de soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (15 ml), apoi a fost diluat cu H_2O (25 ml) și a fost extras cu EA (25 ml $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (300 mg, 406,48 μmoli , randament 81,6%, puritate 79%) sub forma unui solid portocaliu.

Un amestec de 2-[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6-chinolil]oxi]fenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (265 mg, 359,06 μmoli , puritate 79,5%), TBAF (1 M, 10,77 mL) în THF (10 mL) a fost degazat și purgat cu N_2 de trei ori, apoi amestecul a fost agitat la 90°C timp de 16 ore în N_2 . Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl (soluție apoasă saturată, 20 mL) la 15 °C, apoi a fost diluat cu H_2O (10 ml) și a fost extras cu EA (20 ml $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție saturată de NH_4Cl (30 ml), au fost uscate pe Na_2SO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; faza mobilă: de la 48% CH_3CN în apă (0,225% FA) până la 78% CH_3CN în apă (0,225% FA)] pentru a se obține 2-[3,5-diclor-4-[[3-metil-2-oxo-1*H*-chinolin-6-il]oxi]fenil]-

3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-carbonitril (60,05 mg, 128,59 μ mol, randament 35,8%, puritate 98%) sub forma unui solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,28 (br s, 1H), 11,75 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

5

Exemplul 88: Sinteza compusului 156

Un flacon de 40 mL a fost încărcat cu 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (10,3 g, 73,2 mmoli) în THF (100 mL) în azot. A fost adăugat prin picurare *n*-butillitiu (26,8 mL, 67,1 mmoli) la -75°C . Reacția a fost încălzită la 0°C și a fost agitată timp de 30 de minute. A fost adăugată prin picurare 3,6-diclorpiridazină (5 g, 33,6 mmoli) în THF (100 mL) la -75°C . Reacția a fost agitată timp de 30 min. A fost adăugată prin picurare 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-onă (5,32 g, 40,3 mmoli) în THF (50 ml) la -75°C . Reacția a fost agitată timp de 90 min la -75°C . Reacția a fost agitată timp de 90 min la -75°C . Soluția rezultată a fost stinsă cu NH_4Cl (soluție apoasă saturată, 100 ml). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 100 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/4) pentru a furniza 2,28 g (randament 12%) de 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ol sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,21 - 3,32 (m, 1H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 2,70 - 2,81 (m, 1H), 2,19 - 2,27 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Un flacon de 40 mL a fost încărcat cu 1-(3,6-diclorpiridazin-4-il)-2,3-dihidroinden-1-ol (800 mg, 2,85 mmoli), acid 4-metilbenzensulfonic (245 mg, 1,42 mmoli), toluen (10 mL). Reacția a fost agitată peste noapte la 60°C . Soluția rezultată a fost stinsă cu apă (20 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 20 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 20 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/9) pentru a furniza 520 mg (randament 50%) de 3,6-diclor-4-(3*H*-inden-1-il)piridazină sub forma unui solid galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 - 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 6,92 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,68 (br, 2H). LCMS (ESI, m/z): 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

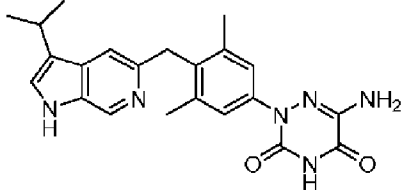
Un balon cu fund rotund de 100 ml a fost încărcat cu 3,6-diclor-4-(3*H*-inden-1-il)piridazină (800 mg, 0,380 mmoli), oxid de platină (400 mg), EA (5 mL), etanol (5 mL). Conținutul balonului a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen. Reacția a fost agitată peste noapte la rt. Solidele au fost filtrate. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (12/88) pentru a furniza 165 mg (randament 19%) de 3,6-diclor-4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridazină sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,74 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,05 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Un flacon de 40 ml a fost încărcat cu 3,6-diclor-4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridazină (200 mg, 0,754 mmoli), *N*-[2-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (382 mg, 0,981 mmoli), carbonat de potasiu (313 mg, 2,26 mmoli), CuI (57,5 mg, 0,302 mmoli), DMSO (10 mL) în azot. Reacția a fost agitată timp de 16 ore la 110°C . Reacția a fost stinsă cu apă (10 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 20 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 10 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) pentru a furniza 120 mg (randament 21%) de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid brun. LCMS (ESI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Un flacon de 40 ml a fost încărcat cu 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[6-clor-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piridazin-3-il]oxi]fenil)-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (120 mg, 0,232 mmoli, 1,00 echiv.), acetat de sodiu (114 mg, 1,39 mmoli), acid acetic (5 mL) în azot. Reacția a fost agitată peste noapte la 100°C . Reacția a fost turnată în apă (5 ml). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a furniza produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă utilizând următoarele condiții de gradient: Coloană: XBridge Prep OBD C18, 19×250 mm, $5\mu\text{m}$; faza mobilă A: apă (0,05% TFA), faza mobilă B: CH_3CN ; Debit: 25

ml/min; Gradient: 48 B până la 68 B în 7 min; 220 nm; RT1:5,38; Purificarea a avut ca rezultat 26,6 mg (randament 31%) de 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui solid galben deschis. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 - 12,36 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,88 - 3,09 (m, 2H), 2,42 - 2,45 (m, 1H), 2,08 - 2,18 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

Exemplul 89: Sinteza compusului 157



La o soluție de 5-brom-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridină (1,9 g, 4,83 mmoli) în MeOH (20 mL) și THF (5 mL) a fost adăugat Et₃N (1,47 g, 14,49 mmoli, 2,02 mL, 3 *equiv.*) și Pd(dppf)Cl₂ (706,97 mg, 0,966 mmoli), și amestecul a fost agitat la 80 °C timp de 12 ore în CO (50 psi), apoi a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (100 ml × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EA în PE 0-30%) pentru a se obține 3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-carboxilat de metil (1,61 g, 4,29 mmoli, randament 88,77%, puritate 99,2%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9,34 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 8,38 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,49 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (spt, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=6,9 Hz, 6H).

La o soluție de 3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-carboxilat de metil (1,0 g, 2,66 mmoli) în THF (30 mL) a fost adăugat prin picurare DIBAL-H (1 M, 7,99 mL) la -65°C. După adăugare, amestecul rezultat a fost agitat la -65 °C timp de 0,5 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost stins cu metanol (10 mL) și acid citric (soluție apoasă saturată, 10 mL). Amestecul a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (50 ml × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-15% EA/PE) pentru a se obține 3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-carbaldehidă (807 mg, 2,28 mmoli, randament 85,61%, puritate 96,694%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 9,42 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 3,16 (td, *J*=6,8, 13,4Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=6,9Hz, 6H).

La o soluție de 5-brom-2-iod-1,3-dimetil-benzen (544,88 mg, 1,75 mmoli) în THF (20 mL) a fost adăugat prin picurare *n*-BuLi (2,5 M, 0,701 ml) la -70 °C timp de 30 min. După adăugare, amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră, apoi a fost adăugat prin picurare 3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-carbaldehidă (200 mg, 584,09 μmoli) în THF (2 mL) la -70°C. Amestecul rezultat a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. Apoi amestecul a fost agitat timp de 12 ore la 20°C. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 80 mL) la 15 °C, a fost extras cu EA (40 mL × 3). Straturile organice combinate au fost combinate cu cele ale loturilor anterioare, au fost spălate cu H₂O (60 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent de 0-15% EA/PE) pentru a se obține (4-brom-2,6-dimetil-fenil)-[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metanol (341 mg, 646,48 μmoli) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9,15 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,85 (dd, *J*=6,0, 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,13 (dd, *J*=1,9, 6,9Hz, 6H).

(4-brom-2,6-dimetil-fenil)-[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metanol (1,11 g, 2,10 mmoli) și HI (1,47 g, 6,31 mmoli, 0,864 mL, 55% pur) au fost preluate într-un tub cu microunde în AcOH (24 mL). Tubul sigilat a fost încălzit la 140°C timp de 1 oră la microunde. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de NaHCO₃ (soluție apoasă saturată, 50 mL) la 25 °C, apoi a fost diluat cu H₂O (20 ml) și a fost extras cu EA (40 ml × 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-15% EA/PE) pentru a se obține 5-[(4-brom-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirolo[2,3-*c*]piridină (920 mg, 1,80 mmoli, randament 85%) sub forma unui solid brun. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz,

2H), 7,28 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,84 (spt, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,13 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Un amestec de 5-[(4-brom-2,6-dimetil-fenil)metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridină (340 mg, 398,25 μ mol), Pin_2B_2 (202,26 mg, 796,50 μ mol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32,52 mg, 39,82 μ mol), KOAc (97,71 mg, 995,62 μ mol) în DMSO (5 mL) a fost degazat și purjat cu N_2 de 3 ori, apoi amestecul a fost agitat la 130 °C timp de 16 ore în atmosferă de N_2 . Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (20 ml) și a fost extras cu EA (20 ml $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Produsul brut a fost combinat cu un lot anterior, apoi a fost purificat prin cromatografie pe un silicagel eluat cu PE: EA (de la 1/0 până la 6/1) pentru a se obține 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-propil]-3-1-(oetil)fenil-3-(*o*)-*p*-tolilsulfonil]pirolo[2,3-*c*]piridină (350 mg, produs brut) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,24 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,79 (td, $J=6,5$, 13,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,29 (s, 12H), 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

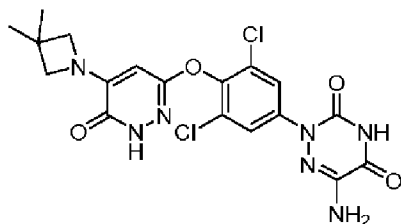
Un amestec de 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridină (680 mg, 1,22 mmol), NaIO_4 (781,21 mg, 3,65 mmol, 202,39 μL), NH_4OAc (281,53 mg, 3,65 mmol) în acetonă (20 mL) și H_2O (10 mL) a fost agitat la 25 °C timp de 42 de ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (30 mL) și a fost extras cu EA (30 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL $\times$ 3), au fost uscate pe Na_2SO_4 , solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin TLC preparativă (SiO_2 , PE: EA = 1:2) pentru a se obține acid 4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]boronic (380 mg, 785,31 μ mol, randament 64,5%, puritate 98%) sub forma unui solid alb.

Un amestec de 6-amino-4-(benziloximetil)-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (186,22 mg, 750,18 μ mol), acid [4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]boronic (330 mg, 681,98 μ mol), piridină (107,89 mg, 1,36 mmol), 4AMS (5 g, 681,98 μ mol) și Cu(OAc)_2 (61,93 mg, 340,99 μ mol) în DMF (10 mL) a fost degazat și purjat cu O_2 de 3 ori, apoi amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 16 ore în atmosferă de O_2 . A fost adăugat EA (60 mL) și a fost agitat la 25 °C timp de 10 minute. Apoi a fost filtrat și filtratul a fost spălat cu H_2O (20 mL $\times$ 3), saramură (20 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin TLC preparativă (SiO_2 , PE: EA = 1:2) pentru a se obține 6-amino-4-(benziloximetil)-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (120 mg, 138,10 μ mol, randament 20%, puritate 78%) sub forma unei gume galbene. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 3H), 7,35 - 7,23 (m, 7H), 7,18 - 7,13 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,30 (s, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,13 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

La o soluție de 6-amino-4-(benziloximetil)-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (120 mg, 138,10 μmol) în DCM (5 mL) a fost adăugat BBr_3 (276,79 mg, 1,10 mmol, 0,106 mL) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare la metanol (5 mL) la 0 °C și a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține 6-amino-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (160 mg, produs brut) sub forma unui solid galben.

La o soluție de 6-amino-2-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (160 mg, 286,40 μ mol) în THF (6 mL) a fost adăugat TBAF (1 M, 5,73 mL) în N_2 . Amestecul a fost agitat la 65 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de soluție apoasă saturată de NH_4Cl (10 mL) la 25 °C, apoi a fost diluat cu H_2O (10 mL) și a fost extras cu EA (20 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; faza mobilă: de la 15% CH_3CN în apă (0,225%FA) până la 45% CH_3CN în apă (0,225%FA)] pentru a se obține 6-amino-2-[4-[[3-izopropil-1-*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-dionă (12,34 mg, 30,30 μ mol, randament 10,6%, puritate 99%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,27 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,01 (td, $J=7,0$, 13,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,23 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 90: Sinteza compusului 159



La un amestec agitat de 3,4,6-triclorpiridazină (4,00 g, 21,808 mmoli) și 3,3-dimetilazetidină (2,93 g, 23,989 mmoli) în DMF (50 mL) a fost adăugat în porții K_2CO_3 (9,04 g, 65,424 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la 40 °C și a fost stins cu apă (150 ml) la rt. Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu apă (2 x 50 ml) și a fost uscată sub lampă IR pentru a se obține 3,6-diclor-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridazină (4,6 g, 88,15%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,21 (s, 1H), 4,00 (s, 4H), 1,38 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 232 $[M+H]^+$.

La un amestec agitat de 3,6-diclor-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)piridazină (4,60 g, 19,818 mmoli) în metanol (30 mL) a fost adăugat prin picurare $NaOCH_3$ (1,28 g, 23,693 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 60°C și a fost concentrat la presiune redusă. Apoi a fost adăugată apă (60 mL). Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu apă (2 x 40 mL) și a fost uscată sub lampă IR pentru a se obține 6-clor-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3-metoxipiridazină (4,22 g, 87%) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,02 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,86 - 3,91 (m, 4H), 1,35 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 228 $[M+H]^+$.

La un amestec agitat de 6-clor-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3-metoxipiridazină (4,00 g, 17,568 mmoli), *N*-(3,5-diclor-4-hidroxifenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (4,09 g, 17,568 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (2,73 g, 2,635 mmoli) și (*R*)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferocenil]etil-di-*t*-butilfosfină (1,46 g, 2,631 mmoli) în dioxan (80 ml) a fost adăugat în porții Cs_2CO_3 (11,45 g, 35,135 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 110°C în azot. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă și a fost diluat cu apă (60 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 120 ml) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 80 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu CH_2Cl_2 /metanol (40/1) pentru a se obține *N*-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-6-metoxipiridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (6 g, 74,05%) sub forma unui solid brun. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,90 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,81 - 3,91 (m, 7H), 2,90 - 3,05 (m, 6H), 1,26 - 1,30 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 424 $[M+H]^+$.

La un amestec agitat de *N*-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-6-metoxipiridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (2,00 g, 4,713 mmoli) în CH_3CN (20 mL) a fost adăugat prin picurare TMSI (1,89 g, 9,446 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 70°C și a fost stins cu apă (50 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 60 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu CH_2Cl_2 /metanol (16:1) pentru a se obține *N*-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (950 mg, 44,70%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,59 - 4,13 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,24 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 410 $[M+H]^+$.

La o soluție agitată de *N*-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi]fenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamidă (950,00 mg, 2,315 mmoli) în etanol (10 ml) a fost adăugată prin picurare etilendiamină (626,19 mg, 10,419 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 70°C și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu CH_2Cl_2 /metanol (49/1) pentru a se obține 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2*H*-piridazin-3-onă (420 mg, 49,53%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,59 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,86 (br, 4H), 1,24 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 355 $[M+H]^+$.

La o soluție agitată de 6-(4-amino-2,6-diclorfenoxi)-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2*H*-piridazin-3-onă (250,00 mg, 0,706 mmoli) în HCl (8,0 mL), acid acetic (22 mL) și apă (16 mL) a fost adăugat prin picurare azotat de sodiu (102,0 mg, 1,483 mmoli) în apă (2 mL), la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 45 min la 0°C. *N*-(2-cianoacetil)carbammat de etil (165,0 mg, 1,059 mmoli) în apă (52 mL) și piridină (8 mL) au fost agitate timp de 10 minute la 0°C. Soluția de mai sus a fost pusă la acest amestec, și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la 0 °C. Amestecul rezultat a fost filtrat, turta de filtrare a fost spălată cu apă (2 x 10 ml) și a fost uscată sub lampă IR pentru a se obține (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (300 mg, produs brut) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,07 - 12,10 (m, 1H),

11,66 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,61 - 4,01 (m, 4H), 1,26 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$.

