

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045009

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26

(21) Номер заявки
202092896

(22) Дата подачи заявки
2019.06.25

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

(31) 62/690,653

(32) 2018.06.27

(33) US

(43) 2021.04.13

(86) PCT/US2019/038889

(87) WO 2020/005873 2020.01.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сидоренко Надя, Алам Мд Рауфул,
Арнольд Майкл Э., Бабу Суреш,
Бхаттачария Анурадха, Чэнь
Гуанмин, Герасюто Алексей И.,
Карп Гари Митчелл, Кэссик Эндрю
Дж., Мадзотти Энтони Р., Моон
Йоунг-Чоон, Нарасимхан Яна, Пател
Джигар, Турпофф Энтони, Волл
Мэттью Г., Янь Умин, Чжан Наньцзин
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2018081091
WO-A1-2017023987

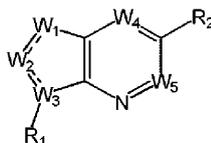
ABDUL KHADER K K ET AL.: "Regioselective synthesis of C-2 substituted imidazo[4,5-b]pyridines utilizing palladium catalysed C-N bond forming reactions with enolizable heterocy", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 10, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 1778-1783, XP028662807, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2014.01.114, entry 15; page 1782; table 5; compound 3k

MARIUSZ MOJZYCH ET AL.: "Synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides, novel Sildenafil analogs with tyrosinase inhibitory activity", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY: A TETRAHEDRON PUBLICATION FOR THE RAPID DISSEMINATION OF FULL ORIGINAL RESEARCH PAPERS AND CRITICAL REVIEWS ON BIOMOLECULAR CHEMISTRY, MEDICINAL CHEMISTRY AND RELATED DISCIPLINES, vol. 22, no. 23, 18 October 2014 (2014-10-18), pages 6616-6624, XP055609447, NL ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.009, page 6618; compound 14

INGO KNEPPER ET AL.: "3-Acylindoles as versatile starting materials for pyridine ring annulation: synthesis of 1-deazapurine isosteres", TETRAHEDRON, vol. 67, no. 29, 14 May 2011 (2011-05-14), pages 5293-5303, XP055609452, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.037, table 2; compounds 13b, 16c, 16d

US-A1-2014121197
WO-A2-2007133756
EP-A1-2841428
WO-A1-2017210134
WO-A1-2017100726
WO-A1-2018218133

(57) Изобретение относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.



(I)

В частности, настоящее изобретение относится к замещенным бициклическим гетероциклическим и гетероарильным соединениям формулы (I), их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

B1

045009

045009

B1

Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, и к способам применения таких соединений, их форм или композиций, используемых для лечения или облегчения болезни Гентингтона. В частности, другой аспект настоящего изобретения относится к замещенным бициклическим гетероциклическим и гетероарильным соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, и к способам применения таких соединений, их форм или композиций, используемых для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

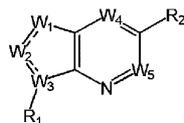
Уровень техники

Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой прогрессирующее, аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание мозга, имеющее симптомы, характеризующиеся непроизвольными движениями, когнитивным нарушением и психическим нарушением. Смерть, обычно вызываемая пневмонией или ишемической болезнью сердца, происходит, как правило, через 13-15 лет после появления симптомов. Распространенность болезни Гентингтона (HD) составляет от трех до семи случаев на 100000 населения Западной Европы. В Северной Америке, по оценке 30000 людей имеют болезнь Гентингтона, при этом еще 200000 людей подвергаются риску наследования заболевания от пораженного этим заболеванием родителя. Заболевание вызывается непрерывным ростом числа тринуклеотидных CAG-повторов в "мутантном" гентингтине, белке, закодированном геном Htt, что приводит к продукции НТТ (Htt белка) с увеличенным количеством удлинений полиглутаминовых (polyQ) остатков, также известных как последовательность "CAG-повторов". В настоящее время не существует синтетических препаратов, воздействующих на истинную причину заболевания, что обуславливает высокую неудовлетворенную потребность в лекарственных препаратах, которые могли бы применяться для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD). Следовательно, все еще остается необходимость в выявлении и разработке синтетических соединений для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Полное содержание всех цитируемых в изобретении документов включено в настоящее изобретение путем ссылки на эти документы.

Сущность изобретения

Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, включающим соединение формулы (I)



(I)

или его формам, где R₁, R₂, W₁, W₂, W₃, W₄ и W₅ определены в изобретении.

Аспект настоящего изобретения также относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения или его формы или композиции.

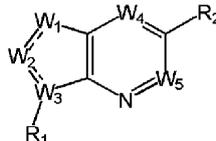
Кроме того, аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения или его формы или композиции.

Кроме того, аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы для приготовления лекарственного препарата, применяемого для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Кроме того, аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы, используемому в комбинации с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества комбинированного продукта для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Подробное описание изобретения

Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, включающим соединение формулы (I):



(I)

или его формы, где пунктирные линии представляют необязательно присутствующие двойные связи, когда это допустимо с точки зрения валентности;

W₁ представляет собой независимо C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O или S, когда это допустимо с точки зрения валентности;

W₂ представляет собой независимо C-R_a, CH-R_a, N или N-R_b, когда это допустимо с точки зрения

валентности, и

W_3 представляет собой независимо C, CN или N, когда это допустимо с точки зрения валентности; где по меньшей мере один из W_1 , W_2 или W_3 представляет собой N или N- R_b ;

W_4 и W_5 представляют собой независимо C- R_a или N,

где когда W_1 представляет собой S или O, то тогда W_2 представляет собой C- R_a , и W_3 представляет собой C;

R_a , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила;

R_b выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R_1 выбирают из C_{3-10} циклоалкила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 ;

R_2 выбирают из фенила, гетероциклила и гетероарила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 , и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 ;

R_3 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила;

R_4 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, гетероарила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_7 ;

R_5 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, гидрокси, циано, нитро, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, оксима, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino и C_{1-6} алкил-тио;

R_6 выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_8 ;

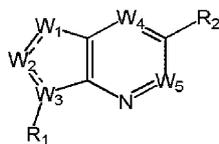
R_7 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила; и

R_8 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной и таутомерной формы.

Аспекты изобретения.

Один аспект настоящего изобретения включает соединение формулы (I), включающее соединение формулы (I.1):



(I)

или его формы, где

пунктирные линии представляют необязательно присутствующие двойные связи, когда это допустимо с точки зрения валентности;

W_1 представляет собой независимо $C-R_a$, $CH-R_a$, N , $N-R_b$, O или S , когда это допустимо с точки зрения валентности;

W_2 представляет собой независимо $C-R_a$, $CH-R_a$, N или $N-R_b$, когда это допустимо с точки зрения валентности, и

W_3 представляет собой независимо C , CH или N , когда это допустимо с точки зрения валентности, где по меньшей мере один из W_1 , W_2 или W_3 представляет собой N или $N-R_b$;

W_4 и W_5 представляют собой независимо $C-R_a$ или N ,

где когда W_1 представляет собой S или O , то тогда W_2 представляет собой $C-R_a$, и W_3 представляет собой C ;

R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, $(C_{1-6}$ алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила;

R_b выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R_1 выбирают из C_{3-10} циклоалкила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N , O или S , и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 ;

R_2 выбирают из фенила, гетероциклила и гетероарила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N , O или S ,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N , O или S , и

где, в каждом конкретном случае, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 , и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 ;

R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, $(C_{1-6}$ алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила;

R_4 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, гетероарила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N , O или S ,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N , O или S , и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_7 ;

R_5 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, гидрокси, циано, нитро, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, оксима, amino, C_{1-6} алкил-amino, $(C_{1-6}$ алкил)₂-amino и C_{1-6} алкил-тио;

R_6 выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую

собой N, W₃ представляет собой N, и W₄ и W₅ представляют собой N.

Один аспект включает соединение формулы (I), где W₁ представляет собой S, и W₄ и W₅ представляют собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где W₁ представляет собой S, W₂ представляет собой C-R_a, W₃ представляет собой C, и W₄ и W₅ представляют собой N.

Один аспект включает соединение формулы (I), где W₁ представляет собой O, и W₄ и W₅ представляют собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где W₁ представляет собой O, W₂ представляет собой C-R_a, W₃ представляет собой C, и W₄ и W₅ представляют собой N.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, дейтеро-C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, amino, C₁₋₆алкил-amino, (C₁₋₆алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆алкила и гидрокси-C₁₋₆алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, гидрокси, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкил-amino.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляют собой водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляют собой гидрокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой C₁₋₆алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой C₁₋₆алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и трет-бутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой метокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой C₁₋₆алкил-amino, где C₁₋₆алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_a представляет собой C₁₋₆алкил-amino, выбранный из метиламино и этиламино.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_b выбирают из водорода и C₁₋₆алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_b представляют собой водород.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R₁ выбирают из C₃₋₁₀циклоалкила и гетероцикла, где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех R₃ заместители и, необязательно, с помощью одного дополнительного R₄ заместитель, или, в качестве варианта, замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех R₃ заместители.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, бицикло[2,2,1]гексанила и адамантила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклобутила и циклогексила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетра-гидропиридинила, 3-азабицикло[3,1,0]гексила, (1R,5S)-3-аза-бицикло[3,1,0]гексила, 8-азабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-8-аза-бицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енила, 9-азабицикло[3,3,1]нонила, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нонила, 3-окса-9-азабицикло-[3,3,1]нонила и 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-енила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазинила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинила, 8-азабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-енила, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нонила и 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-енила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, пирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, 1,4-дiazепан-1-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиперидин-5-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ила, 9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ила, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ила, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ила и 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ила, 8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ила, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ила и 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 .

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_2 выбирают из фенила, гетероцикла и гетероарила,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 , и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинила и 2,3-дигидро-1H-инденила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой 2,3-дигидро-1H-инденил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, пирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, 1,4-дiazепан-1-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиперидин-5-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ила и 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой 2,3-дигидро-1H-инден-5-ил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из фуранила, 1H-пирролила, 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 1,3-оксазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1H-индолила, 1H-индазолила, бензофуранила, 1H-бензимидазолила, 1H-бензотриазолила и хинолинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, 1H-индазолила, 1H-бензимидазолила, 1H-бензотриазолила и хинолинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероарил, выбран-

ный из фуран-3-ила, 1Н-пиррол-3-ила, 1Н-пиразол-1-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 1Н-имидазол-4-ила, 1,3-оксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиридазин-5-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиазин-2-ила, пиазин-3-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-4-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, 1Н-бензимидазол-5-ила, 1Н-бензимидазол-6-ила, 1Н-бензо-триазол-4-ила, 1Н-бензотриазол-5-ила, 1Н-бензотриазол-6-ила, 1Н-бензотриазол-7-ила и хинолин-7-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из пиридин-2-ила, 1Н-индазол-6-ила, 1Н-бензимидазол-6-ила, 1Н-бензотриазол-7-ила и хинолин-7-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 .

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкил-amino.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой C_{1-6} алкил-amino, где C_{1-6} алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой трет-бутиламино.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_4 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, гетероарила и гетероцикла,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_7 .

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_5 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, гидрокси, циано, нитро, C_{1-6} алкила, дейтеро- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, оксима, amino, C_{1-6} алкил-amino, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -amino и C_{1-6} алкил-тио.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 , в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и оксима.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой галоген, выбранный из хлора и фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляют собой гидрокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой оксим.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R_6 выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_8 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_6 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_8 .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_6 представляет собой гетероарил, выбранный из фурилы, тиенылы, 1Н-пирролы, 1Н-пиразола, 1Н-имидазола, 1Н-1,2,3-триазола, 2Н-

1,2,3-триазолила, 1Н-1,2,4-триазолила, 4Н-1,2,4-триазолила, 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, 1,3-оксазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазол-ила, пиридинила, пиридин-2(1Н)-он-ила, пиридазинила, пиримидинила, пиримидин-4(3Н)-он-ила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1Н-индолила, 1Н-индазолила, бензофурилла, 1Н-бензимидазолила, 1Н-бензотриазолила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридинила, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиримидинила, имидазо-[1,2-с]пиримидинила, имидазо[1,2-б]пиридазинила, имидазо-[1,2-а]пиразинила, имидазо[1,5-а]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридинила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридинила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридинила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазинила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинила и хинолинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₈.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из фурилла, тиенилла, 1Н-пирролла, 1Н-пиразола, 1Н-имидазола, 1Н-1,2,3-триазола, 2Н-1,2,3-триазола, 1Н-1,2,4-триазола, 4Н-1,2,4-триазола, 1,3-тиазола, 1,2-оксазола, 1,3-оксазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, пиридинила, пиридин-2(1Н)-он-или, пиридазинила, пиримидинила, пиримидин-4(3Н)-он-ила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1Н-бензотриазола, 1Н-пирроло-[2,3-б]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазо-[1,2-а]пиримидинила, имидазо[1,2-б]пиридазинила, имидазо-[1,2-а]пиразинила, имидазо[1,5-а]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридинила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридинила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила и [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₈.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, тиен-2-ила, тиен-3-ила, 1Н-пиррол-3-ила, 1Н-пиразол-1-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразол-5-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 1Н-имидазол-4-ила, 1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 1Н-1,2,3-триазол-4-ила, 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 2Н-1,2,3-триазол-4-ила, 1Н-1,2,4-триазол-1-ила, 4Н-1,2,4-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-3-ила, 1,3-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридин-2(1Н)-он-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-4(3Н)-он-6-ила, пиразин-1-ила, пиразин-2-ила, 1,3,5-триазин-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-4-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, 1Н-бензимидазол-2-ила, 1Н-бензимидазол-5-ила, 1Н-бензимидазол-6-ила, 1Н-бензотриазол-4-ила, 1Н-бензотриазол-5-ила, 1Н-бензотриазол-6-ила, 1Н-бензотриазол-7-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ила, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ила, пирроло[1,2-а]пиримидин-7-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-7-ила, пирроло[1,2-б]пиридазин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ила, пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-7-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ила, имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-6-ила, имидазо[1,5-а]пиридин-6-ила, имидазо[1,5-а]пиридин-7-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-6-ила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила и хинолин-8-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₈.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-3-ила, тиен-3-ила, 1Н-пиррол-3-ила, 1Н-пиразол-1-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразол-5-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 1Н-имидазол-4-ила, 1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 1Н-1,2,3-триазол-4-ила, 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 2Н-1,2,3-триазол-4-ила, 1Н-1,2,4-триазол-1-ила, 4Н-1,2,4-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-5-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,3-оксазол-2-ила, 1,3-оксазол-5-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1,3,4-тиадиазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридин-2(1Н)-он-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-4(3Н)-он-6-ила, пиразин-2-ила, 1,3,5-триазин-2-ила, 1Н-бензотриазол-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-7-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-6-илимидазо[1,5-а]пиридин-7-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-6-ила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ила и [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₈.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R₇ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, дейтеро-C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, амина, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, амина-C₁₋₆алкила и C₃₋₁₀циклоалкила.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R₈ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксиды, C₁₋₆-алкила, дейтеро-C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкила, амина, C₁₋₆-алкил-амино, (C₁₋₆-алкил)₂-амино, амина-C₁₋₆-алкила и C₃₋₁₀-циклоалкила.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R₈ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксиды, C₁₋₆-алкила, дейтеро-C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, амина, C₁₋₆-алкил-амино, (C₁₋₆-алкил)₂-амино и C₃₋₁₀-циклоалкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора и фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляют собой гидроксиды.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₁₋₆-алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₁₋₆-алкил, выбранный из метила, этила и пропила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой дейтеро-C₁₋₄-алкил, где C₁₋₄-алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила, частично или полностью замещенного с помощью одного или более атомов дейтерия, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой (²H₃)метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой галоген-C₁₋₆-алкил, где C₁₋₆-алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила, частично или полностью замещенного с помощью одного или более галогенов, выбранных из брома, хлора, фтора и йода, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой галоген-C₁₋₆-алкил, выбранный из трифторметила и дифторметила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₁₋₆-алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и трет-бутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₁₋₆-алкокси, выбранный из метокси и этокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой галоген-C₁₋₆-алкокси, где C₁₋₆-алкокси выбирают из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и трет-бутокси, частично или полностью замещенного с помощью одного или более галогенов, выбранных из брома, хлора, фтора и йода, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой дифторметокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой амина.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₁₋₆-алкил-амино, где C₁₋₆-алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой метиламино.

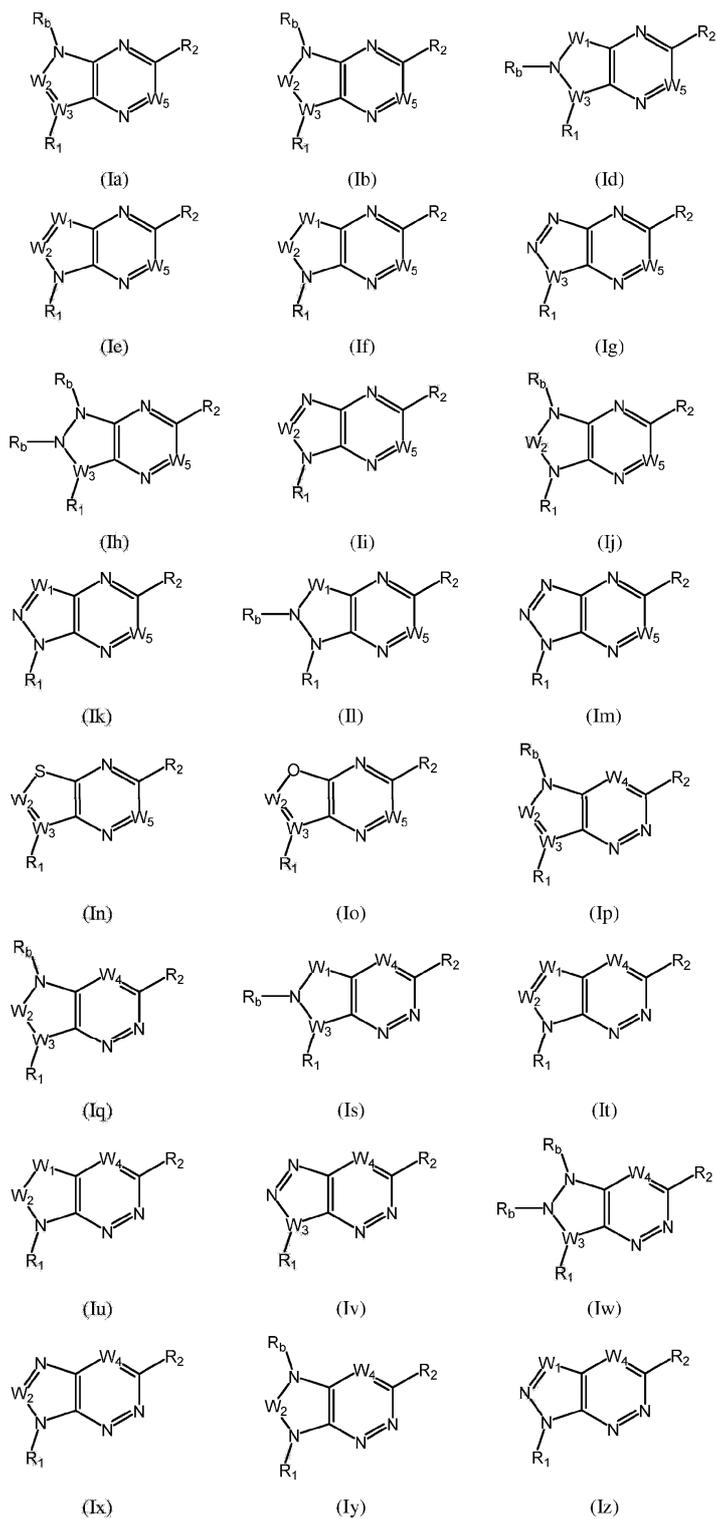
Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой (C₁₋₆-алкил)₂-амино, где C₁₋₆-алкил независимо выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

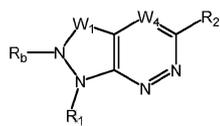
Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой диметиламино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой C₃₋₁₀-циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила или циклогексила.

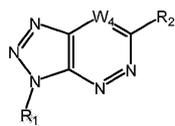
Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₈ представляет собой циклопропил.

Один аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Il), формулы (Im), формулы (In), формулы (Io), формулы (Ip), формулы (Iq), формулы (Is), формулы (It), формулы (Iu), формулы (Iv), формулы (Iw), формулы (Ix), формулы (Iy), формулы (Iz), формулы (Iaa), формулы (Ibb), формулы (Icc), формулы (Idd), формулы (Iee), формулы (If), формулы (Igg), формулы (Ihh), формулы (Iii), формулы (Ijj), формулы (Ikk), формулы (Ill), формулы (Imm), формулы (Inn), формулы (Ioo), формулы (Ipp), формулы (Iqq), формулы (Irr), формулы (Iss), формулы (Itt), формулы (Iuu), формулы (Iww), формулы (Ixx), формулы (Iyy), формулы (Izz), формулы (Iaaa), формулы (Ibbb), формулы (Iccc), формулы (Iddd), формулы (Ieee), формулы (Ifff), формулы (Iggg) или формулы (Ihhh):

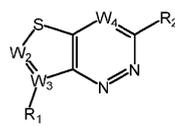




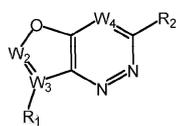
(Iaa)



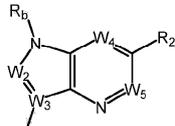
(Ibb)



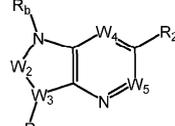
(Icc)



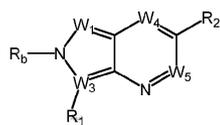
(Idd)



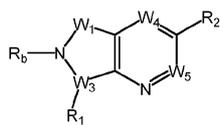
(Iec)



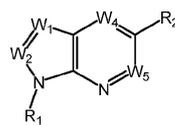
(Ifd)



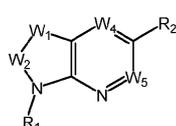
(Igg)



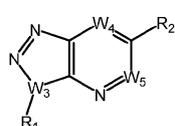
(Ihh)



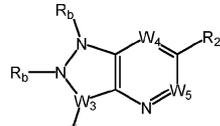
(Iii)



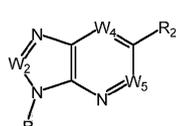
(Ijj)



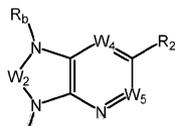
(Ikk)



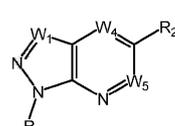
(Ill)



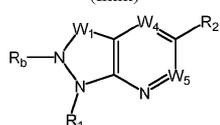
(Imm)



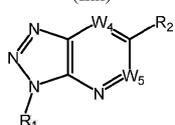
(Inn)



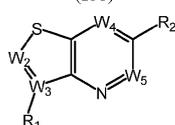
(Ioo)



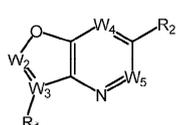
(Ipp)



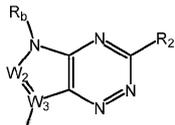
(Iqq)



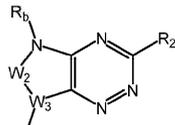
(Irr)



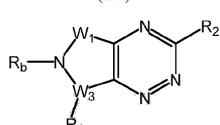
(Iss)



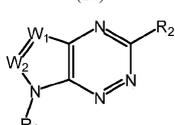
(Itt)



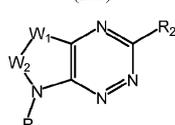
(Iuu)



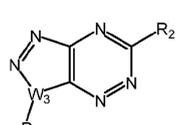
(Iww)



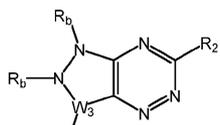
(Ixx)



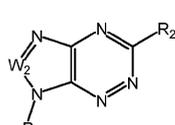
(Iyy)



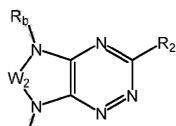
(Izz)



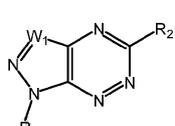
(Iaaa)



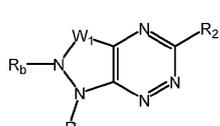
(Ibbb)



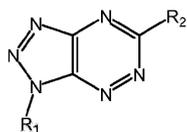
(Iccc)



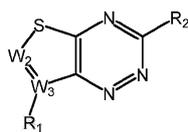
(Iddd)



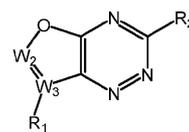
(Ieee)



(Iffl)



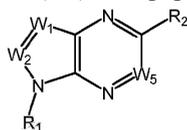
(Iggg) и



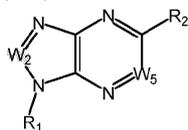
(Ihhh);

или его форму.

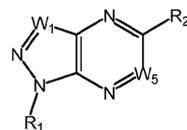
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ie), формулы (Ii), формулы (Ik), формулы (Ip), формулы (Iq), формулы (It), формулы (Iu), формулы (Ix), формулы (Iz), формулы (Ibb), формулы (Icc) или формулы (Idd):



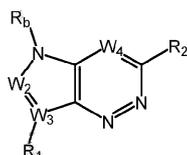
(Ie)



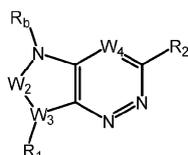
(Ii)



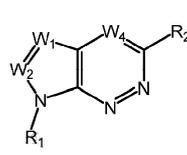
(Ik)



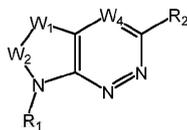
(Ip)



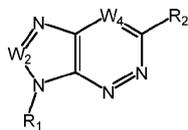
(Iq)



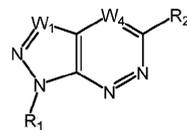
(It)



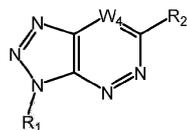
(Iu)



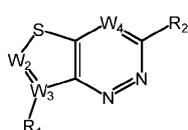
(Ix)



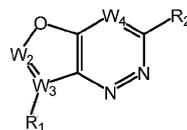
(Iz)



(Ibb)



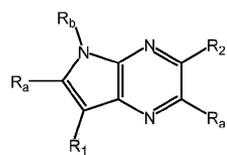
(Icc) и



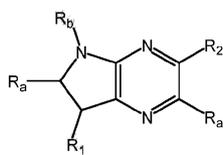
(Iddd);

или его форму.

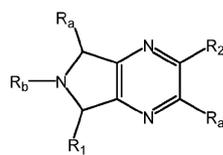
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ia1), формулы (Ib1), формулы (Id1), формулы (Ie1), формулы (If1), формулы (Ig1), формулы (Ih1), формулы (Ii1), формулы (Ij1), формулы (Ik1), формулы (Il1), формулы (Im1), формулы (In1), формулы (Io1), формулы (Ip1), формулы (Iq1), формулы (Is1), формулы (It1), формулы (Iu1), формулы (Iv1), формулы (Iw1), формулы (Ix1), формулы (Iy1), формулы (Iz1), формулы (Iaa1), формулы (Ibb1), формулы (Icc1), формулы (Idd1), формулы (Iee1), формулы (Iff1), формулы (Igg1), формулы (Ihh1), формулы (Iii1), формулы (Ijj1), формулы (Ikk1), формулы (Ill1), формулы (Imm1), формулы (Inn1), формулы (Ioo1), формулы (Ipp1), формулы (Iqq1), формулы (Irr1), формулы (Iss1), формулы (Itt1), формулы (Iuu1), формулы (Iww1), формулы (Ixx1), формулы (Iyy1), формулы (Izz1), формулы (Iaaa1), формулы (Ibbb1), формулы (Iccc1), формулы (Iddd1), формулы (Ieee1), формулы (Ifff1), формулы (Iggg1) или формулы (Ihhh1):



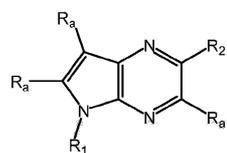
(Ia1)



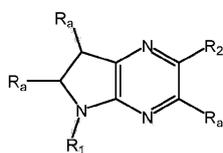
(Ib1)



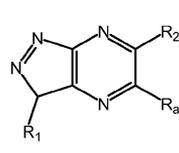
(Id1)



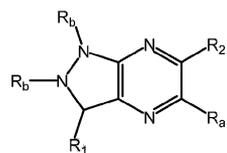
(Ic1)



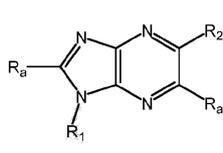
(If1)



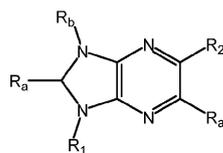
(Ig1)



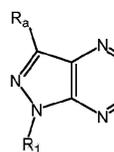
(Ih1)



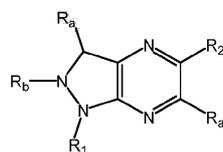
(Ii1)



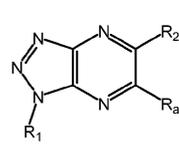
(Ij1)



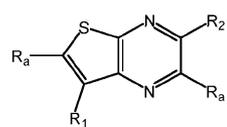
(Ik1)



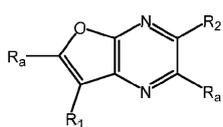
(Il1)



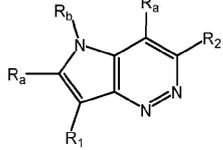
(Im1)



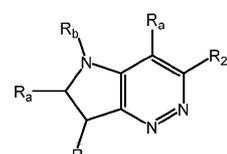
(In1)



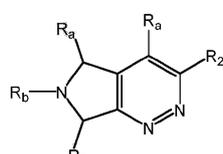
(Io1)



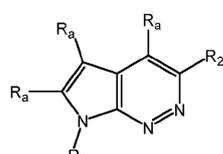
(Ip1)



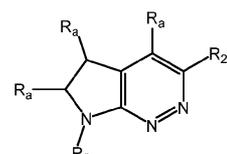
(Iq1)



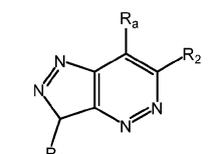
(Is1)



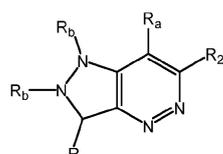
(It1)



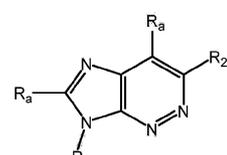
(Iu1)



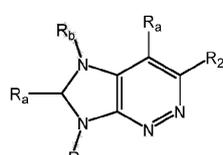
(Iv1)



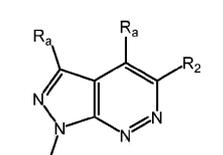
(Iw1)



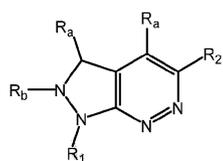
(Ix1)



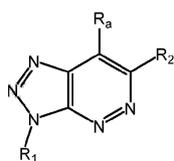
(Iy1)



(Iz1)



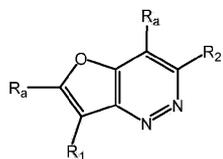
(Iaa1)



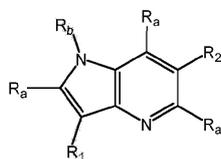
(Ibb1)



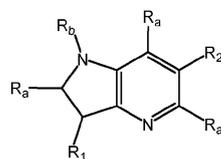
(Icc1)