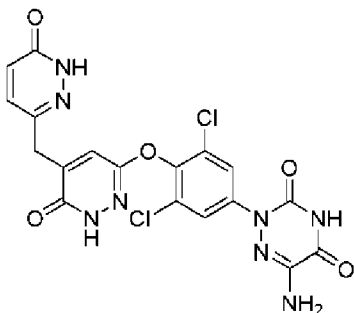
La un amestec agitat de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbamat de etil (300 mg, 0,574 mmoli) în DMA (8 mL) a fost adăugat în porții KOAc (225,47 mg, 2,297 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 6 ore la 110 °C și a fost stins cu apă (15 mL) la rt. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 40 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține 2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetil-xoil)-1tidinH-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (300 mg, produs brut) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,92 (br, 4H), 1,27 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

La un amestec agitat de 2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carbonitril (180,00 mg, 0,378 mmoli) în metanol (4 mL) a fost adăugat prin picurare NaOH (8 mL, 2M) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la 55 °C și a fost diluat cu apă (30 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 50 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține acid 2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetil-xoil)-1tidinH-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (180 mg, produs brut) sub forma unui solid galben. LCMS (ESI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

La un amestec agitat de acid 2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-carboxilic (180,00 mg, 0,363 mmoli) și trietilamină (147,11 mg, 1,454 mmoli) în t-butanol (5 mL) a fost adăugată prin picurare difenilfosforil azidă (300,05 mg, 1,090 mmoli) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la 85°C. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost extras cu EA (3 x 40 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 30 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel, a eluat cu diclormetan/metanol (24/1) pentru a se obține *N*-[2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il]carbamat de *t*-butil (48 mg, 18%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,79 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,02 (s, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

La o soluție agitată de *N*-[2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-3,5-dioxo-4H-1,2,4-triazin-6-il]carbamat de *t*-butil (38,00 mg, 0,067 mmoli) în CH₂Cl₂ (5 mL) a fost adăugat prin picurare TFA (1 mL) la rt. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la rt și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă în următoarele condiții (Coloană: XBridge Prep Fenyl OBD, 19x150 mm Sum 13 nm; Faza mobilă A: apă (10 MMOL/L NH₄CO₃+0,1% NH₄OH), faza mobilă B: acetonitril; Debit: 25 ml/min; Gradient: 20 B până la 39 B în 8 min; 254 nm; RT1:6,52) pentru a se obține 6-amino-2-(3,5-diclor-4-[[5-(3,3-dimetilazetidină-1-il)-6-oxo-1H-piridazin-3-il]oxi]fenil)-4H-1,2,4-triazin-3,5-dionă (8,1 mg, 26%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (br, 2H), 7,79 (s, 2H), 6,44 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,77 (br, 4H), 1,27 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 466 $[M+H]^+$.

Exemplul 91: Sinteza compusului 160



O autoclavă de 500 ml a fost încărcată cu 3-clor-6-metoxipiridazină (50,00 g, 345,877 mmoli), Pd(dppf)Cl₂ (15,18 g, 20,753 mmoli), trietilamină (12,25 g, 121,057 mmoli) și metanol (150 mL) și CO (30 atm). Reacția a fost agitată la 60°C timp de 3 zile. Soluția rezultată a fost concentrată la presiune redusă pentru a obține reziduul. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu PE/EA (3/1) pentru a obține 6-metoxipiridazin-3-carboxilat de metil (16,4 g, 27%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300MHz,

CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,07 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de 6-metoxipiridazin-3-carboxilat de metil (16,40 g, 97,531 mmoli) în metanol (55 mL) și THF (275 mL) au fost adăugate în porții NaBH_4 (11,07 g, 292,592 mmoli) și CaCl_2 (10,82 g, 97,531 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 1 oră și a fost stinsă cu apă și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu metanol/ CH_2Cl_2 (1/17) pentru a obține (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (10,5 g, 73%) sub forma unui ulei brun. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ 7,24 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,10 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (10,20 g, 72,783 mmoli) în diclormetan (500 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (43,22 g, 101,897 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 16 ore și a fost stinsă cu apă (200 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 100 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/3) pentru a furniza 6-metoxipiridazin-3-carbaldehidă (7,5 g, 67%) sub forma unui solid galben. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 4,29 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (6,83 g, 48,332 mmoli) în THF (100 mL) a fost adăugat *n*-butyllitium (17,7 mL, 2,5 M în hexan, 44,304 mmoli) la -85°C în azot și apoi soluția a fost lăsată să se încălzească la 0°C și a fost agitată timp de 30 de minute. Apoi soluția a fost răcită la -85°C și a fost adăugată o soluție de 3,6-diclorpiridazină (6 g, 40,277 mmoli) în THF (25 mL). Reacția a fost agitată la -85°C timp de 30 de minute și a fost adăugată o soluție de 6-metoxipiridazin-3-carbaldehidă (6,12 g, 44,304 mmoli) în THF (25 mL). Soluția rezultată a fost agitată la -85°C timp de 1 oră și a fost stinsă cu NH_4Cl (apos, 100 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 100 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 100 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (2/3) pentru a obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin coloană C18 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{apă} = 1/3$) pentru a furniza (3,6-diclorpiridazin-4-il)(6-metoxipiridazin-3-il)metanol (2,38 g, 18,52%) sub forma unui solid brun. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,13 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,76 (b, 1H), 4,29 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de (3,6-diclorpiridazin-4-il)(6-metoxipiridazin-3-il)metanol (4 g, 13,93 mmoli) în CH_2Cl_2 (160 mL) au fost adăugate 2,6-lutidină (5,9718 g, 55,73 mmoli) și diclorură sulfuroasă (3,3151 g, 27,86 mmoli). Reacția a fost agitată la rt timp de 16 ore și a fost stinsă cu apă (100 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (2 x 100 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/3) pentru a obține 3,6-diclor-4-[clor(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazină (2,6 g, 61,2%) sub forma unui ulei galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,16 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de 3,6-diclor-4-[clor(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazină (2,600 g, 8,510 mmoli) în toluen (104 mL) a fost adăugată hidrură de tributilstaniu (4954 mg, 17,019 mmoli) și 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) (279,47 mg, 1,702 mmoli). Reacția a fost agitată la 100°C timp de 16 ore și a fost stinsă cu apă (100 mL). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 100 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/2) pentru a obține 3,6-diclor-4-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazină (1,9 g, 76%) sub forma unui ulei galben. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de 3,6-diclor-4-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazină (1,100 g, 4,058 mmoli) și 4-amino-2,6-diclorfenol (866,74 mg, 4,869 mmoli) în DMSO a fost adăugat K_2CO_3 (1401,94 mg, 10,144 mmoli). Reacția a fost agitată la 90°C timp de 8 ore și a fost stinsă cu apă (100 mL). Amestecul a fost extras cu EA (3 x 100 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 50 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/2) pentru a se obține 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazin-3-il)oxi]anilină (430 mg, 25%) sub forma unui solid brun. ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 - 7,71 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,97 (b, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La o soluție de 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]piridazin-3-il)oxi]anilină (435,00 mg, 1,054 mmoli) în apă (32 mL), HCl concentrat (12 mL) și acid acetic (36 mL) a fost adăugat prin picurare azotat de sodiu (152,73 mg, 2,214 mmoli) în apă (5 mL) la 0°C . După adăugare, reacția a fost

agitată la 0 °C timp de 45 min. Apoi amestecul de reacție a fost adăugat rapid la o soluție de *N*-(2-cianoacetil)carbammat de etil (246,89 mg, 1,581 mmoli) în apă (32 mL) și piridină (14 mL) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 1 oră și a fost filtrat. Turta de filtrare a fost uscată sub lampă IR pentru a obține (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((6-clor-5-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)piridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (410 mg, 62,01%) sub forma unui solid galben brun. LCMS (ESI, *m/z*): 579 [M+H]⁺.

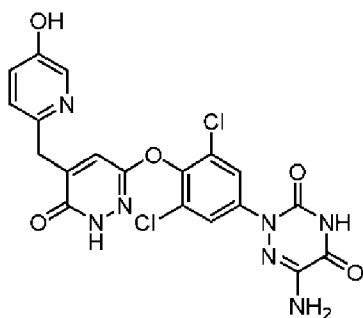
La o soluție de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-((6-clor-5-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)piridazin-3-il)oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (410,00 mg, 0,707 mmoli) în acid acetic (10 mL) a fost adăugat acetat de sodiu (290,3 mg, 3,54 mmoli). Reacția a fost agitată la 105°C timp de 4 ore și a fost răcită la rt. Reacția a fost turnată în apă (100 ml) și a fost filtrată. Turta de filtrare a fost dizolvată în DMF și a fost purificată pe coloană C18 (CH₃CN/apă=2/3) pentru a obține 2-[3,5-diclor-4-([5-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (270 mg, 67%) sub forma unui solid brun. ¹H RMN (300MHz, metanol-*d*₄) δ 7,83 - 7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,05 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

O soluție de 2-[3,5-diclor-4-([5-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (160,00 mg, 0,311 mmoli) în acid acetic (5 mL) și HCl concentrat (aprox. 2,5 ml) a fost agitată la 105 °C timp de 3 ore. Valoarea pH-ului amestecului de reacție a fost ajustată la 10 cu NaHCO₃ (soluție apoasă saturată) și a fost extras cu EA (2 x 20 mL), și straturile organice au fost aruncate. Valoarea pH-ului straturilor apoase a fost ajustată la 4 cu HCl concentrat și au fost extrase cu izopropanol/CHCl₃ (1/3) (2 x 50 ml). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a obține acid 2-[3,5-diclor-4-([5-[(6-hidroxipiridazin-3-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (120 mg, 66,8%) sub forma unui solid brun. LCMS (ESI, *m/z*): 520 [M+H]⁺.

La o soluție de acid 2-[3,5-diclor-4-([6-oxo-5-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (110 mg, 0,211 mmoli) în *t*-butanol (4 mL) au fost adăugate DPPA (174,57 mg, 0,634 mmoli) și trietilamină (85,58 mg, 0,846 mmoli). Reacția a fost agitată la 80°C timp de 16 ore și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EA (50 mL). Amestecul rezultat a fost spălat cu soluție de bicarbonat de sodiu (3 x 30 mL) și saramură. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține *N*-[2-[3,5-diclor-4-([6-oxo-5-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (60 mg, 38%) sub forma unui solid alb. LCMS (ESI, *m/z*): 591 [M+H]⁺.

La o soluție de *N*-[2-[3,5-diclor-4-([6-oxo-5-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbammat de *t*-butil (60 mg, 0,101 mmoli) în CH₂Cl₂ (5 mL) a fost adăugat TFA (2 mL). Reacția a fost agitată la rt timp de 2 ore și a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin pre-HPLC (coloană: coloană XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μm; faza mobilă A: apă (10 MMOL/L NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃.H₂O), Faza mobilă B: CH₃CN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 10 B până la 35 B în 7 min; 220 nm; RT1:6,35) pentru a obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-([6-oxo-5-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metil]-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (5,7 mg, 11,32%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, *J*= 9,6Hz, 1H), 6,88 (d, *J*= 9,6Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,83 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 491 [M+H]⁺.

Exemplul 92: Sinteza compusului 161



t-butoxid de potasiu (43,19 g, 384,869 mmoli) a fost adăugat la 6-metilpiridin-3-ol (40,00 g, 366,542 mmoli) în THF (1,6 L) la 0°C. Amestecul a fost agitat la rt timp de 30 min. CH₃I (54,63 g, 384,869 mmoli) a fost adăugat prin picurare la 0°C și agitarea a fost continuată la rt peste noapte. A fost adăugată apă (500 ml) și amestecul a fost evaporat până la jumătate din volum și a fost extras cu acetat de etil (3 x 500 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru

și au fost filtrate. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/3) pentru a se obține 5-metoxi-2-metilpiridină (17,5 g, 36,8%). ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,09 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 La o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (13,76 g, 97,438 mmoli) în THF (75 mL) a fost adăugat *n*-butil-litiu (39 mL, 2,5 M în hexan, 97,438 mmoli) la -75°C în azot și apoi soluția a fost lăsată să se încălzească la 0°C și a fost agitată timp de 30 min. Apoi soluția a fost răcită la -75°C și a fost adăugată o soluție de 5-metoxi-2-metilpiridină (10,00 g, 81,198 mmoli) în THF (75 mL). Reacția a fost agitată la -75°C timp de 30 de minute și a fost adăugată o soluție de 3,4,6-triclorpiridazină (17,87 g, 97,438 mmoli) în THF (50 mL). Soluția rezultată a fost agitată la -75°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu NH_4Cl (apos, 100 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 300 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (1 x 100 mL), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu EA/PE (1/3) pentru a obține 3,6-diclor-4-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazină (3,2 g, 13,8%) sub forma unui solid brun deschis. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ 8,19 - 8,20 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 La o soluție de 3,6-diclor-4-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazină (3,20 g, 11,847 mmoli) în DMSO (90 mL) a fost adăugat 4-amino-2,6-diclorfenol (2,53 g, 14,216 mmoli) și carbonat de potasiu (4,91 g, 35,541 mmoli). Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 2 ore și a fost stins cu apă (100 mL). Soluția rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 200 mL) și straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană C18 cu acetonitril/apă (2/3) pentru a obține 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazin-3-il]oxi)anilină (1,51 g, 165,13%) sub forma unui solid brun. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,80 (br, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 La o soluție de 3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazin-3-il]oxi)anilină (1,50 g, 3,635 mmoli) în acid acetic (130 mL), HCl concentrat (45 mL) și apă (100 mL) a fost adăugată prin picurare soluție de nitrit de sodiu (0,53 g, 7,633 mmoli) în apă (100 mL) la 0°C . Apoi reacția a fost agitată la 0°C timp de 45 min. Apoi amestecul de reacție a fost adăugat rapid la amestecul de *N*-(2-cianoacetil)carbammat de etil (0,85 g, 5,452 mmoli) în piridină (50 mL) și apă (100 mL) la 0°C . Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min la 0°C . Solidele precipitate au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu apă și PE (50 mL) pentru a se obține (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazin-3-il]oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (1,03 g, 45,5%) sub forma unui solid galben. LCMS (ESI, m/z): 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 La o soluție de (2-ciano-2-(2-(3,5-diclor-4-[(6-clor-5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]piridazin-3-il]oxi)fenil)hidraziniliden)acetil)carbammat de etil (1,00 g, 1,30 mmoli) în acid acetic (30 mL) a fost adăugat acetat de sodiu (0,73 g, 8,923 mmoli). Amestecul a fost agitat la 105°C timp de 3 ore și a fost stins cu apă (100 mL). Solidele precipitate au fost colectate prin filtrare și au fost spălate cu apă și PE (20 mL). Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană C18 cu CH_3CN /apă (2/3) pentru a obține 2-[3,5-diclor-4-[(5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (200 mg, 20,27%) sub forma unui solid brun. LCMS (ESI, m/z): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

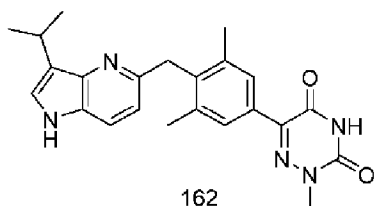
40 La o soluție de 2-[3,5-diclor-4-[(5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carbonitril (200,00 mg, 0,390 mmoli) în acid acetic (4 mL) a fost adăugat acid clorhidric concentrat (2 mL). Amestecul a fost agitat la 105°C timp de 3 ore. pH-ul amestecului de reacție a fost ajustat la 10 cu NaHCO_3 (soluție apoasă saturată) și a fost extras cu EA (2 x 20 mL) și straturile organice au fost aruncate. Valoarea pH-ului straturilor apoase a fost ajustată la 4 cu acid clorhidrat concentrat și au fost extrase cu izopropanol/cloroform (1/3) (2 x 50 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (200 mg, 77,15%) sub forma unui solid galben. LCMS (ESI, m/z): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 La o soluție de acid 2-[3,5-diclor-4-[(5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-carboxilic (200 mg, 0,375 mmoli) în alcool *t*-butilic (8 mL) au fost adăugate DPPA (309,63 mg, 1,125 mmoli), trietilamină (151,80 mg, 1,500 mmoli). Amestecul a fost agitat la 85°C peste noapte și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EA (50 mL). Amestecul rezultat a fost spălat cu soluție de bicarbonat de sodiu (3 x 30 mL) și saramură. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană C18 cu CH_3CN /apă (1/2) pentru a se obține *N*-[2-[3,5-diclor-4-[(5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-

il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamat de *t*-butil (112 mg, 47,38%) sub forma unui solid brun. LCMS (ESI, *m/z*): 604 [M+H]⁺.

La o soluție de *N*-[2-[3,5-diclor-4-([5-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-3,5-dioxo-4*H*-1,2,4-triazin-6-il]carbamat de *t*-butil (50,00 mg, 0,083 mmoli) în CH₂Cl₂ (3 mL) a fost adăugat BBr₃ (414,50 mg, 1,655 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la rt timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost stins cu metanol și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 mm, 5 μm; Faza mobilă A: apă (10 MMOL/L NH₄CO₃ + 0,1% NH₄OH), faza mobilă B: CH₃CN; Debit: 25 ml/min; Gradient: 10 B până la 30 B în 8 min; 254 nm; RT1:6,65) pentru a obține 6-amino-2-[3,5-diclor-4-([5-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-6-oxo-1*H*-piridazin-3-il]oxi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (8 mg, 19,41%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (br, 2H), 9,82 (br, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,13 - 7,28 (m, 3H), 6,49 (br, 2H), 3,89 (s, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

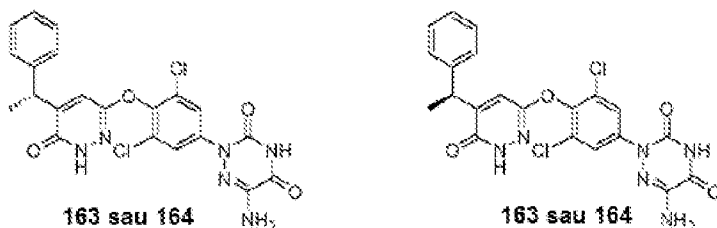
Exemplul 93: Sinteza compusului 162



Un amestec de 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (200 mg, 322,27 μmoli, puritate 90%), 6-brom-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă (69,71 mg, 338,38 μmoli), K₂CO₃ (89,08 mg, 644,54 μmoli) și paladiu;trifenilfosfan (74,48 mg, 64,45 μmoli) în dioxan (8 mL) și H₂O (1,6 ml) a fost agitat la 110 °C timp de 12 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost diluat cu H₂O (30 ml) și a fost extras cu EA (30 ml × 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluant de 0-50% EA/PE) pentru a se obține 6-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă (96 mg, 106,73 μmoli, randament 33,12%, puritate 62%) sub forma unui solid galben.