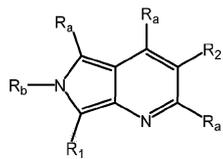
(Idd1)



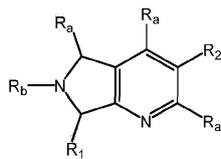
(Ice1)



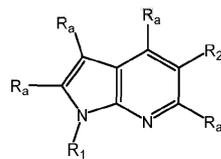
(If1)



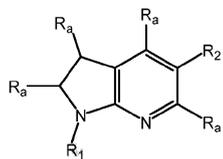
(Igg1)



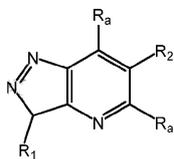
(Ihh1)



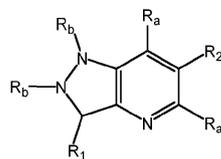
(Iii1)



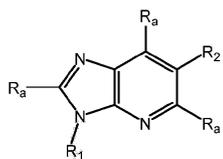
(Ijj1)



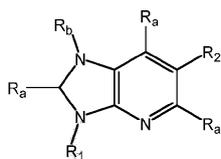
(Ikk1)



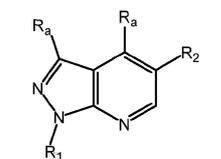
(Ill1)



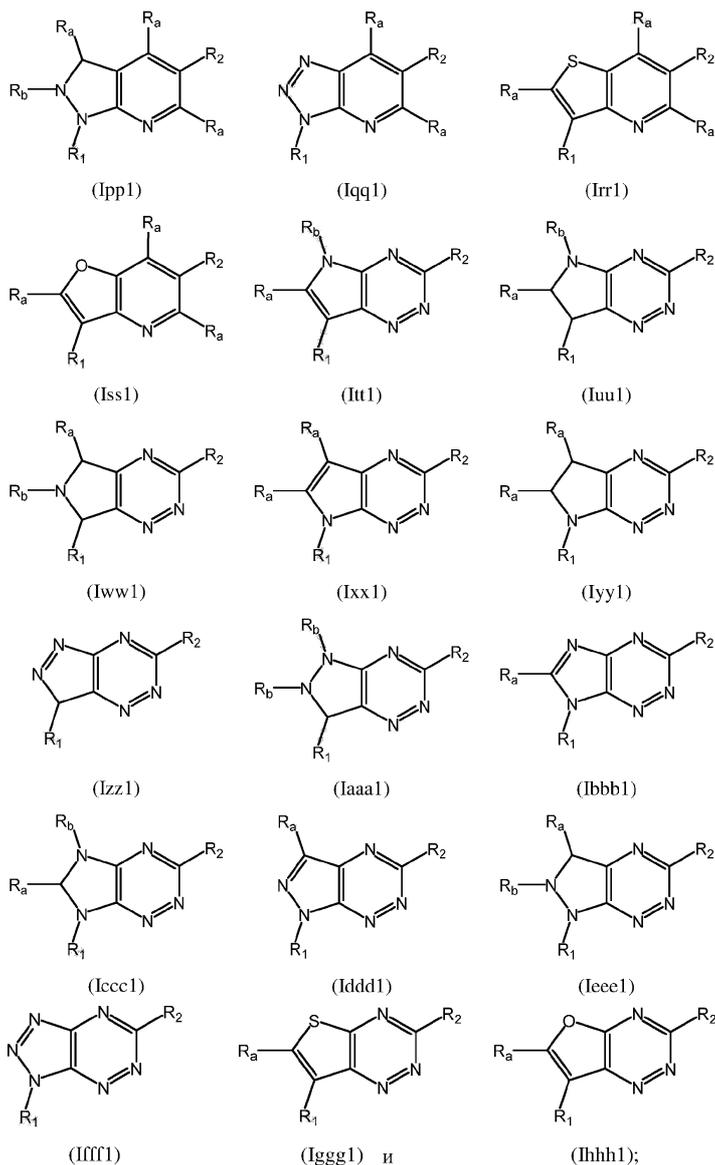
(Imm1)



(Inn1)

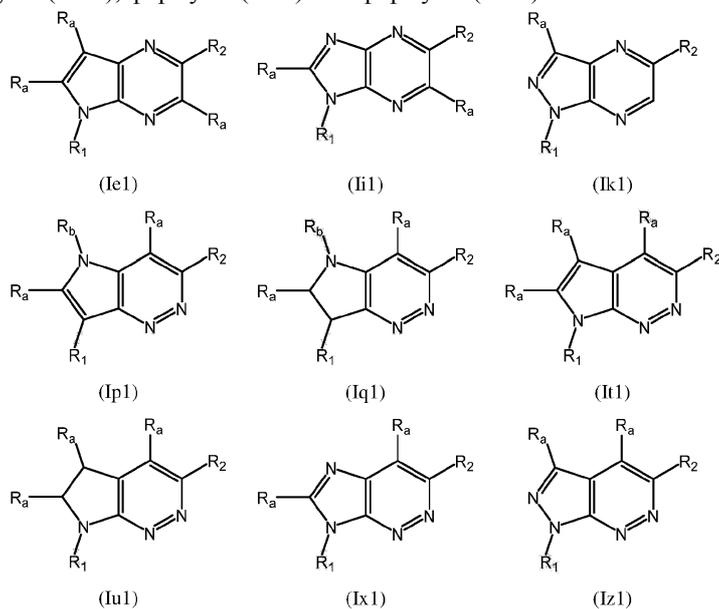


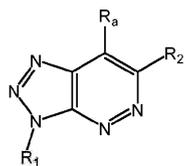
(Ioo1)



или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ie1), формулы (Ii1), формулы (Ik1), формулы (Ip1), формулы (Iq1), формулы (It1), формулы (Iu1), формулы (Ix1), формулы (Iz1), формулы (Ibb1), формулы (Icc1) или формулы (Idd1):

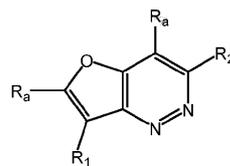




(Ibb1)



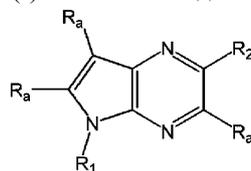
(Icc1) и



(Idd1);

или его форму.

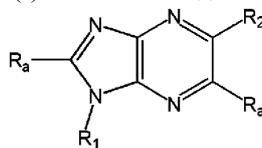
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ie1):



(Ie1)

или его форму.

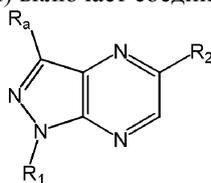
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ii1):



(Ii1)

или его форму.

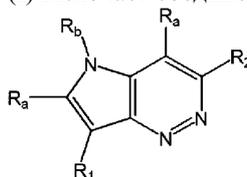
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ik1):



(Ik1)

или его форму.

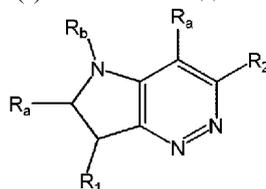
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ip1):



(Ip1)

или его форму.

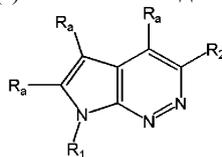
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Iq1):



(Iq1)

или его форму.

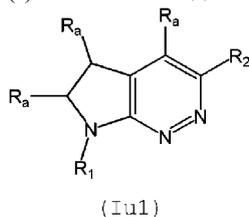
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (It1):



(It1)

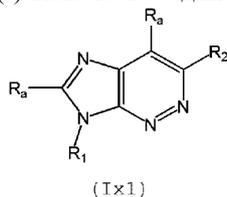
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Iu1):



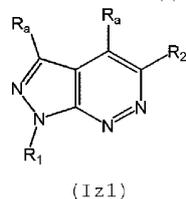
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ix1):



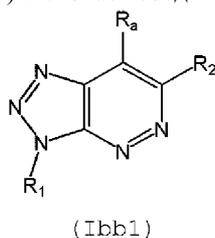
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Iz1):



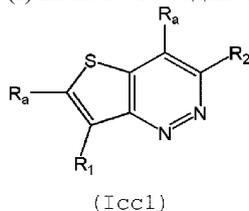
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ibb1):



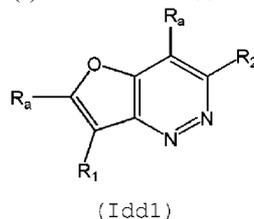
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Icc1):



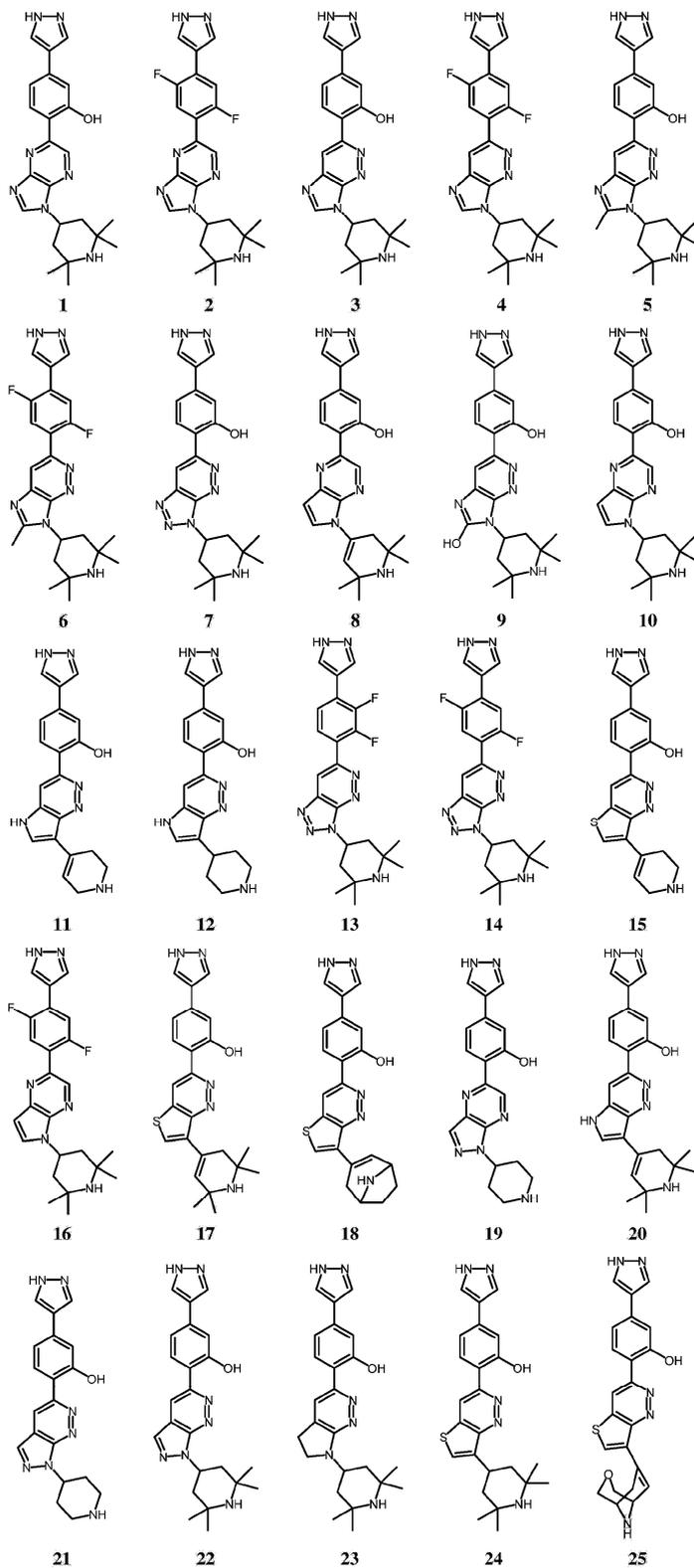
или его форму.

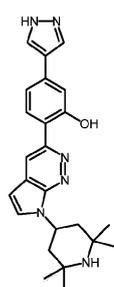
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Idd1):



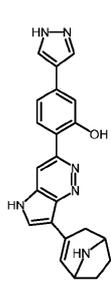
или его форму.

Аспект соединения формулы (I) или его формы включает соединение, выбранное из группы, состоящей из:

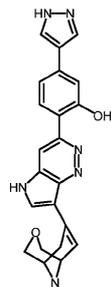




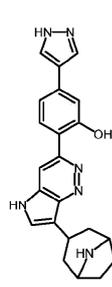
26



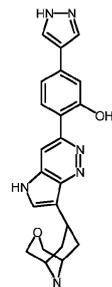
27



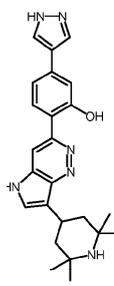
28



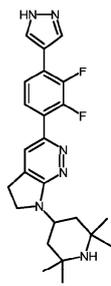
29



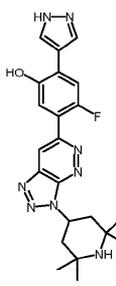
30



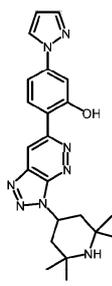
31



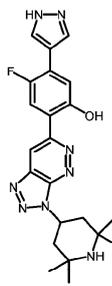
32



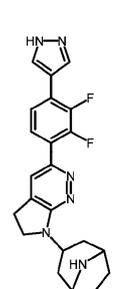
33



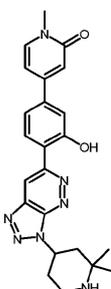
34



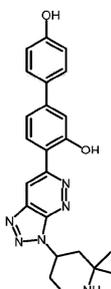
35



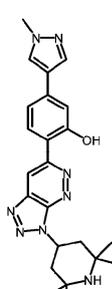
36



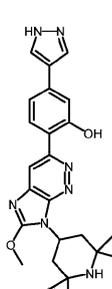
37



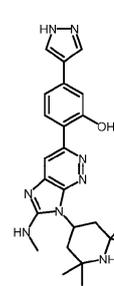
38



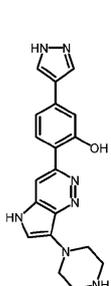
39



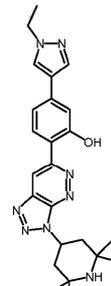
40



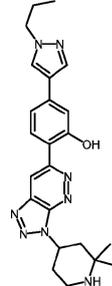
42



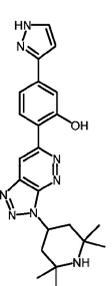
43



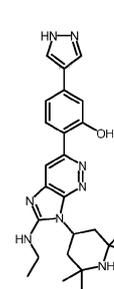
46



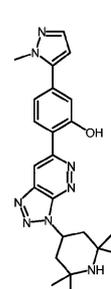
47



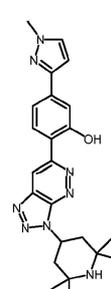
48



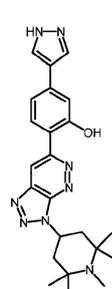
49



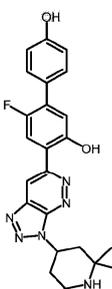
50



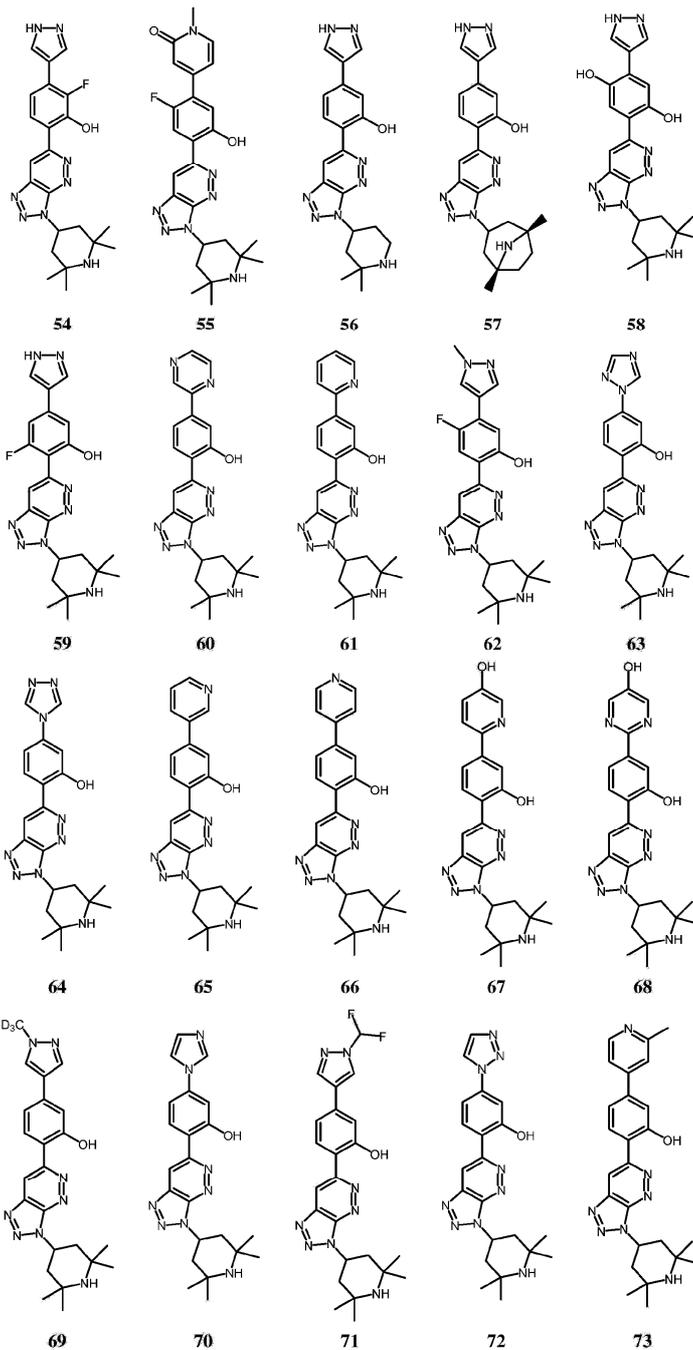
51

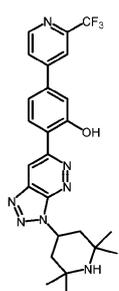


52

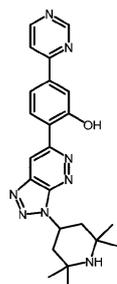


53

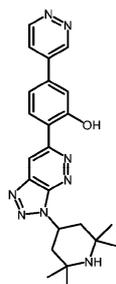




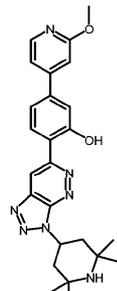
74



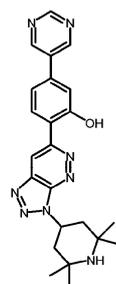
75



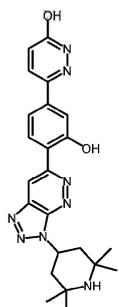
76



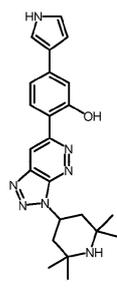
77



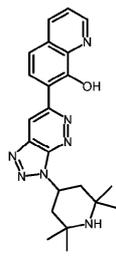
78



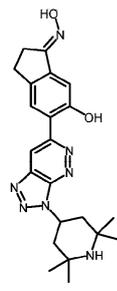
79



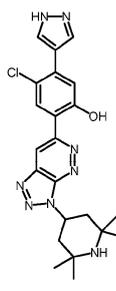
80



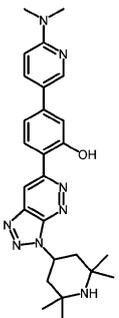
81



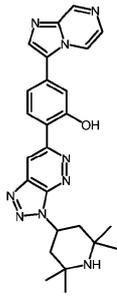
82



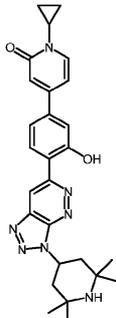
83



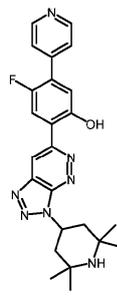
84



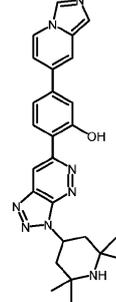
85



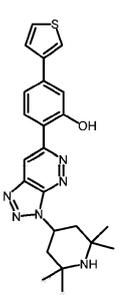
86



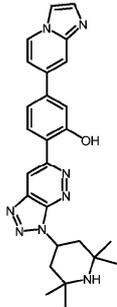
87



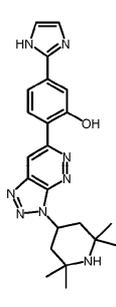
88



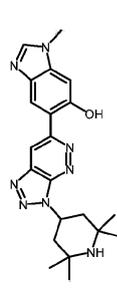
89



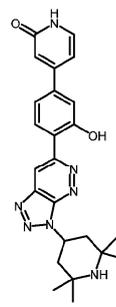
90



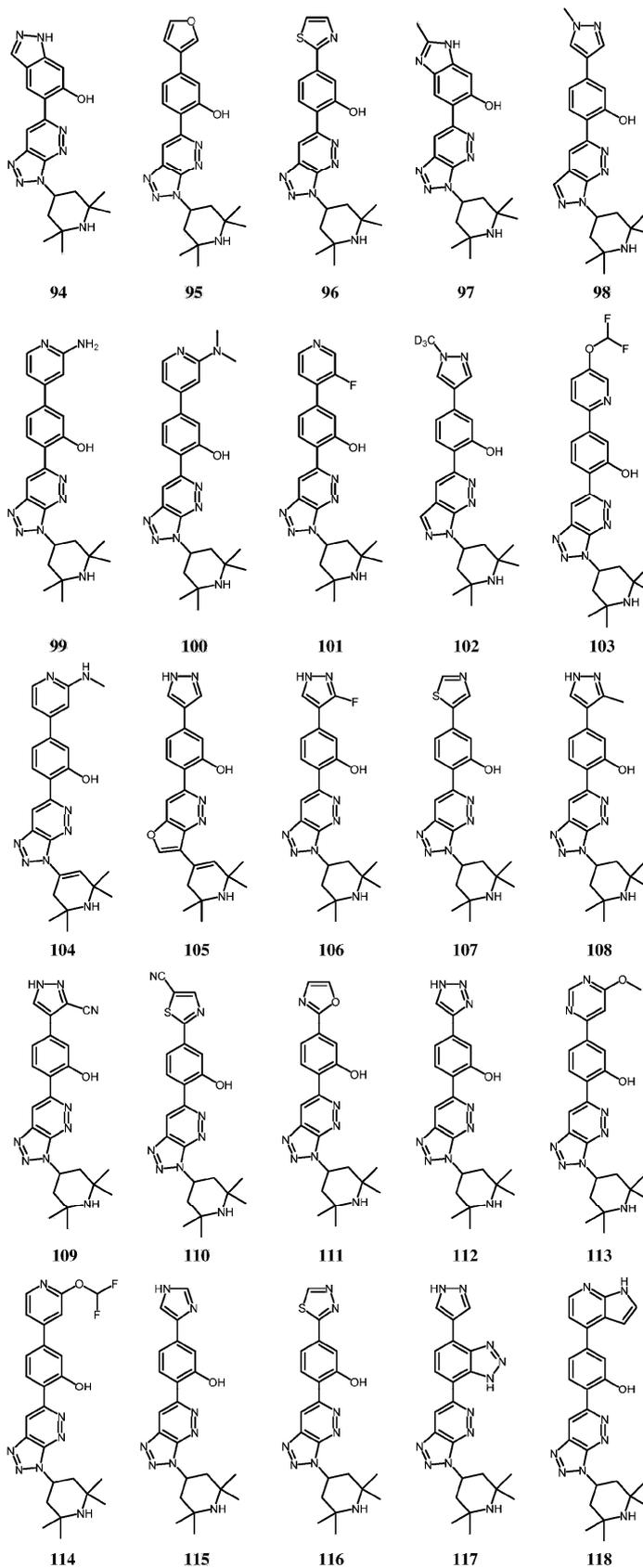
91

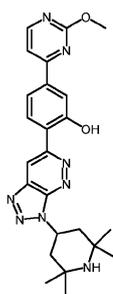


92

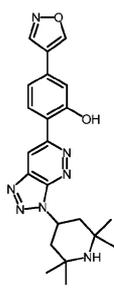


93

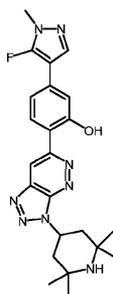




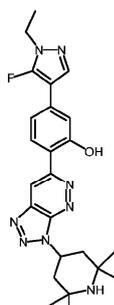
119



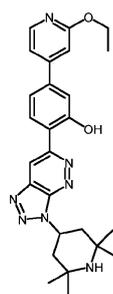
120



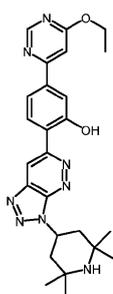
121



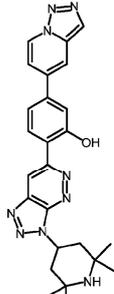
122



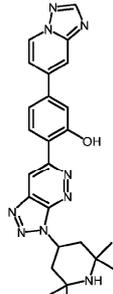
123



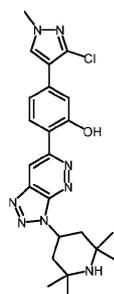
124



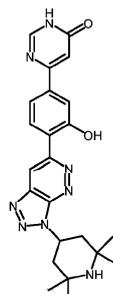
125



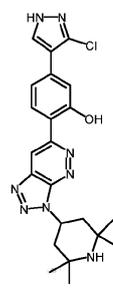
126



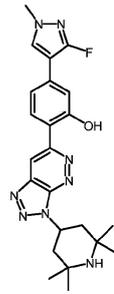
127



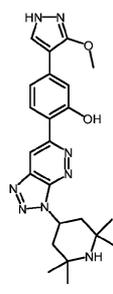
128



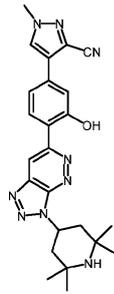
129



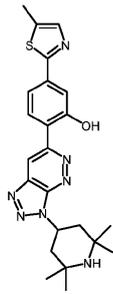
130



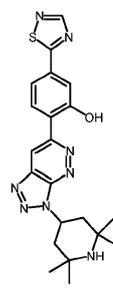
131



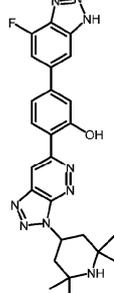
132



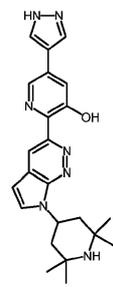
133



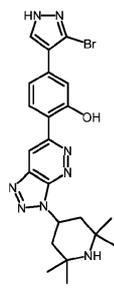
134



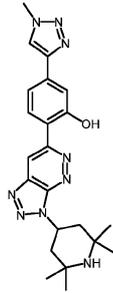
135



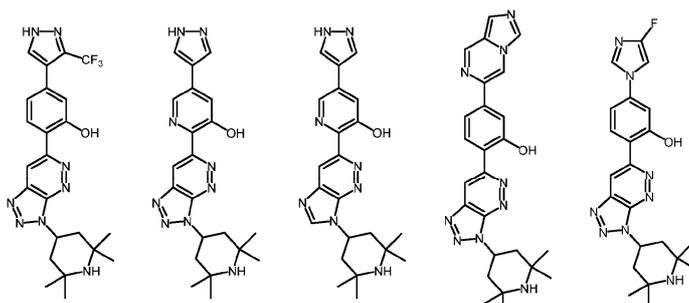
136



137



138



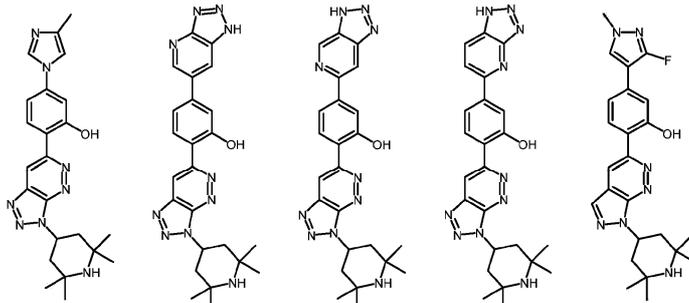
139

140

141

142

143



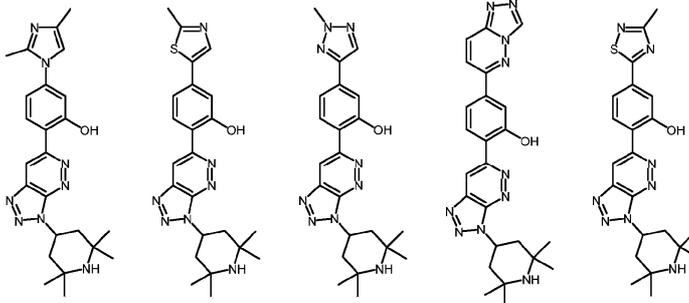
144

145

146

147

148



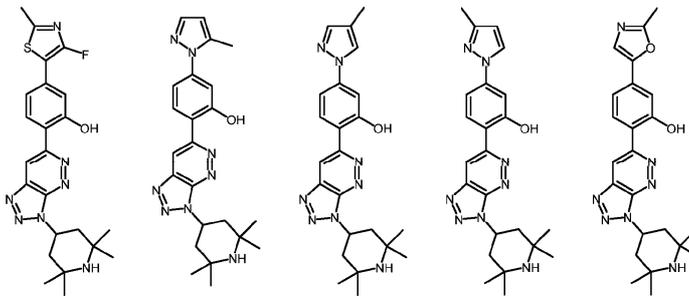
149

150

151

152

153



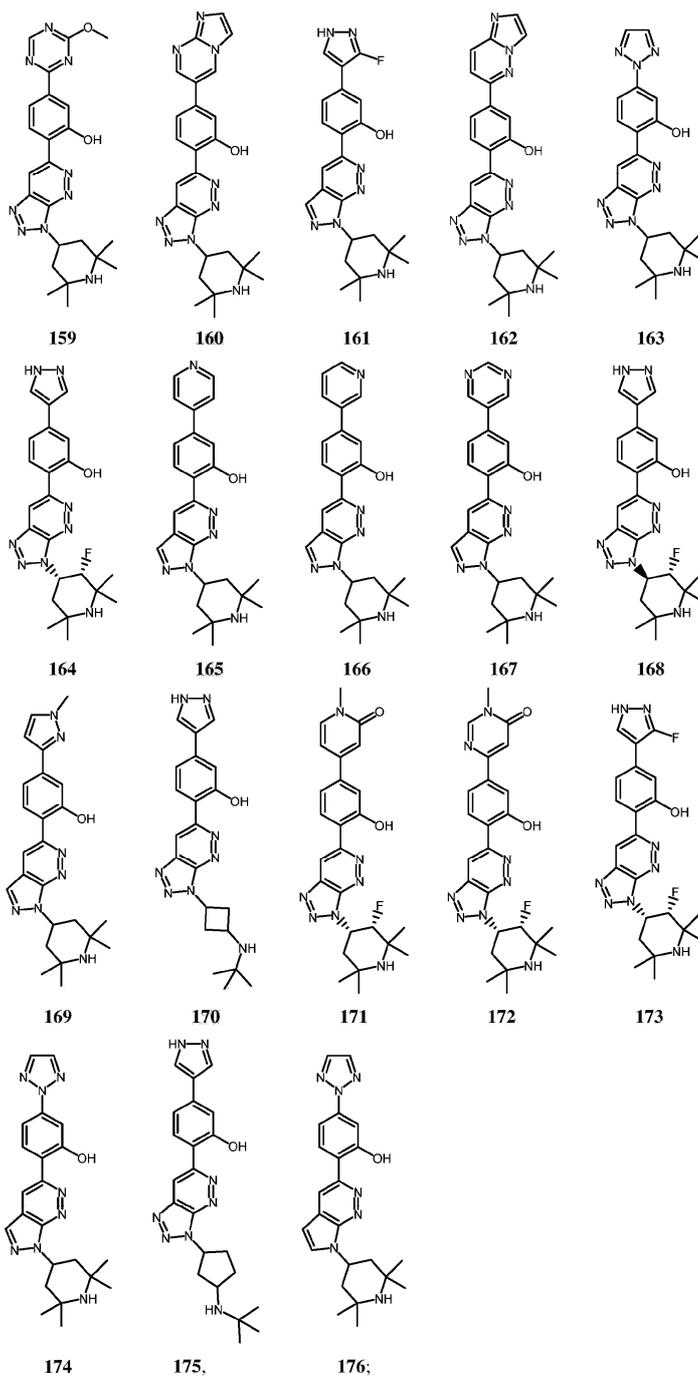
154

155

156

157

158



и где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

Аспект соединения формулы (I) или его формы (где цифра 1 на номере соединения (#¹) указывает, что была выделена солевая форма) включает соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