La o soluție de 6-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă (96 mg, 172,15 μmoli) în THF (8 mL) a fost adăugat TBAF (1 M, 1,38 mL) la 20°C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 65 °C timp de 12 ore. LCMS a arătat că materia primă a fost consumată complet și a fost detectată 29% de masă dorită. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (120 ml) și a fost extras cu EA (30 ml × 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Fenomenex luna C18 80 × 40 mm × 3 μm; faza mobila: de la 15% CH₃CN în apă (0,05% HCl) până la 45% CH₃CN în apă (0,05% HCl)] pentru a se obține 6-[4-[(3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il)metil]-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă, 6-[4-[(3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il)metil]-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă (14,07 mg, 33,87 μmoli, randament 19,68%, puritate 97,13%) sub forma unui solid alb.

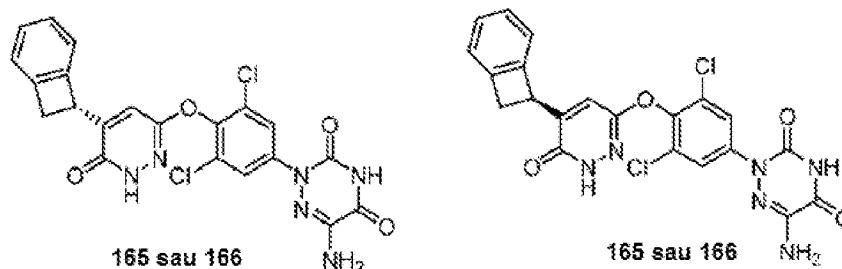
Exemplul 94: Sinteza compușilor 163 și 164



Sinteza 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((6-oxo-5-(1-phenylethyl)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionei. 6-brom-4-izopropil-1,5-naftiridin-2(1*H*)-onă a fost sintetizată utilizând o metodă analogă cu cea descrisă pentru sinteza 6-amino-2-(3,5-diclor-4-((5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionei în care a fost folosit acid (1-fenilvinil)boronic în loc de acid (2-fluor-3-metilfenil)boronic.

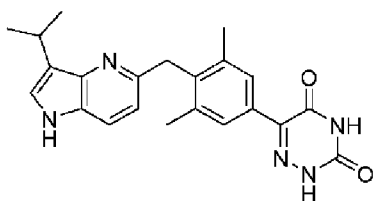
Produsul brut (200 mg) a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 μm, Hexan (0,1% TFA): EtOH = 55:45, debit: 1 mL/min) pentru a furniza primul enantiomer de eluare (Rt: 2,31963), compus 163 (37,9 mg, 19,69%), sub forma unui solid alb. Și al doilea izomer de eluare (Rt: 2,903 min), compusul 164 (41,5 mg, 21,65%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 - 12,27 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 487 [M+H]⁺.

Exemplul 95: Sinteza compușilor 165 și 166



A fost efectuată o separare chirală pe 6-amino-2-((5-((bicielo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)-3,5-diclorfenil)-1,2,3,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dionă pentru a se obține compuși 165 (Rt: 2,845 min pe HPLC chirală) și 166 (Rt: 3,697 min pe HPLC chirală) (condiții HPLC chirală: denumirea coloanei: (R,R)-WHELK-O1 4,6 × 50 mm 3,5μm, fază mobilă: Hex(0,1%DEA):etanol=70:30, temperatură: 25°C, debit 1,000 ml/min, instrument: Agilent 1260). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,33 (br, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,19 - 7,39 (m, 5H), 6,50 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,63 - 3,69 (m, 1H), 3,19 - 3,24 (m, 1H).

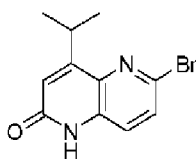
Exemplul 96: Sinteza compusului 171



Un amestec de 5-[[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridină (320 mg, 0,516 mmoli, puritate 90%), 6-brom-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (148,48 mg, 0,773 mmoli), K₂CO₃ (142,53 mg, 1,03 mmoli) și paladiu;trifenilfosfan (119,17 mg, 0,103 mmoli) în dioxan (10 mL) și H₂O (1 ml) a fost agitat la 100°C timp de 12 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 ml) și a fost extras cu EA (20 ml × 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (Eluent de 0-50% EA/PE) pentru a se obține 6-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (246 mg, 0,453 mmoli, randament 88%) sub forma unui ulei incolor. LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

La o soluție de 6-[4-[[3-izopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-2*H*-1,2,4-triazin-3,5-dionă (200 mg, 0,368 mmoli) în THF (8 mL) a fost adăugat TBAF (1 M, 1,84 mL) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 65°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (50 mL), a fost extras cu EA (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (50 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține un reziduu. Reziduuul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Fenomenex luna C18 80 × 40 mm × 3 μm; faza mobilă: de la 10% CH₃CN în apă (0,05% HCl) până la 40% CH₃CN în apă (0,05% HCl)] apoi a fost dizolvat în EA (20 mL), a fost spălat cu NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 20 mL), saramură (20 mL) și a fost concentrat pentru a se obține 6-[4-[[3-izopropil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-5-il]metil]-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă (5 mg, 12,84 μmoli, randament 3,5%, puritate 100%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,58 - 7,52(m, 3H), 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 97: Sinteza 6-brom-4-izopropil-1,5-naftiridin-2(1*H*)-onei



La o soluție de 2,6-dibromopiridin-3-amină (30 g, 119,09 mmoli) în DCM (500 mL) au fost adăugate Et₃N (36,15 g, 357,27 mmoli, 49,73 mL) și clorură de 2,2-dimetilpropanoil (28,72 g, 238,18 mmoli, 29,31 mL) la 0 °C și amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (soluție apoasă saturată, 100 mL), a fost extras cu DCM (200 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml x2), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent de 0-20% EA/PE) pentru a se obține *N*-(2,6-dibromopiridin-3-il)pivalamidă (41,4 g, produs brut) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H).

La o soluție de *N*-(2,6-dibromopiridin-3-il)pivalamidă (21 g, 62,50 mmoli) în toluen (300 ml) a fost adăugat prin picurare *n*-BuLi (2,5 M, 62,50 ml) la -70 °C în N₂, amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 2 ore. Apoi a fost adăugat la amestec 2-metilpropanal (9,01 g, 124,99 mmoli, 11,41 mL), amestecul rezultat a fost agitat la -70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (60 ml) la -70 °C, apoi a fost încălzit la 10 °C, a fost diluat cu H₂O (200 ml) și a fost extras cu EA (200 mlx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (300 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% EA în PE) pentru a se obține *N*-(6-brom-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)pivalamidă (13 g, 37,71 mmoli, randament 30,17%, puritate 95,5%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,50 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=4,6, 6,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,77 (d, J=6,8 Hz, 3H).

La o soluție de *N*-(6-brom-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)pivalamidă (13 g, 39,49 mmoli) în DCM (350 mL) a fost adăugat în porții Dess-Martin (50,24 g, 118,46 mmoli, 36,67 mL) la 20°C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 20°C timp de 3 ore. LCMS a arătat că materia primă a fost consumată complet și s-a format 47,3% de produs dorit sub 220 nm. Amestecul a fost stins prin adăugare de soluție apoasă saturată de Na₂SO₃ (100 mL) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (200 mL), a fost extras cu DCM (100 mLx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 ml), au fost uscate pe MgSO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EA în PE = 0-10%) pentru a se obține *N*-(6-brom-2-izobutirilpiridin-3-il)pivalamidă (11 g, 33,48 mmoli, randament 84,80%, puritate 99,6%) sub forma unui ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,94 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,02 (spt, J=6,9 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,13 (d, J=6,9 Hz, 6H).

La o soluție de LDA (2 M, 35,30 mL) în THF (250 mL) a fost adăugat acetat de *t*-butil (8,20 g, 70,60 mmoli, 9,47 mL) la -70 °C, amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 30 min. Apoi a fost adăugat la amestec *N*-(6-brom-2-izobutirilpiridin-3-il)pivalamidă (11 g, 33,62 mmoli) în THF (50 ml) la -70 °C, amestecul rezultat a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (100 ml) la -70 °C. Apoi a fost încălzit la 20 °C, a fost diluat cu H₂O (100 ml) și a fost extras cu EA (100 mlx3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 ml), au fost uscate pe MgSO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% EA în PE) pentru a se obține 3-(6-brom-3-pivalamidopiridin-2-il)-3-hidroxi-4-metilpentanoat de *t*-butil (14,92 g, 26,55 mmoli, randament 78,98%, puritate 78,9%) sub forma unui ulei galben.

Reacția a fost prezentată în 4 loturi. 3-(6-brom-3-pivalamidopiridin-2-il)-3-hidroxi-4-metilpentanoat de *t*-butil (2 g, 3,56 mmoli, 78,9% pur) și HBr (18,42 mmoli, 5 mL, 20%) au fost preluate într-un tub cu microunde în dioxan (1 mL). Tubul sigilat a fost încălzit la 160°C timp de 25 de minute sub iradiere cu microunde. Amestecul de reacție combinat a fost diluat cu H₂O (100 ml) și EA (100 ml). Suspensia a fost filtrată, și filtratul a fost extras cu EA (100 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe MgSO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-70% EA în PE) pentru a se obține 6-brom-4-izopropil-1,5-naftiridin-2(1*H*)-onă (4,36 g, 15,64 mmoli, randament 60,60%, puritate 95,8%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,89 (br s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 6H).

Exemplul 98: Metodologie pentru LCMS**1. Descrierea condițiilor LCMS**

5 Au fost utilizate mai multe condiții diferite pentru a evalua puritatea, timpul de retenție și $[M+H]^+$ sau $[M-H]^-$ pentru compușii dezvăluiți aici utilizând metode LCMS. Condițiile sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos. Toate datele au fost obținute utilizând un instrument Shimadzu LCMS-2020, cu excepția cazului în care a fost indicat altfel. Pentru toate condițiile, temperatura coloanei a fost de 40 °C și timpul de prelucrare a fost de 3 minute, cu excepția cazului în care a fost indicat altfel. Debitul este raportat în

10 unități de ml/min. „C” este indicatorul numeric pentru starea LCMS enumerată, la care se face apoi referire în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 1

C	Coloană	Faza mobilă	Gradient	Flux
1	Ascentis Express C18 (2,7 μ m, 3,0x50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,05% TFA B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,15 min, menținut timp de 0,25 min	1,5
2	ACE Excel 3 Super (3,0 μ m, 3,0x50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O + 5 mM NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	De la 90% A până la 5% A în 2,09 min, menținut timp de 0,6 min, la 90% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	1,2
3	YMC-Triart C18 (3,0 μ m, 3,0x50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,04% NH ₄ OH B: CH ₃ CN	De la 90% A până la 5% A în 1,89 min, menținut timp de 0,8 min, la 90% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	1,5
4	Poroshell HPH-C18 (2,7 μ m, 3,0x50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: 6,5 mM NH ₄ HCO ₃ + NH ₃ H ₂ O B: CH ₃ CN	De la 90% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,6 min, la 90% A în 0,15 min, menținut timp de 0,25 min	1,2
5	HALO C18 (2,0 μ m, 3,0x30 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,05% TFA	De la 95% A la 50% A în 1,79 min, la 5% A în 0,7 min, menținut timp de 0,3 min, la 95% A în 0,01 min, menținut timp de 0,19 min. Timp de prelucrare 3 min	1,5
5A	HALO C18 (2,7 μ m, 3,0 x 50 mm), temperatura coloanei: 40°C	B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,15 min. Timp de prelucrare 2,9 min	
5B	(2,7 μ m, 3,0 x 50 mm), temperatura coloanei: 45°C		De la 70% A până la 5% A în 3,99 min, menținut timp de 0,8 min, până la 95% A în 0,2 min, menținut timp de 0,2 min. Timp de prelucrare 5,2 min	1,5
5C			De la 95% A la 45% A în 2,99 min, la 0% A în 1 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,5 min. Timp de prelucrare 5,2 min	
6	Temp. coloană XR-ODS (2,2 μ m, 3,0 x 50 mm) pachet de lame: 40°C		De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	1,2
7		A: H ₂ O/0,1% FA		1,2

	Temp. coloanei Xselect CSH C18 (2,5 µm, 3,0×50 mm) temperatura coloanei: 40°C	B: CH ₃ CN/0,1%FA	De la 95% A până la 5% A în 2,09 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	
8	Temperatura coloanei CORTECS C18 (2,7 µm, 2,1×50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: +0,05% TFA H ₂ O B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,8 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,1 min	1,0
9	Temperatura coloanei Ascentis Express C18 (2,7 µm, 3,0×50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,05% TFA	De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,8 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,1 min	1,5
10		B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,2 min	1,0
11	Ascentis Express C18 (2,7µm,3,0×50 mm), temperatura coloanei: 45°C	A: H ₂ O +0,05% TFA B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A la 60% A în 3,19 min, la 0% A în 0,8 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,5 min. Timp de prelucrare: 5,2 min	1,5
12	Kinetex 2,6µm EVO C18 100A (2,6µm, 3,0×50 mm), temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +	De la 90% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,6 min, la 90% A în 0,15 min, menținut timp de 0,10 min. Timp de prelucrare: 2,85 min	1,2
12A		5 mM NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	De la 90% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 90% A în 0,05 min, menținut timp de 0,10 min. Timp de prelucrare: 2,85 min	
13	Ascentis Express C18 (2,7µm,3,0×50 mm), temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,05% TFA	De la 95% A la 40% A în 3,19 min, la 5% A în 0,9 min, menținut timp de 0,9 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,2 min. Timp de prelucrare: 5,3 min	1,5
13B		B: CH ₃ CN +0,05% TFA	De la 95% A la 30% A în 3,59 min, la 5% A în 0,6 min, menținut timp de 0,8 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,2 min	
14A /B/F	Xtimate C18 2,1×30mm, 3 µm temperatura coloanei: 50°C	A: H ₂ O (4L) +TFA (1,5mL) B: CH ₃ CN (4L)+TFA(0,75mL)	De la 90% A la 20% A în 3 minute și menținerea la 20% timp de 0,5 minute până la 90% A în 0,01 min menținut timp de 0,49 min. Timp de prelucrare: A/B/F: 4 min	14A:0,8 14B:1,2 14F:1,0
14C			De la 95% A până la 5% A în 0,9 minute și menținere la 5% timp de 0,2 minute, la 95% A în 0,01min menținut timp de 0,49 min. Timp de prelucrare 2 min	1,2
14D			De la 95% A până la 5% A în 0,9 minute și menținere la 5% timp de 0,2 minute, la 95% A în 0,01min	

			menținut timp de 0,49 min. Timp de prelucrare 2 min	
14E			De la 10% B până la 80% B în 0,9 minute și menținere la 80% timp de 0,6 minute până la 10% B în 0,01 min menținut timp de 0,49 min. Timp de prelucrare 2 min	
15	Agilent Poroshell 120, EC-C18, 4,6×100 mm - 4μm temperatura coloanei: 30°C Agilent 1260 Infinity II	A: 0,1% FA în H ₂ O B: 0,05% FA în CH ₃ CN	2,0 min 98% A, de la 98% A până la 0% A în 10 min, mențineți timp de 3,4 min. Timp de prelucrare: 15,4 min	1
16A	HALO 90A C18 (2,0μm, 2,1×30mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O +0,05%TFA	De la 95% A până la 0% A în 2,19 min, menținut timp de 0,5 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min. Timp de prelucrare: 3 min	1
16B		B: CH ₃ CN +0,05%TFA	De la 95% A la 50% A în 2,79 min, la 0% A în 1 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,5 min. Timp de prelucrare: 5 min	1
16C			De la 95% A la 40% A în 2,79 min, la 0% A în 1 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,5 min. Timp de prelucrare: 5 min	1
17	Ascentis Express C18 (2,7μm, 3,0×50mm) Temperatura coloanei: 45°C	A: H ₂ O/0,05%TFA B: CH ₃ CN /0,05%TFA Timp de prelucrare: 5,2 min	De la 95% A la 50% A în 2,99 min, la 0% A în 1,0 min, menținut timp de 0,6 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,5 min	1,5
18	Kinetex EVO C18 100A (2,6 μm, 3,0×50 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O/5mM NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	De la 90% A până la 5% A în 2,99 min, menținut timp de 0,6 min, la 90% A în 0,10 min, menținut timp de 0,30 min. Timp de prelucrare: 4 min	1,2
18B			De la 90% A la 60% A în 3,19 min, la 5% în 0,8 min, menținut timp de 0,9 min, la 90% A în 0,2 min, menținut timp de 0,20 min. Timp de prelucrare: 5,3 min	
19	Ascentis Express C18 (2,7μm, 3,0×50mm), temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O/0,05%TFA B: CH ₃ CN/0,05%TFA	De la 95% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	1,5
19A			De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min. Timp de prelucrare 3 min	
19B			De la 95% A până la 0% A în 1,09 min, menținut timp de 0,6 min, la	