045009

Соединение	Название
1 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил]фенол
2 ¹	5-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин
3 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-3-ил]фенол
4 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин
5 ¹	2-[6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
6 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]-пиридазин
7 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридазин-6-ил]фенол
8 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]-фенол
9 ¹	3-[2-гидрокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-6-ол
10 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]фенол
11 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол
12 ¹	2-[7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
13 ¹	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]-пиридазин

14 ¹	6-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин
15 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
16 ¹	2-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин
17 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
18 ¹	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)тиено[3,2-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
19 ¹	2-[1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиазин-5-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
20 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
21 ¹	2-[1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
22 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
23 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]фенол
24 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
25 ¹	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)тиено-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
26 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]фенол
27 ¹	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
28 ¹	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
29 ¹	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
30 ¹	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ил)-5Н-пирроло-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол

31 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
32 ¹	3-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазин
33 ¹	4-фтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
34	5-(1H-пиразол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
35 ¹	4-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
36 ¹	7-(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-3-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазин
37	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1-метил-пиридин-2(1H)-он
38 ¹	4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бифенил-3,4'-диол
39 ¹	5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
40 ¹	2-[6-метокси-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
42 ¹	2-[6-(метиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
43	2-[7-(пиперазин-1-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
46	5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
47	5-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
48	5-(1H-пиразол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
49 ¹	2-[6-(этиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
50	5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол

045009

51	5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
52 ¹	2-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
53 ¹	6-фтор-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил][1,1'-бифенил]-3,4'-диол
54 ¹	2-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
55 ¹	4-{2-фтор-5-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1-метилпиперидин-2(1H)-он
56 ¹	2-[3-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
57 ¹	2-{3-[(1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
58 ¹	2-(1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бензол-1,4-диол
59 ¹	3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
60 ¹	5-(пиразин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
61 ¹	5-(пиридин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
62 ¹	4-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
63 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенол
64 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенол
65 ¹	5-(пиридин-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
66 ¹	5-(пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
67 ¹	6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридин-3-ол

68 ¹	2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-пиримидин-5-ол
69 ¹	5-[1-(² H ₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
70 ¹	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
71 ¹	5-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
72 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
73 ¹	5-(2-метилпиперидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
74 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[2-(трифторметил)-пиперидин-4-ил]фенол
75 ¹	5-(пиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
76 ¹	5-(пиридазин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
77 ¹	5-(2-метоксипиперидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
78	5-(пиримидин-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
79 ¹	6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-пиридазин-3-ол
80	5-(1Н-пиррол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
81 ¹	6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]хинолин-7-ол
82	(3E)-3-(гидроксинимно)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ол
83 ¹	4-хлор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
84	5-[6-(диметиламино)пиперидин-3-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол

85	5-(имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
86	1-циклопропил-4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиперидин-2(1Н)-он
87 ¹	4-фтор-5-(пиперидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
88	5-(имидазо[1,5-а]пиперидин-7-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
89 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(тиофен-3-ил)фенол
90	5-(имидазо[1,2-а]пиперидин-7-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
91	5-(1Н-имидазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
92	1-метил-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-бензимидазол-6-ол
93 ¹	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиперидин-2(1Н)-он
94	5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-индазол-6-ол
95 ¹	5-(фуран-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
96 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-2-ил)фенол
97	2-метил-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-бензимидазол-6-ол
98 ¹	5-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиазоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
99	5-(2-аминопиперидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
100	5-[2-(диметиламино)пиперидин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
101	5-(3-фторпиперидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол

102 ¹	5-[1-(² H ₃)метил-1H-пиразол-4-ил]-2-[1-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-фенол
103 ¹	5-[5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
104	5-[2-(метиламино)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
105 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)фуро[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол
106 ¹	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
107 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-5-ил)фенол
108 ¹	5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
109 ¹	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1H-пиразол-3-карбонитрил
110 ¹	2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1,3-тиазол-5-карбонитрил
111 ¹	5-(1,3-оксазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
112	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенол
113	5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
114 ¹	5-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
115	5-(1H-имидазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
116 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенол
117 ¹	6-[4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-бензотриазол-7-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазин
118 ¹	5-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол

119 ¹	5-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
120 ¹	5-(1,2-оксазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
121 ¹	5-(5-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
122 ¹	5-(1-этил-5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
123 ¹	5-(2-этоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
124 ¹	5-(6-этоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
125 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)фенол
126 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенол
127 ¹	5-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
128 ¹	6-[3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]-пиримидин-4(3Н)-он
129 ¹	5-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
130 ¹	5-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
131 ¹	5-(3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
132 ¹	4-[3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил
133 ¹	5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
134 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенол

135 ¹	5-(4-фтор-1Н-бензотриазол-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
136 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ол
137 ¹	5-(3-бром-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
138 ¹	5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
139 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол
140 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ол
141 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ол
142 ¹	5-(имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
143 ¹	5-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
144 ¹	5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
145 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-б]пиридин-6-ил)фенол
146 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил)фенол
147 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-б]пиридин-5-ил)фенол
148	5-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-фенол
149 ¹	5-(2,4-диметил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
150 ¹	5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
151 ¹	5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол

152 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ил)фенол
153 ¹	5-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
154	5-(4-фтор-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенол
155 ¹	5-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
156	5-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенол
157 ¹	5-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенол
158	5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол
159 ¹	5-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенол
160 ¹	5-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенол
161 ¹	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)фенол
162 ¹	5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенол
163 ¹	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол
164 ¹	2-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
165 ¹	5-(пиридин-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
166 ¹	5-(пиридин-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
167 ¹	5-(пиримидин-5-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
168 ¹	2-{3-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол

169 ¹	5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол
170 ¹	2-{3-[3-(третбутиламино)циклобутил]-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
171 ¹	4-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-1-метилпиперидин-2(1Н)-он
172 ¹	6-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-3-метилпиримидин-4(3Н)-он
173	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазин-6-ил}фенол
174 ¹	2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол
175 ¹	2-{3-[3-(третбутиламино)циклопентил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол, и
176	2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

Другой аспект соединения формулы (I) или его формы представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из следующих солей:

Соединение	Название
1	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил]фенола гидрохлорид
2	5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиазина гидрохлорид
3	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
4	3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина гидрохлорид
5	2-[6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид

6	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]-пиридазина гидрохлорид
7	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
8	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]-фенола гидрохлорид
9	3-[2-гидрокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ола гидрохлорид
10	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]фенола гидрохлорид
11	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
12	2-[7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
13	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазина гидрохлорид
14	6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазина гидрохлорид
15	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
16	2-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразина гидрохлорид
17	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]-фенола гидрохлорид
18	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)тиено[3,2-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
19	2-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиразин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид

20	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
21	2-[1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
22	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид
23	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-фенола гидрохлорид
24	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
25	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)тиено-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
26	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
27	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
28	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
29	2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
30	2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ил)-5Н-пирроло-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
31	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
32	3-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазина гидрохлорид
33	4-фтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
35	4-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидробромид
36	7-[(3-ехо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-3-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазина гидрохлорид

38	4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бифенил-3,4'-диола гидробромид
39	5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидробромид
40	2-[6-метокси-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
42	2-[6-(метиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
49	2-[6-(этиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
52	2-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
53	6-фтор-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил][1,1'-бифенил]-3,4'-диола гидробромид
54	2-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
55	4-{2-фтор-5-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1-метилпиперидин-2(1Н)-она гидрохлорид
56	2-[3-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
57	2-{3-[(1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
58	2-(1Н-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бензол-1,4-диола дигидрохлорид
59	3-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
60	5-(пиразин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
61	5-(пиперидин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид

62	4-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
63	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид
64	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенола гидрохлорид
65	5-(пиридин-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
66	5-(пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
67	6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридин-3-ола дигидрохлорид
68	2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-пиримидин-5-ола дигидрохлорид
69	5-[1-(² H ₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
70	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
71	5-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
72	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид
73	5-(2-метилпиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
74	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[2-(трифторметил)-пиридин-4-ил]фенола дигидрохлорид
75	5-(пиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид

76	5-(пиридазин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
77	5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
79	6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-пиридазин-3-ола гидрохлорид
81	6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]хинолин-7-ола гидробромид
83	4-хлор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидробромид
87	4-фтор-5-(пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидробромид
89	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(тиофен-3-ил)фенола гидрохлорид
93	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид
95	5-(фуран-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
96	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-2-ил)-фенола гидрохлорид
98	5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола дигидрохлорид
102	5-[1-(² H ₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-[1-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-фенола дигидрохлорид
103	5-[5-(диформетокси)пиридин-2-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола формиат
105	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фуро[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид
106	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид

107	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-5-ил)-фенола гидрохлорид
108	5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
109	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1Н-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорид
110	2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1,3-тиазол-5-карбонитрила гидрохлорид
111	5-(1,3-оксазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола формиат
114	5-[2-(диформетокси)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
116	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенола гидрохлорид
117	6-[4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензотриазол-7-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазина трифторацетат
118	5-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
119	5-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
120	5-(1,2-оксазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
121	5-(5-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
122	5-(1-этил-5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
123	5-(2-этоксипиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид

124	5-(6-этоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
125	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)фенола гидрохлорид
126	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенола гидрохлорид
127	5-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
128	6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-пиримидин-4(3Н)-она гидрохлорид
129	5-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
130	5-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
131	5-(3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
132	4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорид
133	5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
134	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенола гидрохлорид
135	5-(4-фтор-1Н-бензотриазол-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
136	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ола дигидрохлорид
137	5-(3-бром-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид

138	5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
139	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенола гидрохлорид
140	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ола гидрохлорид
141	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ола дигидрохлорид
142	5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
143	5-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
144	5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
145	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-в]пиридин-6-ил)фенола дигидрохлорид
146	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил)фенола дигидрохлорид
147	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-в]пиридин-5-ил)фенола дигидрохлорид
149	5-(2,4-диметил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
150	5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
151	5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
152	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-([1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-6-ил)фенола гидрохлорид

153	5-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид
155	5-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорид
157	5-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола дигидрохлорид
159	5-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенола дигидрохлорид
160	5-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенола гидрохлорид
161	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)фенола гидрохлорид
162	5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)фенола гидрохлорид
163	2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола гидрохлорид
164	2-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
165	5-(пиридин-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид
166	5-(пиридин-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид
167	5-(пиримидин-5-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид
168	2-{3-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
169	5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид
170	2-{3-[3-(третбутиламино)циклобутил]-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
171	4-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она гидрохлорид
172	6-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-3-метилпиримидин-4(3Н)-она дигидрохлорид
174	2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло-[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола гидрохлорид, и
175	2-{3-[3-(третбутиламино)циклопентил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ применения соли соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или его

формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или его формы.

Определения химических терминов.

Если конкретно не указано иное, то химические термины, применяемые на протяжении всего изложения настоящего изобретения, являются общепринятыми для любого обычного специалиста в данной области и имеют следующие указанные значения.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил" обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи, включающим, но этим не ограничивая, метил, этил, н-пропил (также называемый пропилом или пропанолом), изопропил, н-бутил (также называемый бутилом или бутанолом), изобутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил (также называемый пентилом или пентанолом), н-гексил (также называемый гексолом или гексанолом), и другие подобные алкилы. В конкретных аспектах, C₁₋₆алкил включает, но этим не ограничивая, C₁₋₄алкил и другие подобные алкилы. C₁₋₆алкильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₂₋₈алкенил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более двойных связей углерод-углерод, включающим, но этим не ограничивая, этенил (также называемый винилом), аллил, пропенил и другие подобные алкенилы. В конкретных аспектах, C₂₋₈алкенил включает, но этим не ограничивая, C₂₋₆алкенил, C₂₋₄алкенил и другие подобные алкенилы. C₂₋₈алкенильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₂₋₈алкинил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более тройных связей углерод-углерод, включающим, но этим не ограничивая, этинил, пропинил, бутинил и другие подобные алкинилы. В конкретных аспектах, C₂₋₈алкинил включает, но этим не ограничивая, C₂₋₆алкинил, C₂₋₄алкинил и другие подобные алкинилы. C₂₋₈алкинильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси" обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи, формулы: -O-C₁₋₆алкил, включающим, но этим не ограничивая, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и другие подобные алкокси. В конкретных аспектах, C₁₋₆алкокси включает, но этим не ограничивая, C₁₋₄алкокси и другие подобные алкокси. C₁₋₆алкоксильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₃₋₁₀циклоалкил" обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включающему, но этим не ограничивая, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инданил, инденил, тетрагидронафталинил и другие подобные циклоалкилы. В конкретных аспектах, C₃₋₁₀циклоалкил включает, но этим не ограничивая, C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₈циклоалкил, C₃₋₁₀циклоалкил и другие подобные циклоалкилы. C₃₋₁₀циклоалкильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил" обычно относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структуре из углеродных атомов, включающему, но этим не ограничивая, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и другие подобные арилы. Арильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероарил" обычно относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структуре из углеродных атомов, в которой один или более углеродных атомов в кольце были заменены, когда это не нарушает стабильности структуры, на один или более гетероатомов, таких как атом O, S или N, включающему, но этим не ограничивая, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетраазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоимидазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,3-бензоксазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолил, хиноксалинил, 1,3-дiazинил, 1,2-diazинил, 1,2-diazолил, 1,4-diazанафталинил, акридинил, фуро[3,2-b]пиридинил, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 6H-тиено[2,3-b]пирролил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-c]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиразинил, пирроло[1,2-b]пиридазинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиразинил, имидазо-[1,2-a]пиридинил, 3H-имидазо[4,5-

b]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, имидазо[1,2-с]пиримидинил, имидазо[1,2-б]пиридазинил, имидазо[1,2-а]пиразинил, имидазо[2,1-б][1,3]-тиазолил, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил и другие подобные гетероарилы. Гетероарильный радикал необязательно замещен на кольцевом атоме углерода или азота с помощью описанных в настоящем изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

В конкретных аспектах, номенклатура для гетероарильного радикала может различаться, как, например, в неограничивающих примерах, в которых фуранил может также называться фурилом, тиенил может также называться тиофенилом, пиридинил может также называться пиридилем, бензотиенил может также называться бензотиофенилом, и 1,3-бензоксазолил может также называться 1,3-бензооксазолилом.

В других конкретных аспектах, термин для гетероарильного радикала может также включать другие региоизомеры, как, например, в неограничивающих примерах, в которых термин пирролил может также включать 2Н-пирролил, 3Н-пирролил и другие подобные пирролилы, термин пиразолил может также включать 1Н-пиразолил и другие подобные пиразолилы, термин имидазолил может также включать 1Н-имидазолил и другие подобные имидазолилы, термин триазолил может также включать 1Н-1,2,3-триазолил и другие подобные триазолилы, термин оксадиазолил может также включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и другие подобные оксадиазолилы, термин тетраазолил может также включать 1Н-тетраазолил, 2Н-тетраазолил и другие подобные тетраазолилы, термин индолил может также включать 1Н-индолил и другие подобные индолилы, термин индазолил может также включать 1Н-индазолил, 2Н-индазолил и другие подобные индазолилы, термин бензоимидазолил может также включать 1Н-бензоимидазолил и термин пуринил может также включать 9Н-пуринил и другие подобные пуринилы.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероцикл" обычно относится к радикалу с насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой структуре из углеродных атомов, в которой один или более углеродных атомов в кольце были заменены, когда это не нарушает стабильности структуры, на один или более гетероатомов, таких как атом O, S или N, включающему, но этим не ограничивая, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2Н-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-(1Н)-ил, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-(1Н)-ил, (3aS,6aR)-гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-(1Н)-ил, гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-(2Н)-ил, (3aS,6aS)-гексагидро-пирроло[3,4-б]пиррол-(2Н)-ил, (3aS,6aR)-гексагидропирроло-[3,4-б]пиррол-(2Н)-ил, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1Н)-ил, октагидро-5Н-пирроло[3,2-с]пиридинил, октагидро-6Н-пирроло-[3,4-б]пиридинил, (4aR,7aR)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридинил, (4aS,7aS)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридинил, гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, (7R,8aS)-гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, (8aS)-гексагидропирроло-[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, (8aR)-гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, (8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, (8aR)-октагидро-пирроло[1,2-а]пиразин-(1Н)-ил, гексагидропирроло-[1,2-а]пиразин-(2Н)-он, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-аза-бицикло[3,1,0]гексил, (1R,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексил, 8-аза-бицикло[3,2,1]октил, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октил, 8-аза-бицикло[3,2,1]окт-2-енил, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-енил, 9-азабицикло[3,3,1]нонил, (1R,5S)-9-азабицикло-[3,3,1]нонил, 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептил, (1S,4S)-2,5-диаза-бицикло[2,2,1]гептил, 2,5-диазабицикло[2,2,2]октил, 3,8-диаза-бицикло[3,2,1]октил, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октил, 1,4-диазабицикло[3,2,2]нонил, азаспиро[3,3]гептил, 2,6-диаза-спиро[3,3]гептил, 2,7-диазаспиро[3,5]нонил, 5,8-диазаспиро-[3,5]нонил, 2,7-диазаспиро[4,4]нонил, 6,9-диазаспиро[4,5]децил и другие подобные гетероциклилы. Гетероциклильный радикал необязательно замещен на кольцевом атоме углерода или азота с помощью описанных в настоящем изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

В конкретных аспектах, номенклатура для гетероциклильного радикала может различаться, как, например, в неограничивающих примерах, в которых 1,3-бензодиоксолил может также называться бензо[d][1,3]диоксолилом, и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил может также называться 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинилом.

Используемый в настоящем изобретении термин "дейтеро-С₁₋₄алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₄алкил-дейтеро, где С₁₋₄алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов дейтерия, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "С₁₋₆алкокси-С₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-О-С₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "С₁₋₆алкил-амино" относится к радикалу формулы

-NH-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "(C₁₋₆алкил)₂-амино" относится к радикалу формулы -N(C₁₋₆алкил)₂.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил-тио" относится к радикалу формулы -S-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "амино-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-NH₂.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген" обычно относится к радикалу атома галогена, включающего фтор, хлор, бром и йод.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген-C₁₋₆алкокси" относится к радикалу формулы -O-C₁₋₆алкил-галоген, где C₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-галоген, где C₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидроксид" относится к радикалу формулы -OH.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-OH, где C₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более гидроксильных радикалов, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "заместитель" означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые подвергают замещению в обозначенном положении атома, заменяя один или более водородов на обозначенном атоме, при условии, что не превышает нормальная валентность обозначенного атома, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или переменных является допустимыми только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Для обычного специалиста в данной области должно быть очевидным предположение, что любой углерод, а также и гетероатом, с описанными или показанными в изобретении валентностями, которые оказываются ненасыщенными, имеют достаточное число атомов водорода для насыщения описанных или показанных валентностей. В конкретных случаях, один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, "оксо" или "=O") в качестве точки присоединения, могут быть описаны, показаны или перечислены в изобретении в рамках группы заместителей, где в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к ядру структуры формулы (I). Для обычного специалиста в данной области является очевидным, что несмотря на то, что показана только одинарная связь, тем не менее, для этих заместителей предполагается и наличие двойной связи.

Используемый в настоящем изобретении термин "и другие подобные", применительно к приведенным в изобретении определениям химических терминов, означает, что вариации в химических структурах, наличие которых может ожидать любой специалист в данной области, включают, без ограничения, изомеры (в том числе изомеры цепи, разветвляющиеся изомеры или позиционные структурные изомеры), степень гидрирования кольцевых систем (в том числе насыщенность или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, когда это допустимо с точки зрения валентности, которые приводят к образованию стабильного соединения.

Применительно к этому изобретению, в случае, когда один или более переменных заместителей для соединения формулы (I) или его формы включают функциональности, введенные в соединение формулы (I), каждая функциональность, появляющаяся в любом положении внутри описанного в изобретении соединения, может быть независимо выбрана, и, в соответствующих случаях, независимо и/или необязательно замещена.

Используемые в настоящем изобретении термины "независимо выбирают" и "каждую выбирают" относятся к функциональным переменным в перечне заместителей, которые могут появляться более чем один раз в структуре формулы (I), и характер замещения при каждом появлении не зависит от характера замещения при любом другом появлении. Кроме того, следует иметь в виду, что использование переменного заместителя, относящегося к общему классу, в любой формуле или структуре для описанного в изобретении соединения включает замену заместителя, относящегося к общему классу, на виды заместителей, которые входят в конкретный класс, например, арил может быть заменен на фенил или нафталинил и другие подобные группы, и что полученное соединение должно входить в объем описанных в изобретении соединений.

Предполагается, что используемые в настоящем изобретении термины "в каждом конкретном случае" или "в каждом конкретном случае присутствия" при их применении перед такой фразой, как "... C₃₋₁₄циклоалкил, C₃₋₁₄циклоалкил-C₁₋₄алкил, арил, арил-C₁₋₄алкил, гетероарил, гетероарил-C₁₋₄алкил, гетероциклил и гетероциклил-C₁₋₄алкил" относятся к C₃₋₁₄циклоалкильным, арильным, гетероарильным и гетероциклийным кольцевым системам, когда каждая из них присутствует либо в отдельности, либо в качестве заместителя.

Используемый в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение с помощью указанных переменных заместителей, групп, радикалов или фрагментов.

Формы соединения.

Используемый в настоящем изобретении термин "форма" означает соединение формулы (I), имеющую форму, выбранную из группы, состоящей из его формы свободной кислоты, свободного основания, соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой его соль.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой его изотополог.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой его таутомер.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, соединение формулы (I) или его форму выделяют для применения.

Используемый в настоящем изобретении термин "выделенное" обозначает физическое состояние соединения формулы (I) или его формы после выделения и/или очистки из процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или природного источника или их комбинации путем применения процесса выделения или очистки, или процессов, описанных в изобретении, или процессов, которые хорошо известны специалистам (например, хроматографии, перекристаллизации и других подобных процессов) с достаточной чистотой для характеристики соединения стандартными аналитическими методами, описанными в изобретении или хорошо известными специалистам.

Используемый в настоящем изобретении термин "защищенная" означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или его форме находится в форме, модифицированной для предотвращения протекания нежелательных побочных реакций в защищенном месте, когда соединение подвергается какой-либо реакции. Подходящие защитные группы хорошо известны обычному специалисту в данной области, кроме того, подробная информация о них приведена в общепризнанных руководствах, таких как, например, T.W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают гидроксильную группу, фенольную группу, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксильной или фенольной группы включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол, и другие подобные защитные группы. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, и другие подобные защитные группы. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры. В конкретных случаях, защитная группа может также представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола. Защитные группы могут быть введены или удалены стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области и описаны в изобретении. Для специалиста в данной области является также очевидным, что несмотря на то, что такие защищенные производные описанных в изобретении соединений могут не обладать как таковые фармакологической активностью, тем не менее, они могут быть введены субъекту и после этого метаболизироваться в организме с образованием описанных в изобретении соединений, которые являются фармакологически активными. В силу этого, такие производные могут быть названы "пролекарствами". Все пролекарства описанных в изобретении соединений входят в объем описанного в изобретении применения.

Используемый в настоящем изобретении термин "пролекарство" обозначает форму описанного в изобретении соединения (например, предшественника лекарственного средства), которая превращается *in vivo* в активное соединение формулы (I) или его форму. Превращение может происходить по различным механизмам (например, в результате протекания метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови печени и/или других органах и тканях. Обсуждение применения пролекарств приводится в публикации T. Higuchi и W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в публикации *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может включать эфир, образованный путем замены атома водорода кислотной группы на функциональную группу, такую как алкил и другие подобные группы. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форма пролекарства может быть приготовлена путем замены атома водорода гидроксила на другую

функциональную группу, такую как алкил, алкилкарбонил или фосфонатный эфир и другие подобные группы. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит аминную функциональную группу, форма пролекарства может быть приготовлена путем замены одного или более атомов водорода в амине на функциональную группу, такую как алкил или замещенный карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или их форм включают соединения, замещенные, в соответствующих случаях, с помощью одной или более из следующих групп: эфиры карбоновых кислот, сульфатные эфиры, эфиры аминокислот, фосфонатные эфиры и моно-, ди- или трифосфатные эфиры или алкильные заместители. Как описано в изобретении, для обычного специалиста в данной области является очевидным, что для получения соединения формулы (I) или его формы в виде пролекарства могут быть использованы один или более из таких заместителей.

Одно или более описанных в изобретении соединений могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и другие подобные растворители, и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Используемый в настоящем изобретении термин "сольват" означает физическую ассоциацию описанного в изобретении соединения с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя в разной степени ионную и ковалентную связь, в том числе водородную связь. В конкретных случаях, сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Используемый в изобретении термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и другие подобные сольваты.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрат" обозначает сольват, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые, как предполагается, входят в объем этого изобретения. Следует иметь в виду, что ссылка на соединение формулы (I) или его форму в изобретении включает ссылку на его солевую форму, если не указано иное. Используемый в изобретении термин "соль (соли)" обозначает как соли присоединения кислот, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, так и соли присоединения оснований, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как фрагмент с основными свойствами, такой как, но без ограничения, аминный фрагмент, так и фрагмент с кислотными свойствами, такой как, но этим не ограничивая, карбоновая кислота, могут образовываться цвиттер-ионы ("внутренние соли"), и они входят в используемый в изобретении термин "соль (соли)".

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" обозначает соли описанных в изобретении соединений, которые являются безопасными и эффективными (то есть нетоксичными, физиологически приемлемыми) для применения у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя могут также применяться и другие соли. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) или его формы с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или несколько солей групп с кислотными или основными свойствами, присутствующих в описанных в изобретении соединениях. Конкретные аспекты солей присоединения кислоты включают, но этим не ограничивая, ацетатные, аскорбатные, бензоатные, бензолсульфонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, хлоридные, цитратные, камфоратные, камфорсульфонатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, гентизинатные, глюконатные, глюкаронатные, глутаматные, йодидные, изоникотинатные, лактатные, малеатные, метансульфонатные, нафталинсульфонатные, нитратные, оксалатные, памоатные, пантотенатные, фосфатные, пропионатные, сахаратные, салицилатные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, толуолсульфонатные (также называемые тозилатными), трифторацетатные соли и другие подобные соли. Некоторые конкретные аспекты солей присоединения кислоты включают хлорид, бромид или дихлорид.

Кроме того, кислоты, которые обычно считают подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из фармацевтических соединений с основными свойствами, подробно описаны, например, в публикациях P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и на сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США в руководстве The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.). Полное содержание этих публикаций включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

Подходящие соли присоединения оснований включают, но этим не ограничивая, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Предполагается, что все эти соли присоединения кислот и соли присоединения оснований входят в

объем описанных в изобретении фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, применительно к этому изобретению, все эти соли присоединения кислот и соли присоединения оснований считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений.

Кроме того, соединения формулы (I) и их формы могут существовать в таутомерной форме. Предполагается, что все эти таутомерные формы входят в объем описанных в изобретении соединений формулы (I) или их форм.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать центры асимметрии или хиральные центры, и, вследствие этого, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, в том числе рацемические смеси.

Описанные в изобретении соединения могут включать один или более хиральных центров, и как таковые могут существовать в форме рацемических смесей (R/S) или в форме практически чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения могут также существовать в форме практически чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном конкретном аспекте, описанные в изобретении соединения являются (S) изомерами и могут существовать в форме энантиомерно чистых композиций, практически включающих только (S) изомер. В одном конкретном аспекте, описанные в изобретении соединения являются (R) изомерами и могут существовать в форме энантиомерно чистых композиций, практически включающих только (R) изомер. Для любого специалиста в этой области является очевидным, что, когда присутствует более чем один хиральный центр, описанные в изобретении соединения могут также существовать в форме (R,R), (R,S), (c,R) или (c,S) изомера, как это определяется в соответствии с номенклатурой ИЮПАК (IUPAC).

Используемый в настоящем изобретении термин "практически чистые" относится к соединениям, включающим практически единственный изомер в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100% индивидуального изомера.

В одном аспекте изобретения, соединение формулы (I) или его форма представляет собой практически чистую (S) энантиомерную форму, присутствующую в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

В одном аспекте изобретения, соединение формулы (I) или его форма представляет собой практически чистую (R) энантиомерную форму, присутствующую в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

Используемый в изобретении термин "рацемат" обозначает любую смесь изомерных форм, которые не являются "энантиомерно чистыми", в том числе смеси, например, без ограничения, при соотношении приблизительно 50/50, приблизительно 60/40, приблизительно 70/30, или приблизительно 80/20.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, то как цис-, так и транс-формы, а также их смеси, входят в объем изобретения. Диастереомерные смеси могут быть разделены на входящие в них индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены на хиральной HPLC колонке или другими хроматографическими методами, известных специалистам в данной области. Энантиомеры могут быть также разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате проведения реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений формулы (I) могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы), и их рассматривают в качестве части этого изобретения.

Предполагается, что все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и другие подобные изомеры) соединений по настоящему изобретению (в том числе изомеры солей, сольватов, эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и эфиров пролекарств), такие как изомеры, которые могут существовать вследствие асимметрических атомов углерода на различных заместителях, в том числе энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствии асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, входят в объем этого изобретения, равно как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Индивидуальные стереоизомеры описанных в изобретении соединений могут, например, практически не содержать других изомеров, или они могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Предполагается, что использование терминов "соль", "сольват", "эфир", "пролекарство" и других подобных терминов в равной мере применимо к соли, сольвату, эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов соединений по настоящему изобретению.

Термин "изотополог" относится к изотопно-обогащенным описанным в изобретении соединениям, которые являются идентичными перечисленным в изобретении соединениям, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в описанные в изобретении соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl , соответственно, каждый из которых также входит в объем этого изобретения.

Конкретные изотопно-обогащенные описанные в изобретении соединения (например, соединения, меченные с помощью ^3H и ^{14}C) применяют в исследованиях по распределению соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы тритий (то есть ^3H) и углерод-14 (то есть ^{14}C) являются особенно предпочтительными вследствие легкости их приготовления и возможности обнаружения. Кроме того, замещение с помощью более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (то есть ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, повышением *in vivo* периода полувыведения или снижением необходимого уровня дозы), и, поэтому, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах.

Кроме того, предполагается, что полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) и солей, сольватов, гидратов, эфиров и пролекарств соединений формулы (I) входят в настоящее изобретение.