			95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,1 min. Timp de prelucrare 1,85 min	
20	HALO 90A C18 (2,0 μ m, 3,0 $\times$ 30 mm), temperatura coloanei: 40°C	A: H ₂ O/0,05%TFA	De la 95% A până la 50% A în 3,09 min, la 5% A în 1,0 min, menținut timp de 0,9 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,2 min. Timp de prelucrare: 5,3 min	1,5
20A			De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min. Timp de prelucrare: 3 min	
20B		B: CH ₃ CN/0,05%TFA	De la 95% până A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,45 min. Timp de prelucrare 3,2 min	
20C			De la 95% A până la 60% A în 3,09 min, la 10% A în 1,0 min, menținut timp de 0,9 min, la 95% A în 0,1 min, menținut timp de 0,2 min. Timp de prelucrare: 5,3 min	
21	Poroshell HPH-C18 (2,7 μ m, 3,0 $\times$ 50 mm), temperatura coloanei: 40°C	A: 6,5 mM NH ₄ HCO ₃ +NH ₃ H ₂ O	De la 90% A până la 5% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 90% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min	1,2
21A			De la 90% A la 55% A în 2,99 min, la 5% în 1 min, menținut timp de 0,7 min, la 90% A în 0,2 min, menținut timp de 0,1 min (timp de prelucrare 5 min)	
21B		B: CH ₃ CN	De la 90% A la 60% A în 2,99 min, la 5% în 1 min, menținut timp de 0,7 min, la 90% A în 0,2 min, menținut timp de 0,1 min. Timp de prelucrare 5 min	
22	Ascentis Express C18 (2,7 μ m, 4,6 $\times$ 100 mm) temperatura coloanei: 40°C	A: Apă/0,05% TFA	De la 90% A până la 5% A în 7,99 min, menținut timp de 2,0 min, la 90% A în 0,5 min, menținut timp de 1,5 min. Timp de prelucrare: 12 min	1,5
23	HALO C18 (2,7 μ m, 3,0 $\times$ 50mm) temperatura coloanei: 40°C	B: CH ₃ CN/0,05%TFA	De la 95% A până la 0% A în 1,99 min, menținut timp de 0,7 min, la 95% A în 0,05 min, menținut timp de 0,25 min. Timp de prelucrare: 3 min	1,5
24	HPH-C18 (2,7 μ m, 3,0*50 mm) temperatura coloanei: 35°C	A: 6,5 mM NH ₄ HCO ₃ +NH ₃ H ₂ O	De la 90% A la 50% A în 2,99 min, la 5% A în 0,3 min ținut timp de 0,45 min, la 90% A în 0,05 min, menținut timp de 0,2 min. Timp de prelucrare 4 min	1,2
		B: CH ₃ CN		

2. Rezultate LCMS

Rezultatele caracterizărilor LCMS și setul particular de condiții utilizate pentru compuși dezvoltăuți aici sunt prezentate în Tabelul 2.

5

Tabelul 2

Compusul nr.	Rt (min)	[M+H] ⁺ sau [M-H] ⁻	Metoda LCMS
1	1,660	[M-H] ⁻ =454	2
2	1,035	[M-H] ⁻ =414	3
3	1,394	[M+H] ⁺ =414	4
4	1,217	[M-H] ⁻ =470	4
5	1,461	[M-H] ⁻ =480	4
6	1,428	[M-H] ⁻ =516	4
7	1,429	[M-H] ⁻ = 488	4
8	1,375	[M+H] ⁺ =454	5
9	0,734	[M+H] ⁺ =453	3
10	1,392	[M+H] ⁺ =425	6
11	1,379	[M+H] ⁺ =434	1
12	1,304	[M+H] ⁺ =449	8
13	0,808	[M+H] ⁺ =468	4
14	1,310	[M+H] ⁺ =439	1
15	1,489	[M+H] ⁺ =453	1
16	1,363	[M+H] ⁺ =424	8
17	1,131	[M-H] ⁻ = 437	4
18	1,592	[M+H] ⁺ =457	1
19	1,572	[M+H] ⁺ =457	1
20	2,692	[M+H] ⁺ =499	13
21	1,331	[M+H] ⁺ =485	1
22	1,536	[M+H] ⁺ =573	1
23	1,504	[M+H] ⁺ =438	1
24	2,246	[M+H] ⁺ =453	11
25	1,141	[M+H] ⁺ =440	9
26	1,234	[M+H] ⁺ =467	10
27	1,004	[M+H] ⁺ =490	9
28	1,133	[M+H] ⁺ =460	12
29	1,293	[M+H] ⁺ =454	9
30	0,950	[M+H] ⁺ =439	9
31	1,862	[M+H] ⁺ =415	14A
32	10,91	[M+H] ⁺ =443	15
33	1,427	[M+H] ⁺ =470	9
34	1,036	[M+H] ⁺ =502	4
35	1,237	[M+H] ⁺ =439	1
36	1,107	[M+H] ⁺ =423	16A

MD/EP 3965884 T2 2025.05.31

165

37	1,099	[M+H] ⁺ =405	16A
38	1,075	[M+H] ⁺ =385	9
39-A	2,295	[M+H] ⁺ =439	16B
39-B	2,298	[M+H] ⁺ =439	16B
40-A	2,614	[M+H] ⁺ =447	16B
40	1,229	[M+Na] ⁺ =459	9
41	1,441	[M+H] ⁺ =446	16A
42	1,323	[M+H] ⁺ =451	9
43	0,865	[M+H] ⁺ =416	4
44	1,193	[M+H] ⁺ =471	16A
45	1,348	[M-H] ⁻ = 508	12
46	1,348	[M-H] ⁻ = 502	4
47	1,199	[M-H] ⁻ = 412	4
48	1,361	[M-H] ⁻ = 454	4
49	1,394	[M-H] ⁻ = 468	4
50	1,324	[M-H] ⁻ = 466	4
51	1,182	[M-H] ⁻ =456	4
52	2,541	[M+H] ⁺ =458	16C
53	1,338	[M+H] ⁺ =448	9
54	0,992	[M+H] ⁺ =390	14C
55	1,144	[M+H] ⁺ =405	14C
56	2,557	[M+H] ⁺ =391	14B
57	10,149	[M+H] ⁺ =415	15
58	1,576	[M+H] ⁺ =465	18
59	0,796	[M+H] ⁺ =467	4
60	1,020	[M+H] ⁺ =441	1
60-A	0,933	[M+H] ⁺ =423	4
61	1,191	[M+Na] ⁺ =523	9
62	1,042	[M+H] ⁺ =453	1
63	1,013	[M+H] ⁺ =459	4
63-A	2,290	[M+H] ⁺ =459	11
64	1,410	[M+H] ⁺ =491	1
65	2,657	[M+Na] ⁺ =495	17
66	1,195	[M+H] ⁺ =416	14C
67	1,525	[M+H] ⁺ =509	19
67-A	1,105	[M+H] ⁺ =509	21
68	1,452	[M+H] ⁺ =493	19
68-A	1,340	[M+H] ⁺ =493	19
69	1,084	[M+H] ⁺ =477	21
69-A	0,988	[M+H] ⁺ =477	21
70	1,428	[M+H] ⁺ =473	19

MD/EP 3965884 T2 2025.05.31

166

70-A	1,313	[M+H] ⁺ =473	19
71	1,518	[M+H] ⁺ =487	19
71-A	1,392	[M+H] ⁺ =487	19
72	1,286	[M+H] ⁺ =513	21
72-A	2,349	[M+H] ⁺ =513	21
73	1,393	[M+H] ⁺ =439	1
74	0,849	[M+H] ⁺ =460	14D
75	2,167	[M+H] ⁺ =449	14B
75A	0,928	[M+H] ⁺ =459	14D
76	1,209	[M+H] ⁺ =495	19
77	2,348	[M+H] ⁺ =481	17
78	1,238	[M+H] ⁺ =427	9
79	0,977	[M+H] ⁺ =417	21
80	1,019	[M+H] ⁺ =469	21
81	1,017	[M+H] ⁺ =513	21
82	1,223	[M+H] ⁺ =448	19
83	1,079	[M+H] ⁺ =474	21
84	2,612	[M+H] ⁺ =476	17
85	2,864	[M+H] ⁺ =488	20
86	1,270	[M+H] ⁺ =451	19
86-A	1,268	[M+H] ⁺ =451	19
86-B	1,219	[M+H] ⁺ =451	19
87-A	1,462	[M+H] ⁺ =543	20
87-B	1,453	[M+H] ⁺ =543	20
88-A	0,910	[M+H] ⁺ =453	20
89	2,872	[M+H] ⁺ =465	13
90	9,502	[M+H] ⁺ =442	15
91	11,305	[M+H] ⁺ =498	15
92	10,622	[M+H] ⁺ =494	15
93	2,276	[M+H] ⁺ =463	21A
94	10,309	[M+H] ⁺ =477	15
95	1,231	[M+H] ⁺ =449	12A
96	9,653	[M+H] ⁺ =463	15
97	1,352	[M+H] ⁺ =501	19
98	10,265	[M+H] ⁺ =513	15
99	1,195	[M+H] ⁺ =513	21
100	1,188	[M+H] ⁺ =513	21
101	1,448	[M+H] ⁺ =463	19
102	0,973	[M+H] ⁺ =467	20B
103	2,502	[M+H] ⁺ =467	20C
104	1,647	[M+H] ⁺ =462	24

MD/EP 3965884 T2 2025.05.31

167

105	1,712	[M+H] ⁺ =462	24
106	1,416	[M+H] ⁺ =473	19A
107	9,809	[M+H] ⁺ =499	15
108	0,842	[M+H] ⁺ =511	21
109	0,727	[M+H] ⁺ =511	21
110	0,86	[M+H] ⁺ =511	21
111	0,751	[M+H] ⁺ =511	21
112	1,341	[M+H] ⁺ =487	5A
113	1,34	[M+H] ⁺ =487	19A
114	1,146	[M+H] ⁺ =515	5B
115	1,023	[M+H] ⁺ =515	21
116	2,964	[M+H] ⁺ =507	13B
117	2,709	[M+H] ⁺ =507	5C
118	2,733	[M+H] ⁺ =525	13
119	1,257	[M+H] ⁺ =525	19A
120	2,733	[M+H] ⁺ =525	13
121	1,257	[M+H] ⁺ =525	19A
122	1,208	[M+H] ⁺ =499	19
123	1,098	[M+H] ⁺ =499	19
124	0,94	[M+H] ⁺ =499	21
125	1,941	[M+H] ⁺ =499	18B
126	2,381	[M+H] ⁺ =499	22
127	0,731	[M+H] ⁺ =499	21
128	0,941	[M+H] ⁺ =510	21
129	0,844	[M+H] ⁺ =510	21
130	2,283	[M+H] ⁺ =499	21B
131	1,842	[M+H] ⁺ =499	21B
132	1,003	[M+H] ⁺ =510	21
133	0,906	[M+H] ⁺ =510	21
134	1,196	[M+H] ⁺ =510	19A
135	10,362	[M+H] ⁺ =500	15
136	9,674	[M+H] ⁺ =500	15
137	7,539	[M+H] ⁺ =459	15
138	7,52	[M+H] ⁺ =459	15
139	10,135	[M+H] ⁺ =458	15
140	9,48	[M+H] ⁺ =458	15
141	6,874	[M+H] ⁺ =459	15
142	6,669	[M+H] ⁺ =459	15
143	8,458	[M+H] ⁺ =446	15
144	1,124	[M+H] ⁺ =469	21
145	9,305	[M+H] ⁺ =472	15

146	0,831	[M+H] ⁺ =474	140
147	0,870	[M+H] ⁺ =474	14A
148	9,338	[M+H] ⁺ =414	15
149	8,28	[M+H] ⁺ =421	15
150	8,915	[M+H] ⁺ =432	15
151	8,195	[M+H] ⁺ =404	15
152	8,695	[M+H] ⁺ =389	15
153	9,801	[M+H] ⁺ =428	15
154	1,963	[M+H] ⁺ =456	14A
155	9,865	[M+H] ⁺ =499	15
156	1,418	[M+H] ⁺ =499	19A
157	0,740	[M+H] ⁺ =405	14D
158	1,239	[M+H] ⁺ =485	23
159	1,533	[M+H] ⁺ =466	19A
160	0,696	[M+H] ⁺ =491	21
161	0,705	[M+H] ⁺ =490	20A
162	0,681	[M+H] ⁺ =404	14E
163	1,125	[M+H] ⁺ =487	21
164	1,122	[M+H] ⁺ =487	21
165	0,945	[M+H] ⁺ =485	19B
166	1,373	[M+H] ⁺ =485	19A
167	2,345	[M+H] ⁺ =465	21A
168	1,092	[M+H] ⁺ =465	21
169	1,041	[M+H] ⁺ =453	21
170	1,046	[M+H] ⁺ =453	21
171	1,036	[M+H] ⁺ =390	14F

Exemplul 99: Teste biologice

Test biochimic THR

- 5 Testul de coactivator beta al receptorului tiroidian TR-FRET a fost utilizat cu modificări ușoare, optimizate ale protocolului producătorului (Invitrogen). Testul utilizează un anticorp anti-GST marcat cu terbiu, un receptor tiroidian uman marcat cu glutation-S-transferază (GST), domeniu de legare a ligandului beta sau alfa (LBD) și o peptidă coactivatoare SRC2-2 marcată cu fluoresceină. Anticorpul interacționează cu LBD, în care agonistul se leagă, de asemenea, rezultând o afinitate crescută pentru peptida coactivatoare
- 10 SRC2-2 provocând transferul de energie al fluoroforului acceptor și o schimbare a emisiei FRET de la 495 la 520 nm. Transferul de energie este detectat ca o creștere a emisiei de fluorescență a acceptorului de fluoresceină și o scădere a emisiei de fluorescență a donorului de terbiu. Testul este efectuat pe o placă neagră cu 384 de godeuri într-un volum final de 20 μL. Diluarea în serie a diferiților agonști de testare a fost efectuată în DMSO (concentrație finală de DMSO 1%) și a fost adăugată pe placa de testare. Receptorul tiroidian beta LBD este adăugat pe placă la o concentrație finală de 1 nM, urmat de amestecul de peptidă coactivatoare SRC2-2 marcată cu fluoresceină și anticorpul anti-GST marcat cu terbiu la concentrații finale
- 15 de 200 nM și, respectiv, 2 nM. Testul este incubat timp de 1 oră la rt protejat față de lumină. TR-FRET este apoi măsurat pe un cititor de etichete multiple Victor (Perkin Elmer) utilizând o lungime de undă de excitație de 340 nm cu filtre de emisie de 495 nm și 520 nm. Analiza este cuantificată prin exprimarea unui raport (520:495) dintre intensități și curbele de activare rezultate; valorile EC₅₀ au fost generate utilizând o
- 20 ecuație de răspuns la doză sigmoidală (pantă variabilă) în GraphPad™ Prism 8,0.

Testul reporter HEK293T THRalpha/beta/RXR (testul 2)

Scopul acestui test este de a evalua efectul compușilor asupra căii receptorului nuclear al hormonului tiroidian în celule HEK293T. În acest scop, celule HEK293T sunt transfectate tranzitoriu cu un reporter de luciferază sub controlul elementului de răspuns tiroidian (TRE), o plasmidă de expresie RXR și, fie o plasmidă de expresie THR alfa, fie THR beta. Celulele transfectate sunt stimulate cu compuși de testat timp de 18-24 ore înainte ca activarea căii hormonilor tiroidieni să fie măsurată printr-o citire a luciferazei.

Procedură. 24 de ore înainte de transfecție, aproximativ 7×10^5 HEK293T (ATCC, catalog # CRL-3216) sunt placcate într-un godeu dintr-o placă cu 6 godeuri utilizând DMEM (Hyclone, catalog # SH30022) suplimentat cu 10% FBS (Gibco, catalog # 16000-044) și incubate peste noapte. Complexe de transfecție sunt preparate prin amestecare a 12 μ L de Lipofectamine 2000 (catalog Invitrogen # 11668019) cu 4 μ g de un amestec de plasmide, într-un raport de 1:1:4 (TRalpha sau TRbeta: RXR: TRE-Luc) în 200 μ L OptiMem (Invitrogen catalog # 11058-021) și sunt adăugate la celule. După incubare peste noapte, celulele transfectate sunt reînsămânțate la (1×10^4) celule/godeu, 30 μ L/godeu într-o microplacă de 384 și sunt incubate timp de încă 5-6 ore. Se prepară zece diluții de cinci ori ale compușilor de testat în DMSO și se distribuie 30 nL în celule. DMSO pur servește ca control negativ în timp ce T3 (catalog MCE # HY-A0070) și GC-1 (catalog MCE # HY-14823) sunt utilizate ca controale pozitive. La aproximativ 18-24 ore după adăugarea compusului, plăcile cu 384 de godeuri sunt lăsate să se ajusteze la rt, se adaugă 30 μ L de One-Glo (catalog Promega # E6120) în fiecare godeu, și luminiscenta este măsurată pe un cititor de plăci Perkin Elmer Enspire. Agonismul procentual este calculat utilizând următoarea ecuație: $100 \times (\text{probă-control negativ}) / (\text{control pozitiv-control negativ})$.