Применение соединений.

Аспект настоящего изобретения относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы, обладающего активностью в отношении болезни Гентингтона (HD).

Аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его формы для использования соединения формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для достижения аддитивной или синергетической активности, что позволяет создать комбинированный продукт для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Помимо применения при монотерапии, соединения по настоящему изобретению применяют в комбинированной терапии вместе с существующими стандартными лекарственными средствами, обладающие аддитивной или синергетической активностью с одним или более известными лекарственными средствами.

Комбинированная терапия, включающая описанные в изобретении соединения в комбинации с одним или более известными лекарственными средствами, может применяться для лечения болезни Гентингтона (HD), независимо от того, достигается ли положительный ответ при лечении болезни Гентингтона (HD) известным лекарственным средством или нет.

Конкретные аспекты настоящего изобретения включают применение соединения формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы и эффективного количества одного или более лекарственных средств.

Конкретные аспекты настоящего изобретения включают применение соли соединения формулы (I) или ее формы в комбинированной терапии для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы и эффективного количества одного или более лекарственных средств.

В аспекте предлагаемого в изобретении применения или способа, соединения формулы (I) или их формы, используемые в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами, могут быть введены субъекту или приведены в контакт с клеткой (клетками) субъекта или пациента до, одновременно или после введения субъекту или пациенту дополнительного средства (дополнительных средств) или приведения дополнительного средства (дополнительных средств) в контакт с клетками. Соединение (соединения) формулы (I) или его (их) форма (формы) и дополнительное средство (дополнительные средства) могут быть введены субъекту или приведены в контакт с клеткой в одной композиции или в различных композициях. В конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (используя, например, вирусные векторы для доставки) или в комбинации с введением другого синтетического ингибитора НТТ. В другом конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с заместительной клеточной терапией с использованием диф-

ференцированных немутантных стволовых клеток НТТ. В другом конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с заместительной клеточной терапией с использованием дифференцированных стволовых клеток НТТ.

В одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединений формулы (I) или их форм в комбинации со стандартными терапиями поддерживающего лечения, в том числе с паллиативным лечением.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или его формы при приготовлении набора, включающего соединение формулы (I) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или его формы и эффективного количества одного или более лекарственных средств при комбинированной терапии для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD). В соответствии с применением по настоящему изобретению, были идентифицированы соединения, которые могут применяться при селективном лечении или облегчении болезни Гентингтона (HD), и было предложено применение этих соединений для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Другой аспект применения по настоящему изобретению относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект применения по настоящему изобретению относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения.

Другой аспект применения по настоящему изобретению относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения.

Другой аспект применения по настоящему изобретению относится к применению соединения формулы (I) или его формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Другой аспект применения по настоящему изобретению относится к применению соединения формулы (I) или его формы при приготовлении набора, включающего соединение формулы (I) или его форму и инструкции по введению соединения для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

С одной стороны, в случае каждого из таких аспектов, субъект не подвергался до этого лечению. С другой стороны, в случае каждого из таких аспектов, субъект уже подвергался до этого лечению.

Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" относится к (i) предотвращению возникновения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к возникновению заболевания, нарушения или состояния, но у которого еще не было диагностировано наличие заболевания, нарушения и/или состояния; (ii) к торможению заболевания, нарушения или состояния, то есть купированию их развития; и/или (iii) к облегчению заболевания, нарушения или состояния, то есть к достижению ремиссии заболевания, нарушения и/или состояния.

Используемый в настоящем изобретении термин "субъект" относится к животному или любому живому организму, обладающему чувственным восприятием и способностью осуществлять сознательные движения, и которому необходимо наличие кислорода и натуральной пищи. Неограничивающие примеры включают представителей из рода людей, приматов, лошадей, свиней, жвачных животных, мышей, крыс, собак и кошек. В конкретных аспектах, субъектом является млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других аспектах, субъектом является человек. Используемый в настоящем изобретении термин "пациент" может применяться взаимозаменяемо с термином "субъект" и "человек".

Используемые в настоящем изобретении термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения формулы (I) или его формы, композиции или лекарственного препарата, которое позволяет достигать целевой концентрации в плазме, которая является эффективной при описанном в изобретении лечении или облегчении болезни Гентингтона (HD), и в результате чего продуцируется требуемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в этом. В одном аспекте, эффективное количество может представлять собой количество, требуемое для лечения болезни Гентингтона (HD) у субъекта или пациента, более конкретно, у человека.

В другом аспекте, наблюдаемые в отношении соединения формулы (I) или его формы зависимости биологического эффекта от концентрации указывают на целевую концентрацию в плазме в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме, описанные в изо-

бретении соединения могут быть введены в дозах, которые изменяются в диапазоне, таком как, например, без ограничения, от 0,1 нг до 10000 мг.

В одном аспекте, доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может быть введена с учетом специфических факторов субъекта или пациента, где дозы, вводимые с учетом массы тела субъекта или пациента могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки.

Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены путем проведения обычного эксперимента, который хорошо известен клиницисту или лечащему врачу, с учетом факторов, относящихся к субъекту. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней действующего средства (действующих средств) или для поддержания требуемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть болезненного состояния, статус прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу тела, пол, режим питания, время дня и частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственного средства, реакцию на лекарственное средство, опыт применения других методов лечения и переносимость/ответ на проводимую терапии.

Доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может быть введена перорально один раз в сутки (один раз в течение приблизительно 24 ч; то есть "q.d."), два раза в сутки (один раз в течение приблизительно 12 ч, то есть "b.i.d." или "q.12h"), три раза в сутки (один раз в течение приблизительно 8 ч, то есть "t.i.d." или "q.8h"), или четыре раза в сутки (один раз в течение приблизительно 6 ч, то есть "q.d.s.", "q.i.d." или "q.6h").

В конкретных аспектах, доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в

плазме, может быть введена в форме разовой дозы, разделенной на части дозы и в форме продолжительного дозирования в случае пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от приблизительно 40 до приблизительно 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов с массой тела выше или ниже этого диапазона, в частности, для детей с массой тела ниже 40 кг). Ожидается, что обычный взрослый субъект имеет среднюю массу тела в диапазоне приблизительно 70 кг. Фармацевтические композиции пролонгированного действия могут быть введены один раз каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретной лекарственной формы.

Описанные в изобретении соединения и композиции могут быть введены субъекту любым известным способом. Неограничивающие примеры включают пероральный, окулярный, ректальный, буккальный, местный, назальный, сублингвальный, трансдермальный, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болус и инфузию), интрацеребральный и ингаляционный способы введения.

В другом аспекте, вводимая доза может быть скорректирована с учетом описанной в изобретении лекарственной формы, приготовленной для введения, до приблизительно 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/сутки.

Для любого соединения, эффективное количество может быть изначально оценено либо путем проведения исследований на клеточных культурах, либо на соответствующих экспериментальных моделях на животных, таких как экспериментальные модели на мышах, морских свинках, шимпанзе, мартышках или тамаринах. Соответствующие экспериментальные модели на животных могут быть также использованы для определения подходящего диапазона концентраций и способов введения. Эта информация затем может быть использована для определения подходящих доз и способов введения для людей. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими методами на культурах клеток или на экспериментальных животных, например, величина ED_{50} (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD_{50} (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз, характеризующих терапевтические и токсические эффекты, представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD_{50}/ED_{50} . В конкретных аспектах, эффективное количество является таким количеством, при котором достигается высокая величина терапевтического индекса. В дополнительных конкретных аспектах, величина дозы находится в диапазоне циркулирующих в крови концентраций, которая включает величину ED_{50} при небольшой токсичностью или при ее отсутствии. Величина дозы может изменяться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и способа введения.

В одном аспекте, в изобретении предлагаются способы модулирования количества НТТ (белка гентингина), включающие контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте, в изобретении предлагаются способы модулирования количества НТТ, включающие контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или его формой, которое модулирует экспрессию НТТ. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего к человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене *Htt*, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или его формой. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего к человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене *Htt*, приводящим к потере экспрессии и/или функции немутантного "нормального" НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В другом аспекте, в изобретении предлагается способ модулирования ингибирования мутантного НТТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий введение не принадлежащему к человеческому роду животному в экспериментальной модели болезни Гентингтона (HD) на животном соединения фор-

мулы (I) или его формы. В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ модулирования ингибирования мутантного НТТТ, транскрибированного из гена Htt, включающий введение не принадлежащему к человеческому роду животному в экспериментальной модели болезни Гентингтона (HD) на животном соединения формулы (I) или его формы. В конкретном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В другом аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества мутантного НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества мутантного НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I), которое ингибирует транскрипцию мутантного НТТ (мРНК гентингтина) из гена Htt. В другом конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибированного из гена Htt. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене Htt, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В конкретных аспектах, лечение или облегчение болезни Гентингтона (HD) с помощью соединения формулы (I) или его формы (в отдельности или в комбинации с дополнительным лекарственным средством) позволяет достигать терапевтического эффекта и/или положительного эффекта. В конкретном аспекте, лечение болезни Гентингтона (HD) с помощью соединения формулы (I) или его формы (в отдельности или в комбинации с дополнительным лекарственным средством) позволяет достигать одного, двух или более из следующих эффектов: (i) снижает или облегчает тяжесть болезни Гентингтона (HD); (ii) задерживает начало проявления болезни Гентингтона (HD); (iii) тормозит прогрессирование болезни Гентингтона (HD); (iv) уменьшает частоту госпитализаций субъекта; (v) уменьшает продолжительность госпитализаций субъекта; (vi) увеличивает продолжительность жизни субъекта; (vii) повышает качество жизни субъекта; (viii) снижает число симптомов, ассоциированных с болезнью Гентингтона (HD); (ix) снижает или облегчает тяжесть симптома (симптомов), ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (x) снижает продолжительность проявления симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (xi) предотвращает повторное проявление симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (xii) тормозит развитие или начало проявления симптома болезни Гентингтона; и/или (xiii) тормозит прогрессирование симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD).

Метаболиты.

В объем настоящего изобретения также входит применение продуктов *in vivo* метаболизма описанных в изобретении соединений. Такие продукты могут образовываться, например, в результате протекающего окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и других подобных реакций вводимого соединения, главным образом, в результате протекания ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает применение соединений, полученных способом, включающим контактирование описанного в изобретении соединения с тканью млекопитающего или с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для образования продукта его метаболизма.

Такие продукты обычно идентифицируют путем приготовления меченого радиоактивным изотопом (например, ^{14}C или ^3H) изотополога описанного в изобретении соединения, путем введения меченого радиоактивным изотопом соединения в поддающейся обнаружению дозе (например, более чем приблизительно 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, путем обеспечения достаточного времени для протекания метаболизма (обычно от приблизительно 30 с до приблизительно 30 ч) и путем идентификации продуктов метаболического превращения из мочи, желчи, крови или других биологических образцы. Продукты превращения могут быть легко выделены, поскольку они являются "мечеными радиоактивными изотопами" в результате обогащения изотопами (другие продукты превращения можно выделить с помощью антител, способных связывать выжившие в метаболите эпитопы). Структуры метаболитов определяют обычным методом, например, методом масс-спектрометрии или методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Как правило, анализ метаболитов может быть проведен таким же способом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты превращения, при условии, что они не обнаруживаются *in vivo* в результате иных причин, применяют в диагностических исследованиях для определения терапевтических доз описанных в изобретении соединений, даже если они не обладают собственной биологической активностью.

Фармацевтические композиции.

Аспекты настоящего изобретения включают применение соединения формулы (I) или его формы в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Аспект настоящего изобретения включает применение фармацевтической композиции соединения формулы (I) или его формы при приготовлении набора, включающего фармацевтическую композицию соединения формулы (I) или его формы и инструкции по введению соединения для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Используемый в настоящем изобретении термин "композиция" обозначает продукт, включающий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получают, прямо или косвенно, в результате комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена с достижением физиологически совместимой величины рН в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 11. В конкретных аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 7. В других аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 5 до приблизительно рН 8.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к вспомогательному веществу для введения лекарственного средства, такого как описанные в изобретении соединения. Термин относится к любому фармацевтическому вспомогательному веществу, которое может быть введено без проявления чрезмерной токсичности. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны, отчасти, исходя из вводимой конкретной композиции, а также с учетом конкретного способа введения и/или конкретной лекарственной формы. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавитель, и другие подобные вещества. Соответственно, существует большое разнообразие подходящих рецептур фармацевтических композиций для описанных в изобретении соединений (смотрите, например, руководство Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие вспомогательные вещества могут представлять собой молекулы-носители, которые включают крупные, медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и инактивированные антитела.

Другие примеры вспомогательных веществ включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, хелатообразующие вещества, такие как EDTA, углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметил-целлюлоза, также известный как НРМС), стеариновая кислота, жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол, увлажняющие средства или эмульгаторы, рН буферизирующие вещества и другие подобные вещества. Липосомы также подпадают под определение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в любой форме, подходящей для описанного в изобретении предполагаемого применения. Подходящие формы для перорального введения включают твердые вещества, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, в то время как подходящие ингаляционные формы для ингаляционного введения включают жидкости и порошки. Альтернативные формы включают сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твердые вещества, которые могут быть ресуспендированы в физиологически совместимом растворителе перед введением.

Для перорального введения могут быть приготовлены, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки и гранулы (в том числе микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть приготовлены любым известным методом получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, включающих подсластители, ароматизаторы, окрашивающие вещества и консерванты, для того чтобы получить препарат с приятным вкусом и запахом.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для использования в таблетках, включают, например, инертные разбавители, такие как целлюлозы, карбонат кальция или натрия, лактозу, фосфат кальция или натрия, разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие вещества, такие как повидон, крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или на них может быть нанесено покрытие известными методами, включая микроинкапсулирование, для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, в результате чего обеспечивается пролонгированное действие в течение длительного периода. Например, может быть использован материал, обеспечивающий задержку во времени высвобождения действующего вещества, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, сам по себе

или вместе с воском.

Формы для перорального введения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, с целлюлозами, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с неводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме суспензий, включающих соединение формулы (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для приготовления суспензии. В еще других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления суспензии путем добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для приготовления суспензий, включают суспендирующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропил-метилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации оксида алкилена с жирной кислотой (например, полиоксиэтилен стеарат), продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, образованным жирной кислотой и гекситоловым ангидридом (например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат), и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил п-гидроксibenзоат, одно или более окрашивающих веществ, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут также находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или смесь этих масел. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры жирных кислот, гекситоловые ангидриды, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих неполных эфиров с оксидом этилена, такие как полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с использованием подсластителей, таких как глицерин, сорбит или сахароза. Такие формы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор или окрашивающее вещество.

Кроме того, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная эмульсия или масляная суспензия. Такая эмульсия или суспензия может быть приготовлена известными методами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые уже были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный инъекционный препарат может быть также приготовлен в форме лиофилизированного порошка. В качестве приемлемых сред и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекируемых лекарственных форм могут быть также использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Описанные в изобретении соединения могут быть практически нерастворимыми в воде и умеренно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителях и растительных маслах, но, как правило, они растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (например, в каприловой и каприновой кислотах) или триглицеридах и в эфирах пропиленгликоля с жирными кислотами со средней длиной цепи. Поэтому, в изобретение включены соединения, которые были модифицированы путем замещения или введения химических или биохимических фрагментов, которые делают их более пригодными для доставки в организм (например, повышая их растворимость, биологическую активность, улучшая вкусовые качества, снижая побочные реакции, и так далее), например, путем этерификации, гликозилирования, пегилирования и так далее.