Expresia genică diferențială Huh-7 (testul 3)**Curățirea ser**

Rășina schimbătoare de anioni AG[®] 1-X8 (calitate analitic, 200-400 mesh, formă de clorură; 1401451, Bio-Rad) a fost spălată în prealabil de trei ori cu apă distilată; apa a fost separată de rășină prin centrifugare. Serul fetal bovin (FBS) a fost incubat cu rășină spălată (50 mg rășină/mL FBS; greutatea rășinii este greutatea uscată a rășinii înainte de spălare) timp de 5 ore la rt pe un rotor. FBS a fost separat de rășină prin centrifugare și a fost incubat cu rășină nouă, a fost spălat timp de 18 ore la rt pe un rotor. FBS tratat cu rășină (rFBS) a fost separat prin centrifugare și apoi a fost sterilizat prin filtrare (membrană PES 0,22 μ M).

Cultură celulară și tratament medicamentos

Celule Huh-7 au fost cultivate în DMEM (10-013-CM, Corning) suplimentat cu 10% FBS și 1% Pen-Strep la 37 °C în 5% CO₂. La atingerea unei confluente de 70-80%, celulele au fost îndepărtate prin tripsinizare. Mediul a fost aspirat din vasul de cultură celulară, monostratul celular a fost spălat cu 1X PBS și a fost adăugată soluție cu 0,05% tripsină, 0,53 mM EDTA (25-052-CV, Corning). După 3 minute de incubare, celulele au fost detașate complet prin pipetarea repetată a soluției pe monostrat. Volum egal de DMEM suplimentat cu 10% rFBS și 1% Pen-Strep (DMEM sărăcit în TH) a fost adăugat în vas pentru a inactiva tripsina. Suspensia celulară a fost centrifugată la 350 x g la rt timp de 3 minute. Supernatantul a fost aspirat și peleta celulară a fost resuspendată în DMEM sărăcit în TH. Densitatea celulară a fost cuantificată cu un analizor de viabilitate celulară Vi-CELL XR (Beckman Coulter) și celulele au fost însemănțate pe plăci cu 96 de godeuri Collagen I (356407, Corning) la 50000 celule/godeu în 150 μ L DMEM sărăcit în TH; godeurile exterioare, perimetrale nu au fost utilizate pentru a evita efectul de margine. După 24 de ore de incubare, mediul a fost înlocuit cu mediu de tratament. Toți compușii au fost diluați în serie în DMSO și concentrațiile finale au fost atinse prin diluare în DMEM sărăcit în TH (0,1% DMSO). Celulele au fost incubate în mediu de tratament timp de 24 de ore. Tratamentele au fost efectuate în duplicate biologice.

Liza celulară și RT-qPCR

După 24 de ore în mediu de tratament, celulele au fost lizate direct pe plăcile de cultură și ADNc a fost produs utilizând Kit-ul TaqMan[™] Fast Advanced Cells-to-CT[™] (A35374, Invitrogen) și urmând protocolul producătorului. RT-qPCR pentru CPT1A (Hs00912671_m1) și două gene menajere, ACTB (Hs01060665_g1) și TFG (Hs02832013_g1), a fost efectuată utilizând TaqMan[™] Fast Advanced Master Mix. Reacțiile RT-qPCR au fost efectuate pe qTOWER³ 84 G (Analytik Jena) în duplicate tehnice.

Analiza datelor

Valorile ΔR_n au fost obținute din software-ul qPCRsoft384 1,0 și expresia genei CPT1A a fost cuantificată prin metoda $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Curbele doză-răspuns au fost generate utilizând GraphPad Prism 8 utilizând ecuația logistică cu patru parametri fără constrângere superioară pentru a deriva EC_{50} și E_{max} .

- 5 Compușii cu Formula (I) sunt activi ca agoniști ai THR-beta, așa cum este arătat în Tabelul 3, în care: pentru Testul 1: „A” indică o $EC_{50} < 50$ nM, „B” indică o EC_{50} de ≥ 50 nM și < 250 nM, „C” indică o $EC_{50} \geq 250$ nM și < 1000 nM, „D” indică o $EC_{50} \geq 1000$ nM și < 25000 nM, și „E” indică o $EC_{50} > 25000$ nM. Pentru Testul 2, „A” indică o $EC_{50} < 50$ nM, „B” indică o $EC_{50} \geq 50$ nM și < 250 nM, „C” indică o $EC_{50} \geq 250$ nM și < 1000 nM, „D” indică o $EC_{50} \geq 1000$ nM și < 10000 nM, și „E” indică o $EC_{50} > 10000$ nM.

10

Tabelul 3

Numărul compusului	Categoría de activitate	
	Testul 1	Testul 2
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	D
5	A	C
6	E	
7	E	
8	E	
9	D	
10	B	B
11	A	B
12	C	D
13	E	E
14	E	
15	E	E
16	B	B
17	A	D
18	A	D
19	A	D
20	E	E
21	B	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	B	C
29	C	C
30	E	
31	A	C
32	A	B

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
33	C	
34	D	
35	D	D
35-A	B	E
36	A	A
37	B	B
38	C	C
39-A	A	B
39-B	A	A
40-A	C	D
40	A	B
41	A	A
42	A	B
43	A	
44	B	E
45	A	B
46	A	D
47	A	D
48	A	B
49	A	C
50	A	B
51	D	E
52	B	E
53	A	C
54	A	A
55	A	A
56	A	B
57	A	B
58	A	B
59	D	D
60	C	D
60-A	A	C
61	A	B
61-A	A	A
61-B	B	C
62	D	E
63	B	B
63-A	E	E
64	A	B

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
65	A	B
66	B	D
67	B	B
67-A	A	
68	A	A
68-A	E	
69	B	B
69-A	E	
70	A	A
70-A	E	
71	A	A
71-A	E	
72	B	B
72-A	A	B
73	B	B
74	D	E
75	A	A
75A	A	
76	D	C
77	B	B
78	C	
79	D	E
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	
86-A	B	B
86-B	B	C
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	D	E
89	A	
90	A	E
91	A	B
91-A	A	B
92	B	B
92-A	A	C

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
93	B	C
94	B	B
95	B	B
96	A	A
97	C	D
98	B	B
99	B	E
100	B	B
101	B	B
102	D	D
103	D	D
104	C	D
105	D	
106	C	D
107	A	B
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	B	B
113	B	C
114	B	C
115	B	C
116	B	B
117	B	E
118	A	A
119	D	E
120	A	B
121	B	B
122	D	
123	E	
124	D	E
125	D	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	C	E
130	E	
131	D	

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
132	E	
133	C	
134	A	C
135	E	
136	D	
137	D	
138	E	
139	B	A
140	E	
141	D	
142	E	
143	A	A
144	B	C
145	A	D
146	A	A
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	
154	B	E
155	B	C
156	A	B
157	A	A
158	A	B
159	B	B
160	D	E
161	C	D
162	A	
163	E	
164	A	
165	A	
166	B	
167	B	
168	A	
169	A	
170	B	

Compușii cu Formula (I) pot avea activitate ca agoniști ai THR-alfa, așa cum este arătat în Tabelul 4, în care: pentru Testul 1: „A” indică o $EC_{50} < 50$ nM, „B” indică o $EC_{50} \geq 50$ nM și < 250 nM, „C” indică o $EC_{50} \geq 250$ nM și < 1000 nM, „D” indică o $EC_{50} \geq 1000$ nM și < 25000 nM, și „E” indică o $EC_{50} \geq 25000$ nM. Pentru Testul 2, „A” indică o $EC_{50} < 50$ nM, „B” indică o $EC_{50} \geq 50$ nM și < 250 nM, „C” indică o $EC_{50} \geq 250$ nM și < 1000 nM, „D” indică o $EC_{50} \geq 1000$ nM și < 10000 nM, și „E” indică o $EC_{50} > 10000$ nM.

Tabelul 4

Numărul compusului	Categorია de activitate	
	Testul 1	Testul 2
1	A	C
2	A	C
3	E	C
4	E	E
5	E	D
6	E	
7	E	
8	D	
9	E	
10	C	B
11	B	C
12	D	D
13	C	D
14	E	
15	E	E
16	C	C
17	E	E
18	E	D
19	E	D
20	E	E
21	E	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	C	D
29	D	C
30	E	
31	A	D
32	A	B
33	C	

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
34	E	
35	D	D
35-A	C	B
36	B	A
37	C	B
38	D	E
39-A	C	B
39-B	B	A
40-A	C	D
40	B	C
41	A	A
42	C	C
43	A	A
44	E	E
45	A	C
46	E	E
47	A	D
48	A	C
49	A	C
50	A	C
51	E	E
52	D	E
53	C	D
54	A	A
55	A	B
56	C	B
57	A	C
58	C	C
59	D	E
60	D	D
60-A	B	C
61	C	C
61-A	B	B
61-B	D	C
62	D	E
63	C	C
63-A	E	E
64	C	C
65	C	D

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
66	C	D
67	D	E
67-A	E	D
68	B	B
68-A	E	
69	C	B
69-A	E	
70	B	B
70-A	E	
71	B	B
71-A	E	
72	E	E
72-A	B	E
73	C	C
74	D	E
75	B	C
75-A	B	E
76	E	E
77	C	C
78	D	
79	D	D
80	B	B
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	A
86-A	C	C
86-B	D	D
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	E	E
89	C	D
90	B	E
91	D	E
91-A	D	E
92	D	E
92-A	D	E
93	C	D

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
94	C	D
95	C	C
96	B	B
97	D	E
98	E	E
99	E	E
100	E	E
101	C	B
102	D	E
103	E	E
104	D	E
105	D	
106	D	D
107	D	C
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	C	D
113	C	E
114	E	E
115	E	E
116	E	E
117	E	E
118	B	B
119	E	E
120	E	E
121	C	E
122	D	
123	E	
124	D	E
125	E	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	E	E
130	D	
131	D	
132	E	

Numărul compusului	Categoria de activitate	
	Testul 1	Testul 2
133	E	
134	C	E
135	E	
136	D	
137	E	
138	E	
139	B	B
140	E	
141	E	
142	E	
143	A	A
144	C	D
145	A	D
146	B	B
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	
154	E	
155	E	E
156	B	D
157	C	B
158	C	D
159	C	D
160	D	E
161	C	E
162	B	
163	E	
164	B	C
165	C	
166	E	
167	D	
168	B	
169	C	
170	E	

Compușii cu Formula (I) au activitate ca agoniști ai THR-alfa/beta, așa cum este arătat în Tabelul 5, în care: pentru Testele 1 și 2: „C” indică o $E_{\max} < 50\%$, „B” indică o $E_{\max} \geq 50\%$ și $< 75\%$, „A” indică o $E_{\max} \geq 75\%$.

5 Tabelul 5

Numărul compusului	Categorია de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
1	C	B	A	A
2	C	A	A	A
3	C	B	A	A
4	C	C	B	A
5	C	C	B	A
6	C	C		
7	C	C		
8	C	C		
9	C	C		
10	B	B	A	A
11	C	C	A	A
12	B	A	A	A
13	C	C	A	A
14	C	C		
15	C	C	C	C
16	C	B	A	A
17	C	C	C	A
18	C	C	B	A
19	C	C	C	A
20	C	C	C	C
21	C	C	C	C
22	C	C		
23	C	C		
24	C	C		
25	B	B		
26	C	C		
27	C	C		
28	B	C	B	A
29	B	B	A	A
30	A	B		
31	C	B	A	A
32	B	A	A	A
33	C	A		
34	C	C		

Numărul compusului	Categoria de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
35	B	B	C	B
35-A	B	C	C	A
36	B	B	C	B
37	B	B	B	A
38	A	B	C	A
39-A	B	C	A	A
39-B	B	B	A	A
40-A	C	C	C	A
40	B	B	A	A
41	B	B	B	A
42	C	B	A	A
43	A	A	A	A
44	C	C	C	C
45	C	C	A	A
46	C	C	C	B
47	C	C	A	A
48	B	B	A	A
49	C	C	C	A
50	B	B	A	A
51	A	C	C	C
52	C	c	B	A
53	C	B	A	A
54	C	B	B	A
55	B	B	A	A
56	C	C	B	A
57	C	C	A	A
58	C	C	B	A
59	C	C	B	A
60	C	C	A	A
60-A	C	C	C	B
61	B	C	A	A
61-A	B	B	B	A
61-B	C	C	C	A
62	C	C	B	A
63	C	C	B	A
63-A	C	C	C	C
64	C	C	C	B
65	C	C	C	A

Numărul compusului	Categoria de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
66	C	B	B	A
67	C	C	C	B
67-A	C	C	C	C
68	C	B	B	A
68-A	C	C		
69	C	C	B	B
69-A	C	C		
70	C	C	B	A
70-A	C	C		
71	C	C	B	A
71-A	C	C		
72	C	C	C	B
72-A	C	C	C	B
73	B	C	A	A
74	C	B	C	C
75	A	A	A	A
75-A	C	B	C	B
76	C	C	C	B
77	B	C	A	A
78	C	C		
79	C	B	B	A
80	B	B	A	A
81	B	B	A	A
82	A	A	A	A
83	B	B	A	B
84	B	C	A	A
85	C	C	B	A
86-A	C	C	B	A
86-B	C	C	C	A
87-A	C	C	C	C
87-B	C	C		
88-A	C	C	A	C
89	C	C	C	B
90	C	C	C	B
91	B	C	C	B
91-A	C	C	C	B
92	C	C	C	C
92-A	B	C	C	C

Numărul compusului	Categoria de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
93	C	C	C	B
94	C	C	C	B
95	C	C	C	A
96	C	C	B	A
97	C	C	C	C
98	C	C	C	C
99	A	C	C	C
100	C	C	C	C
101	C	C	C	B
102	C	C	C	C
103	C	C	C	C
104	B	C	C	B
105	C	C		
106	C	C	C	B
107	C	C	C	B
108	C	C		
109	C	C		
110	C	C		
111	C	C		
112	C	C	C	C
113	C	C	C	C
114	C	C	C	C
115	C	C	C	C
116	C	C	C	C
117	C	C	C	C
118	C	B	B	B
119	C	C	C	C
120	C	C	C	B
121	C	C	C	B
122	C	C		
123	C	C		
124	C	C	C	C
125	C	C		
126	C	C		
127	C	C		
128	C	C	C	C
129	C	C	C	C
130	C	C		

Numărul compusului	Categoria de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
131	C	C		
132	C	C		
133	C	C		
134	C	C	C	B
135	C	C		
136	C	C		
137	C	C		
138	C	C		
139	C	C	C	B
140	C	C		
141	C	C		
142	C	C		
143	A	B	A	A
144	C	C	B	B
145	B	C	B	B
146	C	C	C	B
147	C	B	A	A
148	B	C	C	B
149	C	C	A	A
150	C	C	B	B
151	A	B	B	B
152	B	C	B	B
153	C	C		
154	C	C		C
155	C	C	C	C
156	C	C	C	B
157	B	A	B	A
158	C	C	C	B
159	C	C	C	B
160	C	C	C	C
161	C	C	C	C
162	C	B		
163	C	C		
164	C	C	B	A
165	C	C		
166	C	C		
167	C	C		
168	B	C		

Numărul compusului	Categoria de activitate			
	Testul 1		Testul 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
169	C	C		
170	C	C		

Compușii cu Formula (I) au activitate ca agoniști ai THR așa cum este arătat în Tabelul 6, în care: pentru Testul 3 în coloana EC₅₀: „A” indică o EC₅₀ < 100 nM, „B” indică o EC₅₀ ≥ 100 nM și < 1000 nM, „C” indică o EC₅₀ ≥ 1000 nM. În coloana E_{max}, „C” indică o E_{max} < 50%, „B” indică o E_{max} ≥ 50% și < 75%, „A” indică o E_{max} ≥ 75%.

5

Tabelul 6

Compus	Categoria de activitate	
	Testul 3	
	EC ₅₀	E _{max}
Referință (T3)	A	A
1	B	A
10	A	B
11	A	A
13	C	A
16	B	C
18	C	A
31	B	A
39-A	A	B
39-B	A	A
40	A	A
42	A	B
43	A	A
52	C	A
54	A	A
55	A	A
61-A	A	B
61-B	C	A
67	C	A
67-A	B	C
70	A	B
72	B	A
72-A	B	A
75-A	C	A
83	A	A
86-A	A	B
89	B	A
90	C	B

Compus	Categoria de activitate	
	Testul 3	
	EC ₅₀	E _{max}
Referință (T3)	A	A
93	A	B
94	B	B
101	A	C
112	B	A
114	B	B
115	C	A
120	B	A
121	B	B
145	B	A
146	B	A
148	B	A
151	A	A
157	A	A
158	C	C
164	A	B

Exemplul 100: Date de difracție de raze X

Structurile chimice ale compușilor 67 și 67-A au fost confirmate prin cristalografie cu raze X, așa cum este descris mai jos.

Experimental. Bucăți de monocristale incolore de compus 67 au fost recristalizate prin evaporare lentă dintr-un amestec de THF și acetonitril. Un cristal adecvat cu dimensiunile $0,39 \times 0,20 \times 0,10 \text{ mm}^3$ a fost selectat și montat pe o buclă de nailon cu ulei de paratonă pe un difractometru Bruker APEX-II CCD. Cristalul a fost menținut la o $T = 173(2) \text{ K}$ constantă în timpul colectării datelor. Structura a fost aranjată cu programul de soluție XT (Sheldrick, 2015) utilizând metode duale și utilizând OLEX2 ca interfață grafică. Modelul a fost rafinat cu ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) utilizând minimizarea celor mai mici pătrate cu matrice completă pe F^2 .

Date privind cristallul. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$, $M_r = 622,46$, triclinic, $P-1$ (Nr. 2 $a = 8,91530(10) \text{ \AA}$, $b = 10,93240(10) \text{ \AA}$, $c = 16,2174(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 75,7870(10)^\circ$, $\beta = 83,5020(10)^\circ$, $\gamma = 67,6090(10)^\circ$, $V = 1416,39(3) \text{ \AA}^3$, $T = 173(2) \text{ K}$, $Z = 2$, $Z' = 1$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 2,518$, 22070 reflexii măsurate, 5231 unice ($R_{\text{int}} = 0,0434$) care au fost utilizate în toate calculele. $wR2$ final a fost 0,1228 (toate datele) și RI a fost 0,0445 ($I > 2(I)$).

Experimental. Monocristale bloc incolore de compus 67-A au fost recristalizate prin evaporare lentă din THF. Un cristal adecvat cu dimensiunile $0,14 \times 0,07 \times 0,04 \text{ mm}^3$ a fost selectat și montat pe o buclă de nailon cu ulei de paratonă pe un difractometru Bruker APEX-II CCD. Cristalul a fost menținut la o $T = 173(1) \text{ K}$ constantă în timpul colectării datelor. Structura a fost aranjată cu programul de soluție ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8) utilizând metode duale și utilizând OLEX2 ca interfață grafică. Modelul a fost rafinat cu ShelXL (Sheldrick, Acta Cryst. A64 2008, 112-122) utilizând minimizarea celor mai mici pătrate cu matrice completă pe F^2 .

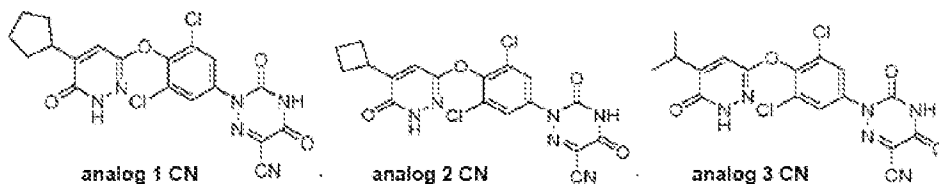
Date privind cristallul. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$, $M_r = 581,40$, monoclinic, $C2/c$ (Nr. 15), $a = 38,956(17) \text{ \AA}$, $b = 8,001(3) \text{ \AA}$, $c = 23,093(13) \text{ \AA}$, $\beta = 125,580(12)^\circ$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $V = 5854(5) \text{ \AA}^3$, $T = 173(1) \text{ K}$, $Z = 8$, $Z' = 1$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 2,389$, 44732 reflexii măsurate, 5360 unice ($R_{\text{int}} = 0,1596$) care au fost utilizate în toate calculele. $wR2$ final a fost 0,3362 (toate datele) și RI a fost 0,1018 ($I > 2(I)$).

Exemplul 101: Comparația compușilor 42, 40 și 10 cu omologii -CN.

Compușii 42, 40 și 10 au $R_9 = \text{NH}_2$. Acești compuși au fost comparați cu analogi direcți în care $R_9 = \text{CN}$, în testul reporter HEK293T THRalpha/beta/RXR.

Tabelul 7. Datele testului reporterului HEK293T THRA/beta/RXR

	Comp. 42	analog 1 CN	Comp. 40	analog 2 CN	Comp. 10	analog 3 CN
EC ₅₀ α (μ M)	0,834 (87%)	>10	0,564 (95%)	9,65 (35%)	0,191 (79%)	16,9 (62%)
EC ₅₀ β (μ M)	0,077 (94%)	>10	0,058 (92%)	3,78 (81%)	0,050 (91%)	2,37 (93%)
Raport (α/β)	11 (n = 5)	--	10 (n = 3)	2,5 (n = 1)	4 (n = 7)	>4 (n = 4)



Referințe:

1. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M., 2016. Epidemiologie generală a bolii ficatului gras nealcoolice - Evaluare meta-analitică a prevalenței, incidenței și rezultatelor. *Hepatology* 64(1): 73e84.
2. Gastroenterologie. Iunie 2012;142(7): 1592-609. doi: 10,1053/j.gastro,2012,04,001. Epub 2012 15 mai.
3. Serfaty, L., Lemoine, M., 2008. Definiția și istoria naturală a steatozei metabolice: aspecte clinice ale NAFLD, NASH și cirozei. *Diabet și Metabolism* 34 (6 Pt 2): 634e637.
4. *Hepatology*. octombrie 2012; 56(4): 1580-1584. doi: 10,1002/hep,26031
5. Dulai, P.S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L.J., Younossi, Z., și colab., 2017. Risc crescut de mortalitate prin stadiul de fibroză în boala ficatului gras nealcoolice: revizuire sistematică și meta-analiză. *Hepatology* 65(5): 1557e1565.
6. Younossi, Z.M., Loomba, R., Rinella, M.E., Bugianesi, E., Marchesini, G., Neuschwander-Tetri, B.A., și colab., 2018. Regimuri terapeutice actuale și viitoare pentru boala ficatului gras nealcoolice (NAFLD) și steatohepatita nealcoolice (NASH). *Hepatology* 68(1): 349e360.
7. Tiroida. Iunie 2002;12(6): 441-6. Mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni. Harvey CB, Williams GR.
8. A.L. Bookout, Y. Jeong, M. Downes, R.T. Yu, R.M. Evans, D.J. Mangelsdorf Profilul anatomic al expresiei receptorilor nucleari relevă o rețea transcripțională ierarhică. *Cell*, 126 (2006), pp. 789-799
9. F. Flamant, J.D. Baxter, D. Forrest, S. Refetoff, H.H. Samuels, T.S. Scanlan, B. Vennstrom, J. Samarut International union of pharmacology. LIX. Farmacologia și clasificarea superfamiliei receptorilor nucleari: receptorii hormonilor tiroidieni. *Pharmacol. Rev.*, 58 (2006), pp. 705-711
10. *Bioorg Med Chem Lett*. 1 Apr 2005;15(7): 1835-40. Tiromimetice heterociclice noi. Haning H1, Woltering M, Mueller U, Schmidt G, Schmeck C, Voehringer V, Kretschmer A, Pernerstorfer J.
11. *Expert Opin Ther Pat*. februarie 2010; 20(2): 213-28. doi: 10,1517/13543770903567069. Tiromimetice: o revizuire a rapoartelor și brevetelor recente (2004 - 2009). Hirano T1, KagechikaH.
12. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 10;9: 382. doi: 10,3389/fendo,2018,00382. eCollection 2018. Hormoni tiroidieni, tiromimetice și metabolizii lor în tratamentul bolilor hepatice. Kowalik MA, Columbano A, Perla A
13. *Proc Natl Acad Sci USA*. 25 septembrie 2007;104(39): 15490-5. Epub 18 septembrie 2007. Țintirea agoniștilor receptorilor beta ai hormonilor tiroidieni către ficat reduce colesterolul și trigliceridele și îmbunătățește indicele terapeutic. Erion MD1, Cable EE, Ito BR, Jiang H, Fujitaki JM, Finn PD, Zhang BH, Hou J, Boyer SH, van Poelje PD, Linemeyer DL.

Deși anumite variante de realizare au fost ilustrate și descrise, trebuie înțeles că în acestea pot fi făcute schimbări și modificări în concordanță cu calificarea obișnuită în domeniu, fără îndepărtare de tehnologie în aspectele sale mai largi. Așa cum este indicat la sfârșitul paragrafului obiectul care nu este inclus în sfera de întindere a revendicărilor anexate nu face totuși parte din invenție.

Variantele de realizare, descrise ilustrativ aici pot fi puse în practică în mod adecvat în absența oricărui element sau elemente, limitare sau limitări, care nu sunt dezvăluite în mod precis aici. Astfel, de exemplu, termenii „cuprinzând”, „incluzând”, „conținând” etc. vor fi citați extensiv și fără limitare. În plus, termenii și expresiile folosite aici au fost utilizate ca termeni de descriere și nu de limitare, și nu există nicio intenție, la utilizarea acestor termeni și expresii, de a exclude orice echivalent al elementelor prezentate și descrise sau părți ale acestora, dar este recunoscut faptul că diverse modificări sunt posibile în sfera de

întindere a tehnologiei revendicate. În plus, expresia „care constau în principal din” va fi înțeleasă că include acele elemente menționate în mod precis și acele elemente suplimentare care nu afectează în mod semnificativ caracteristicile de bază și noi ale tehnologiei revendicate. Sintagma „constând din” exclude orice element nespecificat.

5 Atunci când elementele sau aspectele dezvăluirii sunt descrise în termeni de grupări Markush, persoanele de specialitate în domeniu vor recunoaște că dezvăluirea este descrisă, de asemenea, în termenii oricărui membru individual sau subgrup de membri ai grupării Markush.

Așa cum va fi înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu, pentru oricare și toate scopurile, în special, în ceea ce privește furnizarea unei descrieri scrise, toate intervalele dezvăluite aici cuprind, de asemenea, oricare și toate subdomeniile posibile și combinațiile de subdomenii ale acestora. Orice interval enumerat poate fi recunoscut cu ușurință ca descriind suficient și permițând împărțirea aceluiași interval în jumătate, treimi, sferturi, cincimi, zecimi etc. De asemenea, așa cum este înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu, toate exprimările, cum ar fi "până la", "cel puțin", „mai mare decât”, „mai mic decât” și altele asemenea, includ numărul menționat și se referă la intervale care pot fi ulterior împărțite în subdomenii, așa cum a fost discutat mai sus. În final, așa cum va fi înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu, un interval include fiecare membru individual.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- MARTHA J. KELLY ET AL: "Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor &bgr; Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 10, 8 April 2014 (2014-04-08), US, pages 3912 - 3923, XP055436939, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm4019299
- WO-A1-2007/009913
- WO-A1-2009/037172
- WO-A1-2014/043706
- WO-A1-2020/073974

(57) Revendicări:

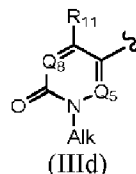
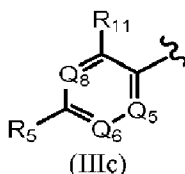
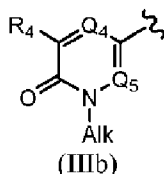
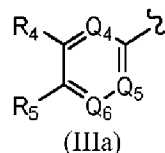
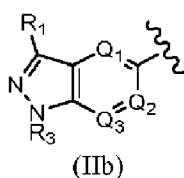
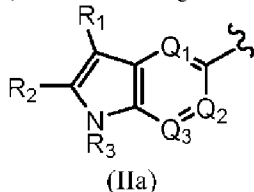
1. Un compus cu formula I':

(I')

TL-L_a-CE-HD

sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

i) TL este un fragment cu Formula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc sau IIId:



în care:

fiecare dintre Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆, și Q₈, este, în mod independent, azot sau -CR_b-, în care fiecare R_b este, în mod independent, hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

R_1 este hidrogen, un alchil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterocicloalchil opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare C-carboxi sau O-carboxi opțional substituită, -CN, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară;

R_2 este hidrogen, halogen, alchil opțional substituit, cicloalchil opțional substituit, sau -CN;

R_3 este hidrogen sau alchil inferior;

R_4 este un alchil opțional substituit, un alchenil opțional substituit, o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare heteroaril opțional substituită, o grupare (carbociclic)alchil opțional substituită, o grupare aralchil opțional substituită, o grupare (heterocicloalchil)alchil opțional substituită, o grupare (heteroaril)alchil opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, sau o grupare carbamoil alchil opțional substituită, în care azotul din gruparea carbamoil sau carbamoil alchil este opțional un heteroatom dintr-o structură inelară; și

R_5 este hidroxi, NH_2 , alchilamino, alcanoilamino, sau alchilsulfonilamino;

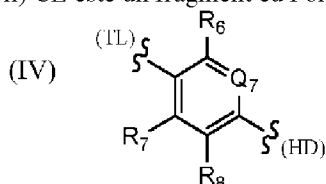
sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică opțional substituită cu cinci sau șase membri, o grupare aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, sau o grupare heteroaril opțional substituită;

sau R_4 și R_5 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați formează un inel spirociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit, sau un inel spiro-heterociclic cu șapte până la unsprezece membri opțional substituit;

Alk este hidrogen sau un alchil opțional substituit; și

R_{11} este o grupare aril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau o grupare heteroaril opțional substituită cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre alchil inferior, alcoxi, haloalcoxi, halogen și cicloalchil; sau un sistem inelar biciclic; sau un sistem inelar heterociclic biciclic;

ii) CE este un fragment cu Formula IV



în care:

fiecare dintre R_6 și R_7 este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, alchenil inferior opțional substituit, sau ciclopropil;

R_8 este selectat dintre hidrogen, alchil inferior opțional substituit, alcoxi inferior opțional substituit, ciano sau halogen;

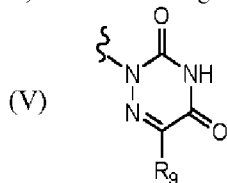
opțional R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic, heterocicloalchil, aril sau heteroaril nearomatic cu 4, 5 sau 6 membri.

Q_7 este azot sau $-CR_c-$, în care R_c este hidrogen, halogen, sau alchil inferior;

(TL) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la $TL-L_a-$; și

(HD) indică punctul în care fragmentul cu Formula IV se conectează la -HD;

iii) HD este un fragment cu Formula V:



în care:

R_9 este $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$;

fiecare R_d este, în mod independent, hidrogen sau alchil inferior opțional substituit;

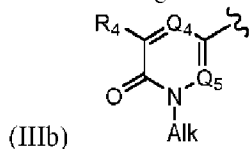
fiecare n este selectat, în mod independent, dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

L_a este, în mod independent, o legătură; $-(C(R_a)_2)_z-$; oxigen; sulf; sau $-NR_a-$; în care:

fiecare R_a este, în mod independent, un hidrogen sau alchil inferior; și z este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

2. Compusul din revendicarea 1, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIIb:



3. Compusul din revendicarea 2, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R_9 este $-NH_2$.

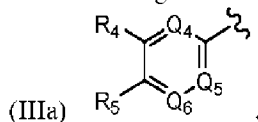
4. Compusul din revendicarea 2 sau din revendicarea 3, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q_4 este $-CH-$ și Q_5 este azot.

5. Compusul din oricare dintre revendicările 2-4, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Alk este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen și C_1 - C_6 alcoxi.

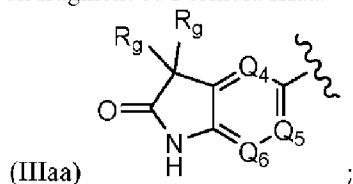
6. Compusul din oricare dintre revendicările 2-5, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R_4 este C_1 - C_6 alchil; C_2 - C_{10} alchenil; un inel C_3 - C_{12} carbociclic nearomatic; o grupare C_6 - C_{10} aril; un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; un inel heteroaril cu cinci până la zece membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot; o grupare (carbociclic)alchil; o grupare aralchil; sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C_1 - C_6 alchil, C_6 - C_{10} aril, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalcoxi și C_6 - C_{10} aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, de preferință, în care R_4 este C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_{10} alchenil, un inel C_3 - C_{12} carbociclic nearomatic, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri care conține unu până la patru heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, o grupare (carbociclic)alchil, o grupare aralchil sau o grupare (heterocicloalchil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C_1 - C_6 alchil, C_6 - C_{10} aril, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalcoxi și C_6 - C_{10} aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot, mai preferat, în care R_4 este C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_{10} alchenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidrofuramil, tetrahidropiramil, azetidil, piridazin-3(2H)-onă, fenil, naftil, piridinil, cinolinil, izochinolinil, chinolinil, pirazolo[1,5-a]piridinil, imidazo[1,5-a]piridinil, benzo[b]tiofenil, o grupare (ciclobutil)alchil, o grupare (ciclopentil)alchil, o grupare benzil, o grupare (tetrahidrofuramil)alchil, sau o grupare (tetrahidropiramil)alchil; și R_4 este opțional substituit cu unu până la cinci R_g selectați, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, halogen, CN, C_1 - C_6 alchil, C_6 - C_{10} aril, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalcoxi și C_6 - C_{10} aralcoxi, sau doi R_g împreună cu atomii de care sunt atașați formează un inel aromatic sau nearomatic cu 3 până la 6 membri, care conține opțional unu sau doi heteroatomi în inel selectați, în mod independent, dintre oxigen, sulf sau azot.

7. Compusul din revendicarea 1, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIIa:

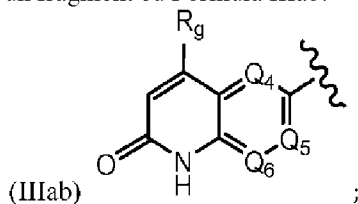


8. Compusul din revendicarea 7, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care TL este un fragment cu Formula IIIaa:



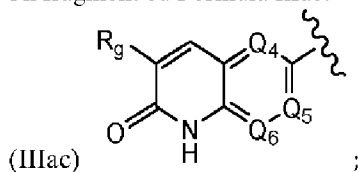
în care fiecare R_g este, în mod independent, C_1 - C_6 alchil, sau cei doi R_g împreună cu atomul (atomii) de care sunt atașați formează o grupare carbociclică nearomatică cu 3 până la 6 membri;

un fragment cu Formula IIIab:



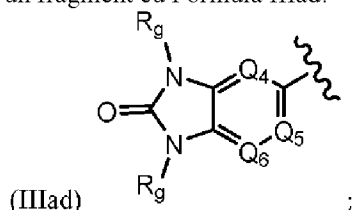
în care R_g este C_1 - C_6 alchil;

Un fragment cu Formula IIIac:



în care R_g este C_1 - C_6 alchil; sau

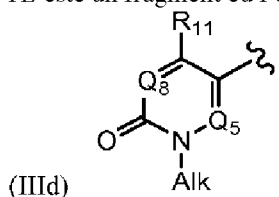
un fragment cu Formula IIIad:



în care fiecare R_g este, în mod independent, hidrogen sau C_1 - C_6 alchil.

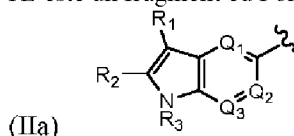
9. Compusul din revendicarea 1, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIIId:



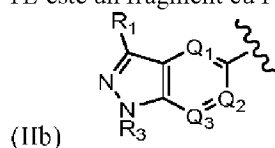
10. Compusul din revendicarea 1, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIa:



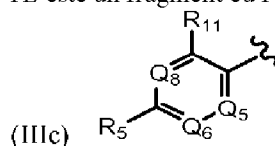
11. Compusul din revendicarea 1, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIb:



12. Compusul din revendicarea 1, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

TL este un fragment cu Formula IIIc:



13. Compusul din oricare dintre revendicările 1-12, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care L_a este oxigen sau $-CH_2-$.

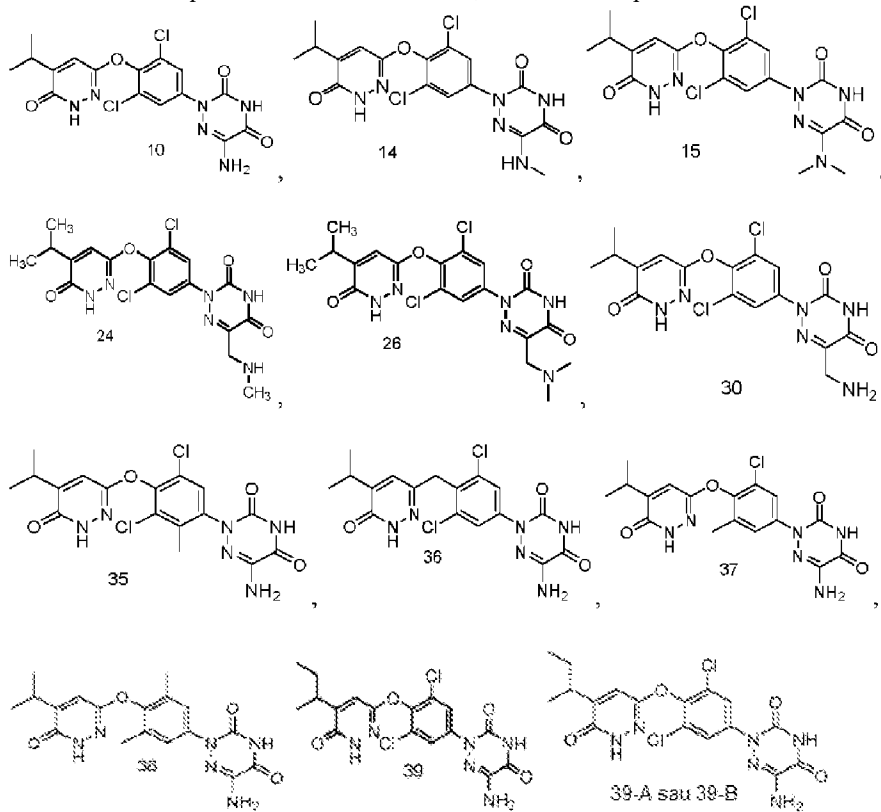
14. Compusul din oricare dintre revendicările 1-13, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q_7 este $-CH-$.

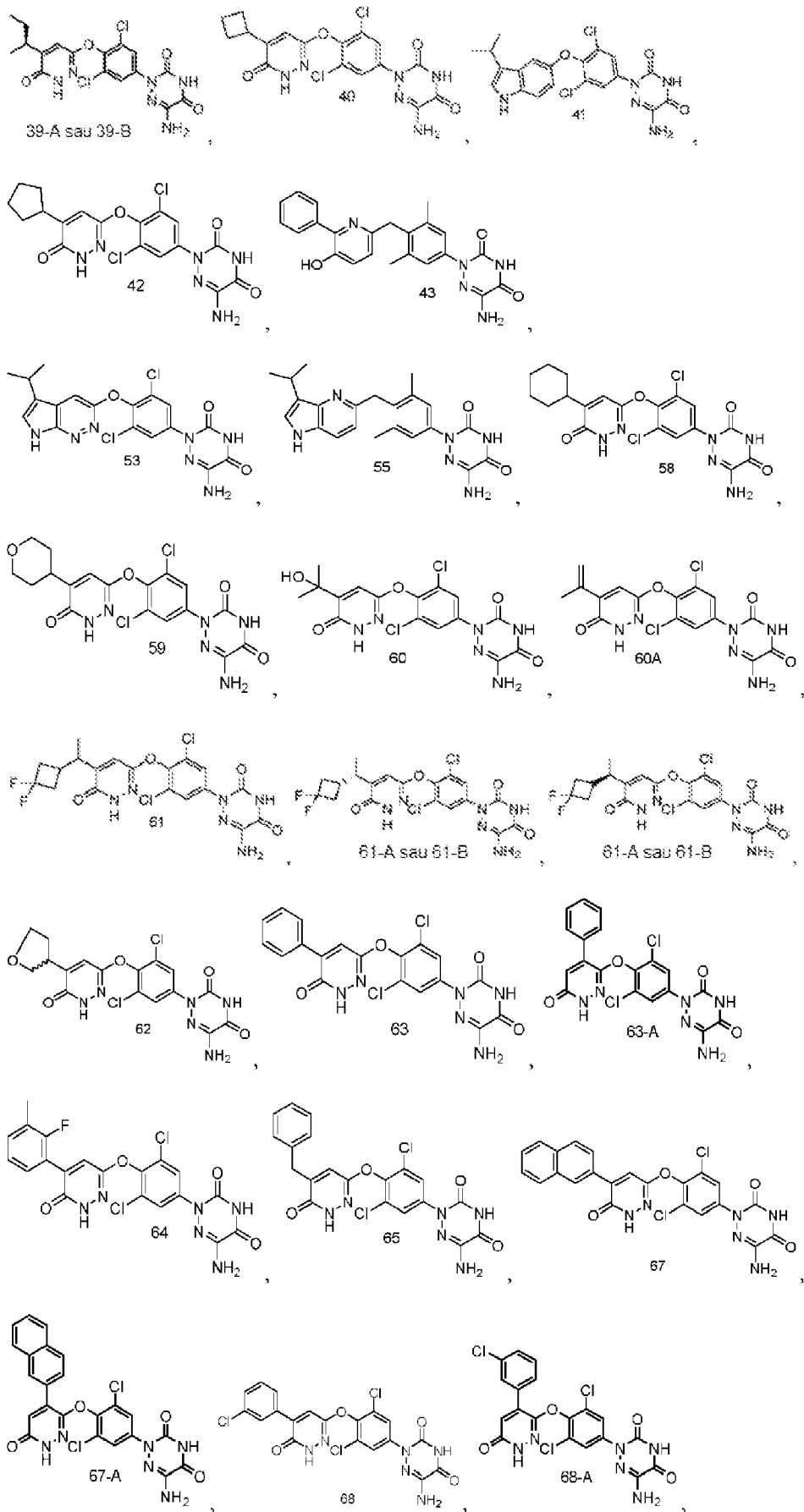
15. Compusul din oricare dintre revendicările 1-14, sau un stereozomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

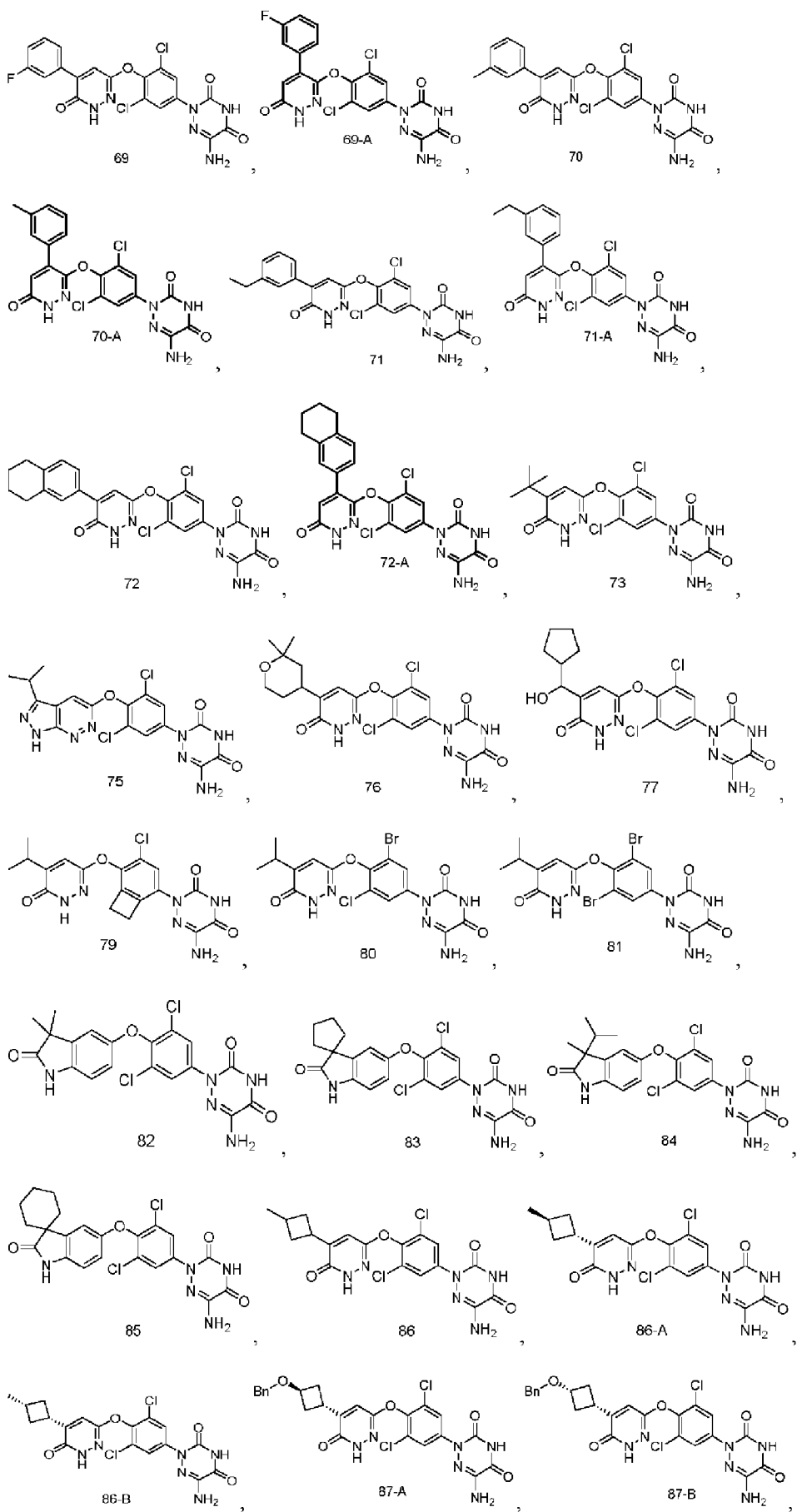
fiecare dintre R_6 și R_7 este, în mod independent, halogen sau C_1 - C_5 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre hidroxi, halogen și C_1 - C_6 alcoxi; și R_8 este hidrogen; sau

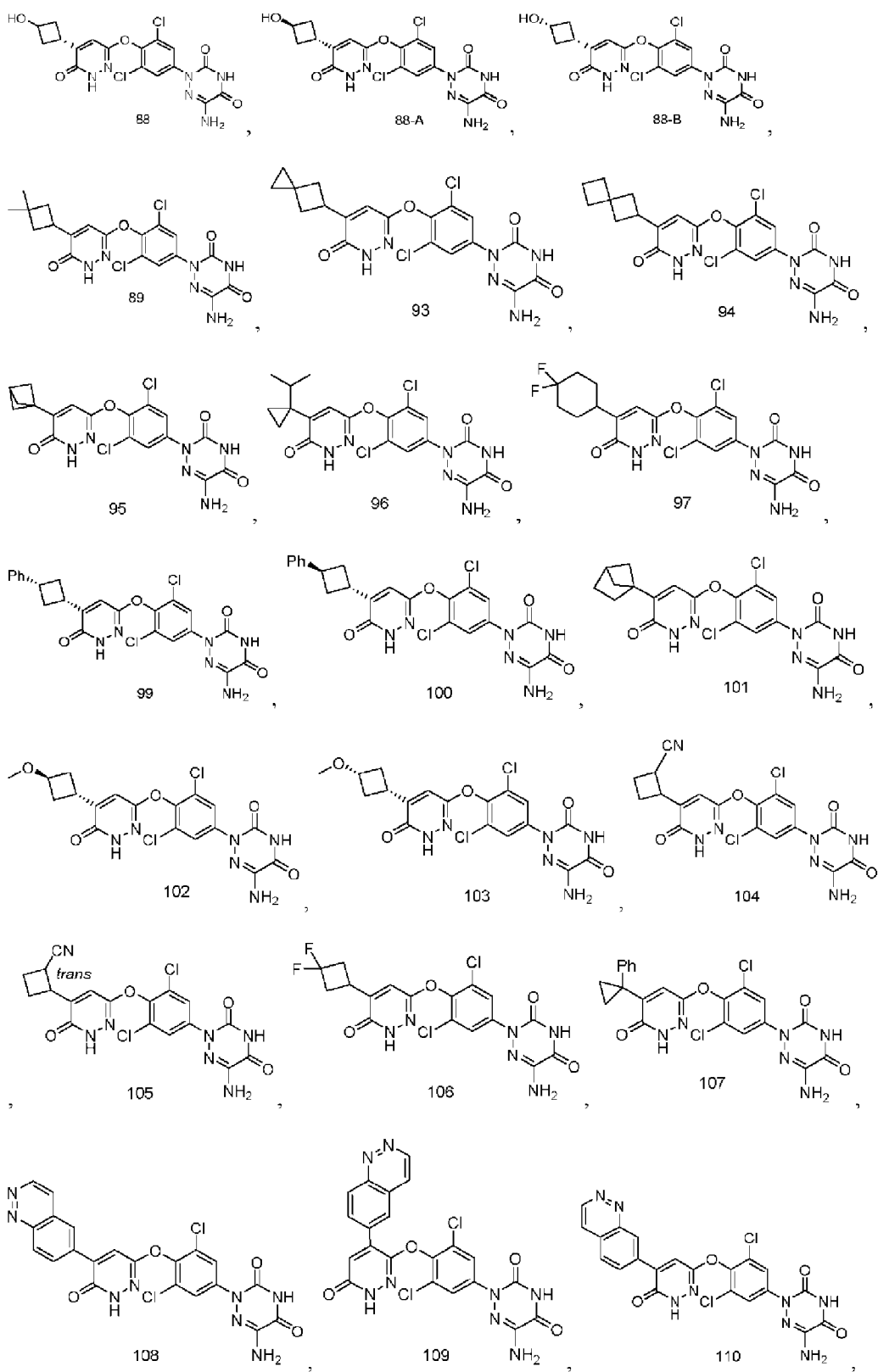
R_6 este halogen sau C_1 - C_5 alchil opțional substituit cu unu până la cinci substituenți selectați, în mod independent, dintre hidroxi, halogen și C_1 - C_6 alcoxi; și R_7 și R_8 luați împreună, împreună cu atomii de carbon de care sunt atașați, formează un inel carbociclic cu 4, 5 sau 6 membri.

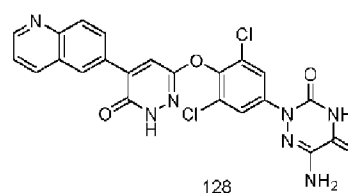
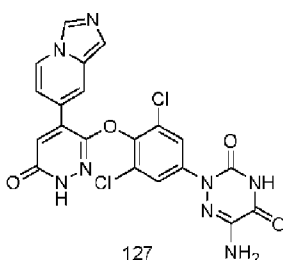
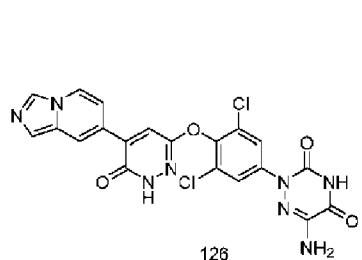
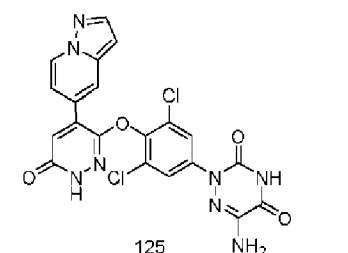
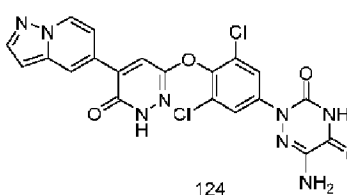
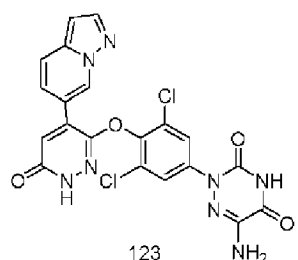
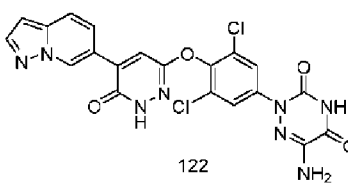
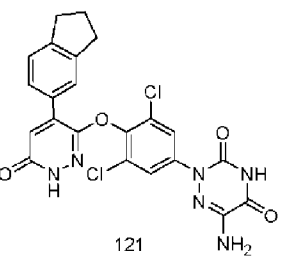
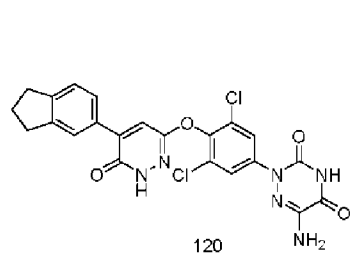
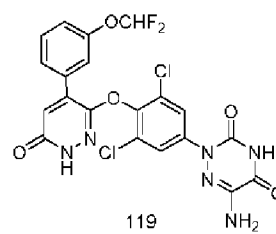
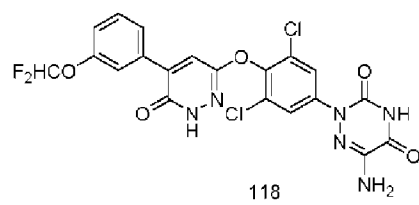
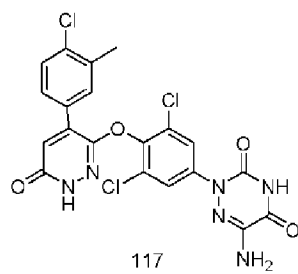
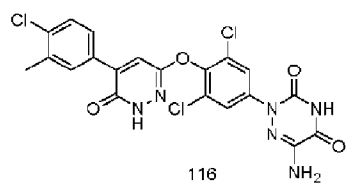
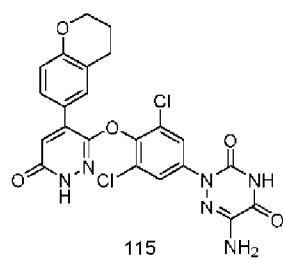
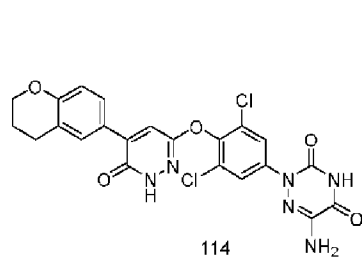
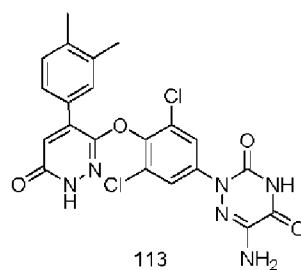
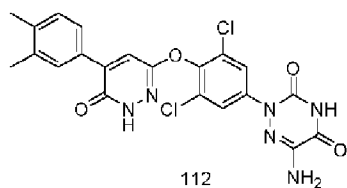
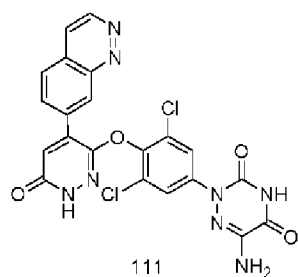
16. Compusul din revendicarea 1, în care compusul este selectat din grupul constând din:

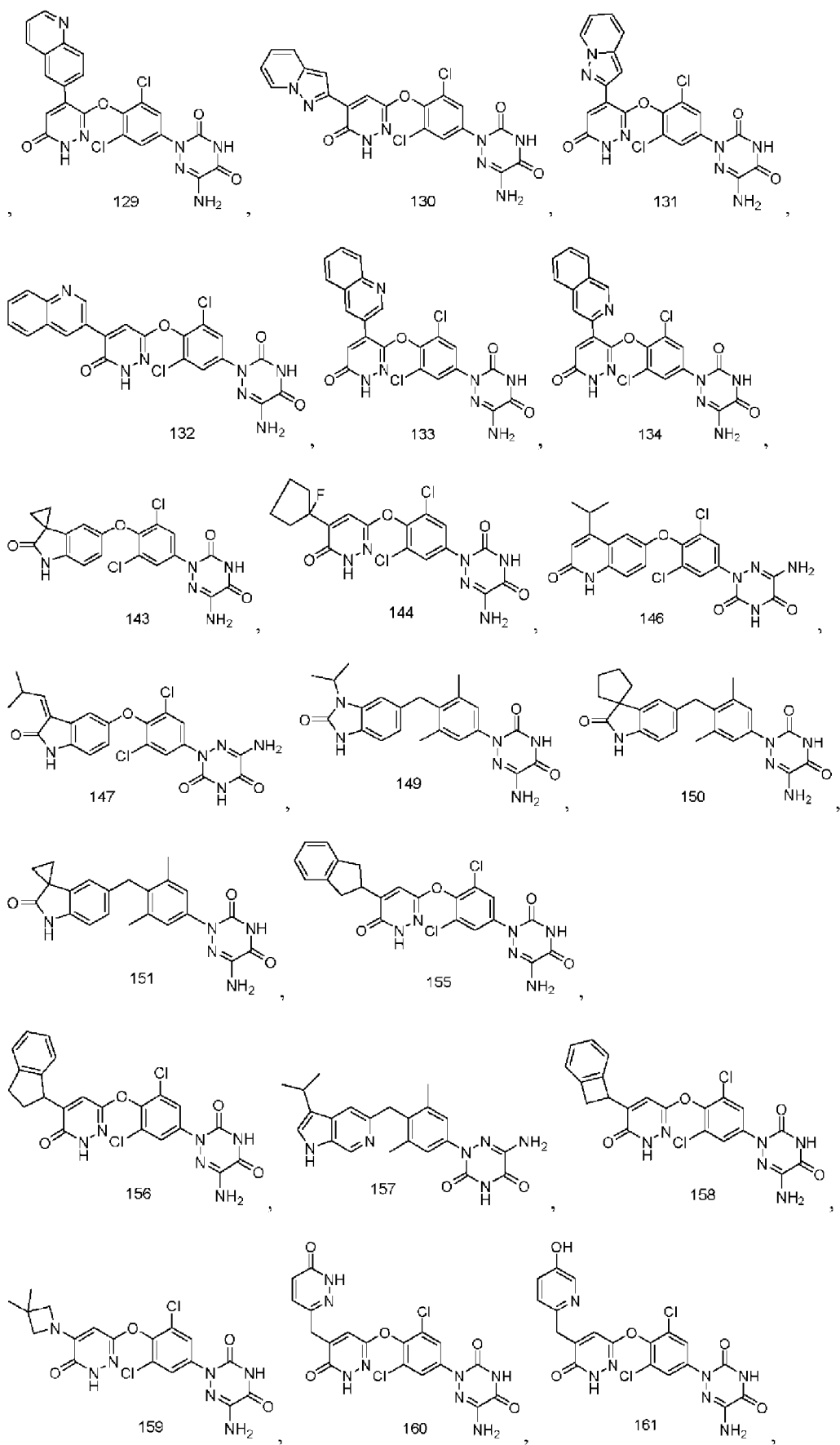


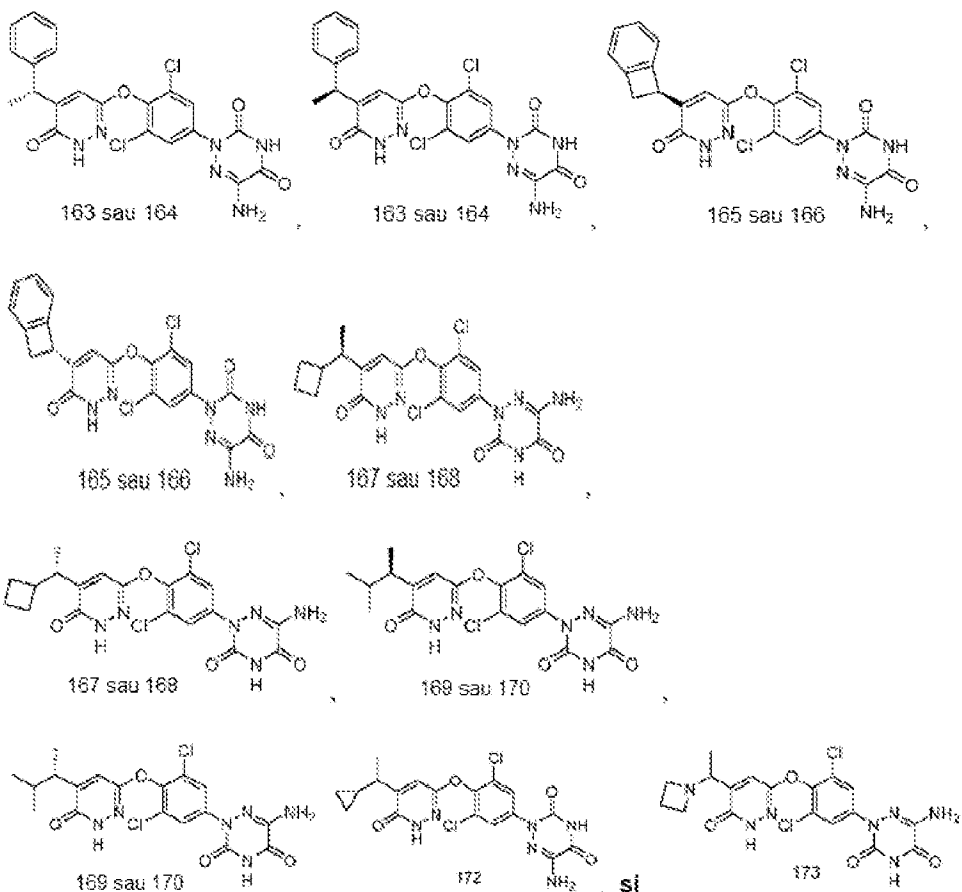












sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

17. O compoziție farmaceutică care cuprinde compusul din oricare dintre revendicările 1-16, sau stereoisomerul sau tautomerul acestuia, sau sarea acceptabilă farmaceutică a acestuia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

18. Un compus din oricare dintre revendicările 1-16, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea unei tulburări sau boli care este selectată dintre steatohepatită nealcoolică (NASH), obezitate, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, diabet, steatoză hepatică, ateroscleroză, boli cardiovasculare, hipotiroidism, și cancer tiroidian.

19. O compoziție din revendicarea 17 pentru utilizare în tratarea unei tulburări sau boli care este selectată dintre steatohepatită nealcoolică (NASH), obezitate, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, diabet, steatoză hepatică, ateroscleroză, boli cardiovasculare, hipotiroidism și cancer tiroidian.

20. Un compus din oricare dintre revendicările 1-16, sau un stereoisomer sau un tautomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în modularea selectivă a activității receptorului beta al hormonului tiroidian (THR-β).

21. O compoziție din revendicarea 17 pentru utilizare în modularea selectivă a activității unui receptor beta de hormon tiroidian (THR-β).

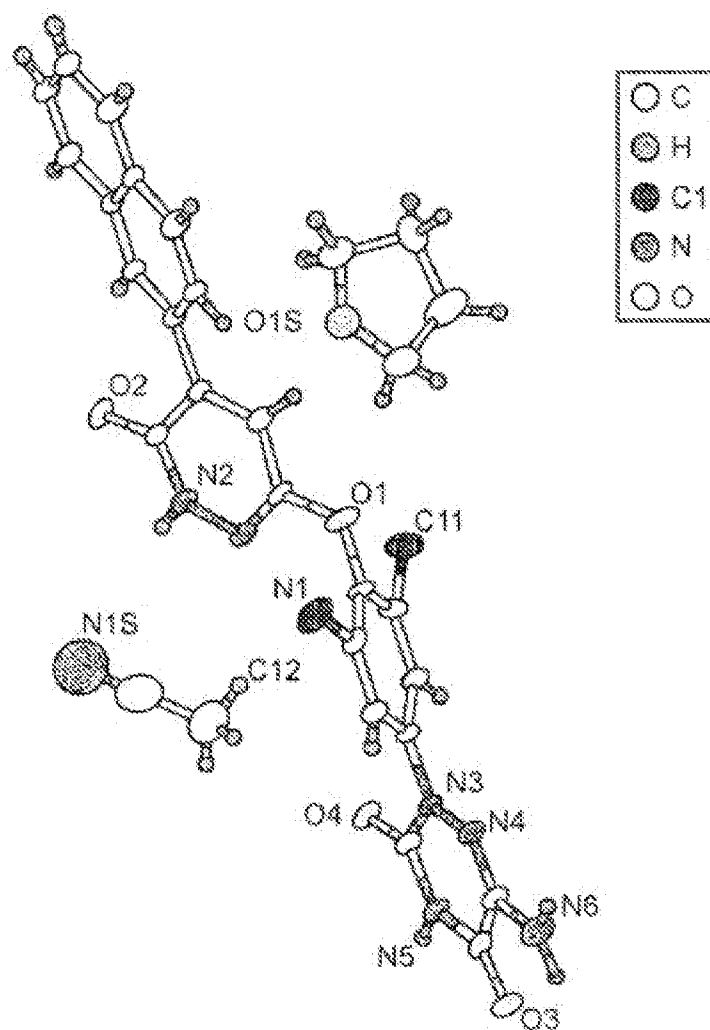


FIG. 1

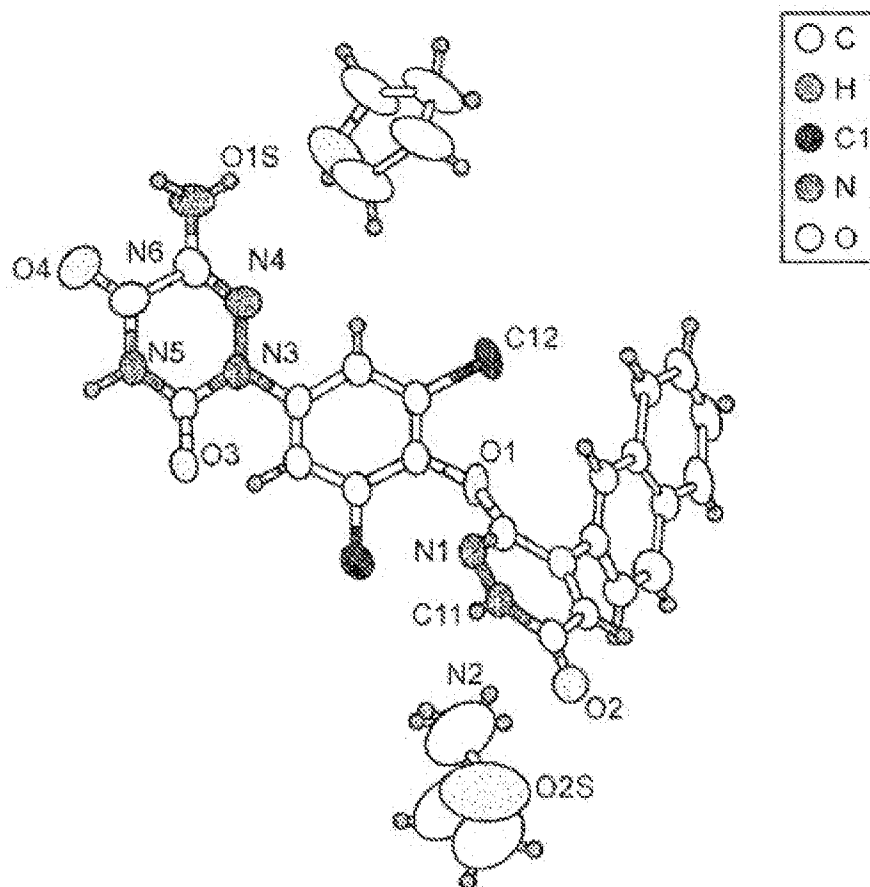


FIG. 2