В конкретных аспектах, описанное в изобретении соединение готовят для перорального введения в форме композиции на основе липида, применяемой для соединений с низкой растворимостью. Композиции на основе липида могут, как правило, повышать пероральную биодоступность таких соединений. Соответственно, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут включать эффективное количество соединения формулы (I) или его формы вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из жирных кислот со средней длиной цепи или

их эфиров с пропиленгликолем (например, эфиров пропиленгликоля со съедобными жирными кислотами, такими как каприловая и каприновая жирные кислоты) и с фармацевтически приемлемыми поверхностно-активными веществами, такими как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80, соответственно) или гидрированное касторовое масло полиоксил 40.

В других аспектах, биодоступность низкорастворимых соединений может быть повышена путем оптимизации размера частиц, в том числе путем приготовления наночастиц или наносuspensions с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области. Формы соединения, присутствующие в таких препаратах, включают аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных аспектах, фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или более усилителей растворимости в воде, таких как циклодекстрин. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают гидроксипропильные, гидроксипропиловые, глюкозилные, мальтозилные и мальтотриозилные производные α -, β - и γ -циклодекстрина, и гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBC). В конкретных аспектах, фармацевтическая композиция дополнительно включает HPBC в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, или от приблизительно 2,5% до приблизительно 10%. Количество используемого усилителя растворимости может зависеть от количества соединения в композиции.

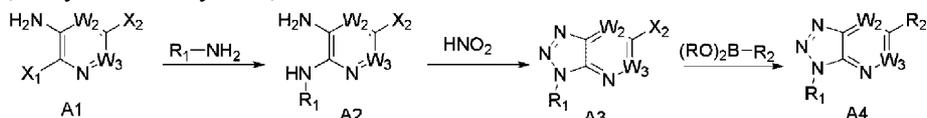
Получение соединений

Общие методы синтеза.

Описанные в изобретении общие методы получения описанных в изобретении соединений формулы (I) или их форм представляют собой стандартные хорошо известные методы синтеза. Многие из исходных материалов производятся промышленностью или, если они коммерчески недоступны, то они могут быть получены описанными ниже методами с использованием методик, известных специалистам в данной области. Представленные в изобретении схемы синтеза включают несколько стадий реакции, каждую из которых осуществляют самостоятельно и могут проводить с любой предшествующей или последующей стадией или без них. Другими словами, каждая из отдельных стадий реакции представленных в изобретении схем синтеза рассматривается отдельно.

Схема А.

Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенильные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме А ниже.

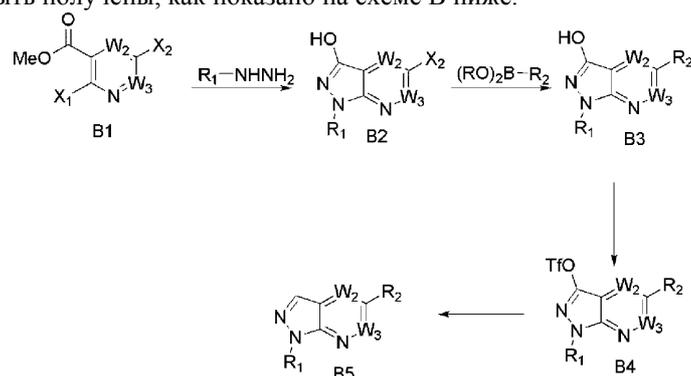


Соединение A1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другой подобный заместитель; W_2 и W_3 представляют собой независимо CH или N) превращают в соединение A2 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным амином в присутствии подходящего основания (такого как Et_3N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как деканол или другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение A1 превращают в соединение A2 путем проведения реакции кросс-сочетания с первичным амином в присутствии подходящего катализатора (такого как RuPhos Pd G2 и другой подобный катализатор) и основания (такого как трет-бутоксид натрия и другое подобное основание) в соответствующем растворителе, таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение A2 превращают в соединение A3 путем последовательного проведения реакций диазотирования/циклизации при обработке с помощью соответствующего реагента (такого как нитрит натрия и другой подобный реагент) в соответствующем растворителе (таком как уксусная кислота и другой подобный растворитель). Соединение A3 превращают в соединение A4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение A3 превращают в соединение A4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как $Pd_2(dba)_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Любые защитные группы на R_1 и R_2 удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане диоксан для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Схема В.

Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенильные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме В ниже.

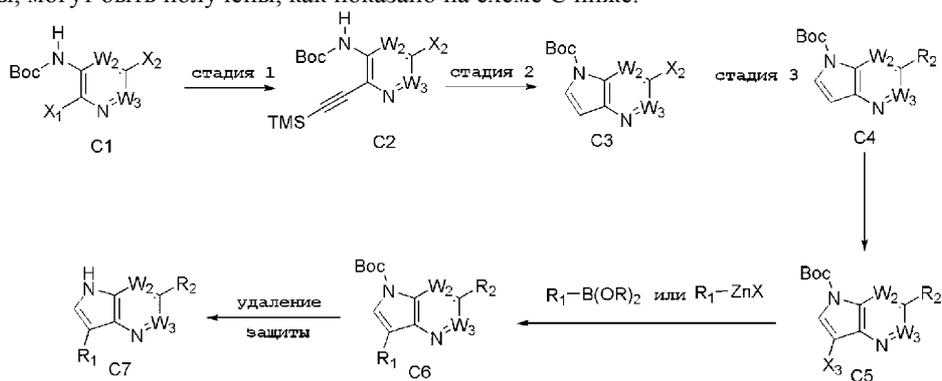
вые системы, могут быть получены, как показано на схеме В ниже.



Соединение В1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляют собой независимо СН или N) превращают в соединение В2 путем проведения последовательных реакций нуклеофильного замещения/циклизации при обработке с помощью гидразина ($R_1NH_2NH_2$) и подходящего основания (такого как Et_3N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель). Соединение В2 превращают в соединение В3 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение В2 превращают в соединение В3 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как $Pd_2(dba)_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение В3 превращают в соединение В4 путем обработки активированным трифлатом (таким как Tf_2O или Tf_2NPh и другой подобный трифлат) в присутствии подходящего основания (такого как Et_3N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как дихлорметан и другой подобный растворитель). Соединение В4 превращают в соединение В5 путем проведения реакции гидрирования с использованием соответствующего источника водорода (такого как формиат аммония и другой подобный источник водорода) в присутствии подходящего катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как тетрагидрофуран и другой подобный растворитель). Любые защитные группы на R_1 и R_2 удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Схема С.

Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенольные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме С ниже.

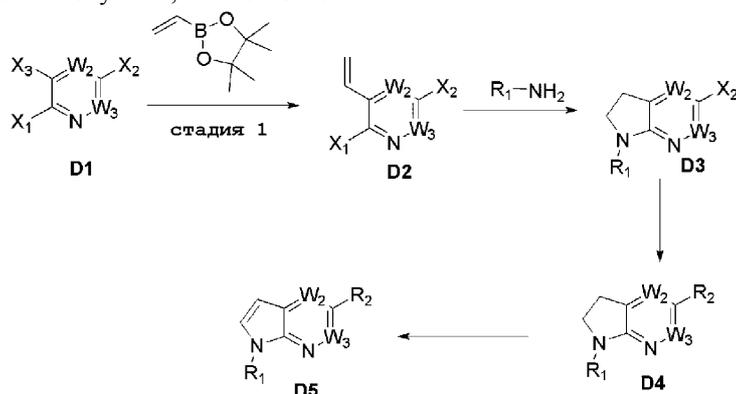


Соединение C1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляя собой независимо СН или N) превращают в соединение C2 путем проведения реакции сочетания Соногаширы с TMS-защищенным ацетиленом в присутствии подходящего катализатора (такого как $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и другой подобный катализатор и CuI и другой подобный катализатор) и подходящего основания (такого как Et_3N и другое подходящее основание) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил и другой подобный растворитель). Соединение C2 превращают в соединение C3 путем нагревания в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель) в присутствии подходящего основания (такого как K_2CO_3 и другое подобное основание). Соединение C3 превращают в соединение C4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероа-

рилбороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение С3 превращают в соединение С4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение С4 превращают в соединение С5 (где X_3 представляет собой йод, бром и другой подобный заместитель) путем галогенирования с помощью подходящего реагента (такого как NIS и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель). Соединение С5 превращают в соединение С6 путем проведения реакции сочетания Сузуки с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминоксодержащим циклоалкил/циклоалкенил пинаколовым эфиром бороновой кислоты в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение С5 превращают в соединение С6 путем проведения реакции сочетания Негиши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным галогенидом аминоксодержащего циклоалкилцинка в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). После обработки с помощью реагента для удаления защиты, который соответствует используемой защитной группе (такого как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент), соединение С6 превращают в соединение С7. В случаях, когда в кольце, содержащем аминогруппу с основными свойствами, существует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H_2 в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель) и в присутствии катализатора (такого как 10% Pd/C и другой подобный катализатор).

Схема D.

Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенильные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме D ниже.

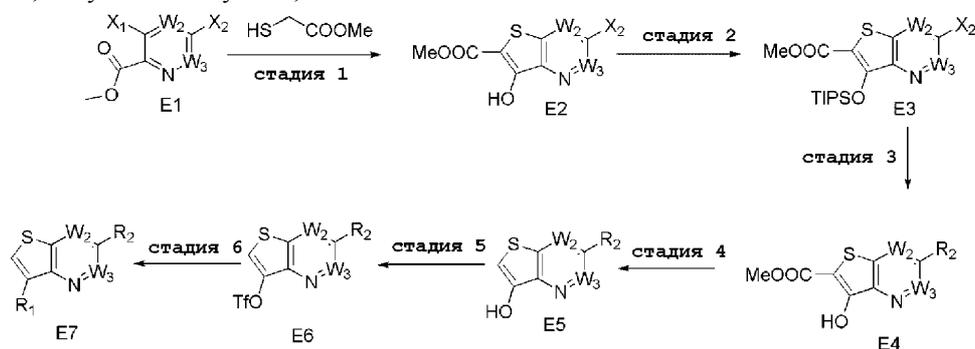


Соединение D1 (где X_1 , X_2 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляют собой независимо CH или N) превращают в соединение D2 путем проведения реакции сочетания Сузуки с винилпинаколовым эфиром бороновой кислоты в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение D2 превращают в соединение D3 путем нагревания с первичным амином (R_1NH_2) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил и другой подобный растворитель). Соединение D3 превращают в соединение D4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение D3 превращают в соединение D4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение D4 превращают в соединение D5 путем обработки с помощью соответствующего окислителя (такого как диоксид марганца и другой подобный окислитель) в подходящем растворителе (таком как толуол и другой подобный растворитель). Любые защитные группы на R_1 и R_2 удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и

другой подобный растворитель).

Схема E.

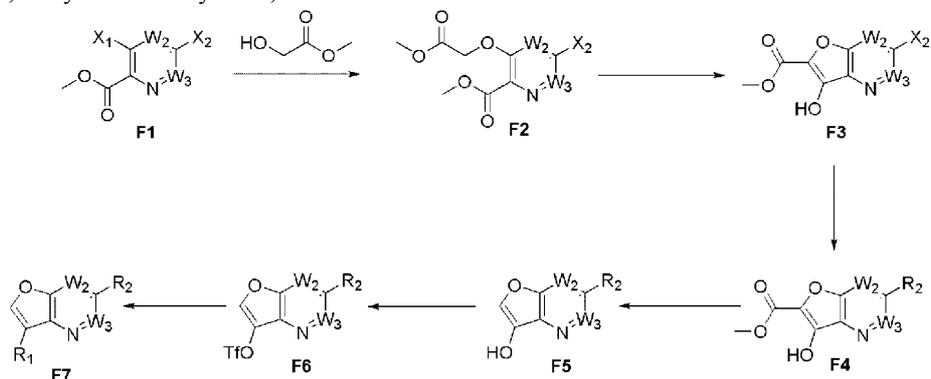
Соединения формулы (I), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R₂ представляет собой фенольные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме E ниже.



Соединение E1 (где X₁ и X₂ представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W₂ и W₃, представляют собой независимо CH или N) превращают в соединение E2 путем последовательного проведения реакций конденсации/циклизации в присутствии подходящего основания (такого как Et₃N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил и другой подобный растворитель). Соединение E2 превращают в соединение E3 путем TIPS защиты гидроксильной группы путем использования соответствующего реагента (такого как TIPS-Cl или TIPS-OTf и другой подобный реагент) в присутствии подходящего основания (такого как имидазол и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель). Соединение E3 превращают в соединение E4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение E3 превращают в соединение E4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как Pd₂(dba)₃ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение E4 превращают в соединение E5 путем проведения гидролиза метилового эфира в присутствии подходящего основания (такого как водный раствор NaOH и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель), затем декарбоксилирования полученной карбоновой кислоты при нагревании в соответствующем растворителе (таком как DMSO и другой подобный растворитель). Соединение E5 превращают в соединение E6 путем обработки с помощью активированного трифлата (такого как Tf₂O или Tf₂NPh и другой подобный трифлат) в присутствии подходящего основания (такого как Et₃N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как дихлорметан и другой подобный растворитель). Соединение E6 превращают в соединение E7 путем проведения реакции сочетания Сузуки с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминоксодержащим циклоалкил/циклоалкенил пинаколовым эфиром бороновой кислоты в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение E6 превращают в соединение E7 путем проведения реакции сочетания Негиши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным галогенидом аминоксодержащего циклоалкилцинка в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В случаях, когда в кольце, содержащем аминоксодержащую группу с основными свойствами, существует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H₂ в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель) и в присутствии катализатора (такого как 10% Pd/C и другой подобный катализатор). Любые защитные группы на R₁ и R₂ удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Схема F.

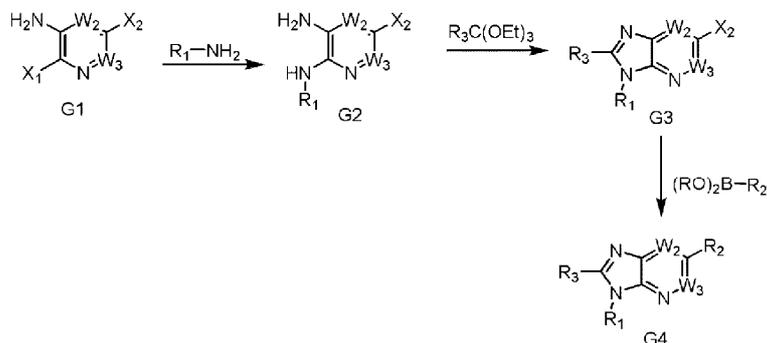
Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенильные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме F ниже.



Соединение F1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляют собой независимо CH или N) превращают в соединение F2 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с метил 2-гидроксиацетатом в присутствии подходящего основания (такого как NaH и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как THF и другой подобный растворитель). Соединение F2 превращают в соединение F3 путем проведения реакции циклизации при обработке соответствующим основанием (таким как NaOMe и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как THF и другой подобный растворитель). Соединение F3 превращают в соединение F4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение F3 превращают в соединение F4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как Pd₂(dba)₃ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение F4 превращают в соединение F5 путем последовательного проведения реакций гидролиза/декарбоксилирования в присутствии подходящего основания (такого как водный раствор NaOH и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMSO и другой подобный растворитель). Соединение F5 превращают в соединение F6 путем обработки с помощью активированного трифлата (такого как Tf₂O или Tf₂NPh и другой подобный трифлат) в присутствии подходящего основания (такого как Et₃N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как дихлорметан и другой подобный растворитель). Соединение F6 превращают в соединение F7 путем проведения реакции сочетания Сузуки с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминоксодержащим циклоалкил/циклоалкенил пинаколовым эфиром бороновой кислоты в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение F6 превращают в соединение F7 путем проведения реакции сочетания Негиши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным галогенидом аминоксодержащего циклоалкилцинка в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В случаях, когда в кольце, содержащем аминоксодержащую группу с основными свойствами, существует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H₂ в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель) и в присутствии катализатора (такого как 10% Pd/C и другой подобный катализатор). Любые защитные группы на R₁ и R₂ удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Схема G.

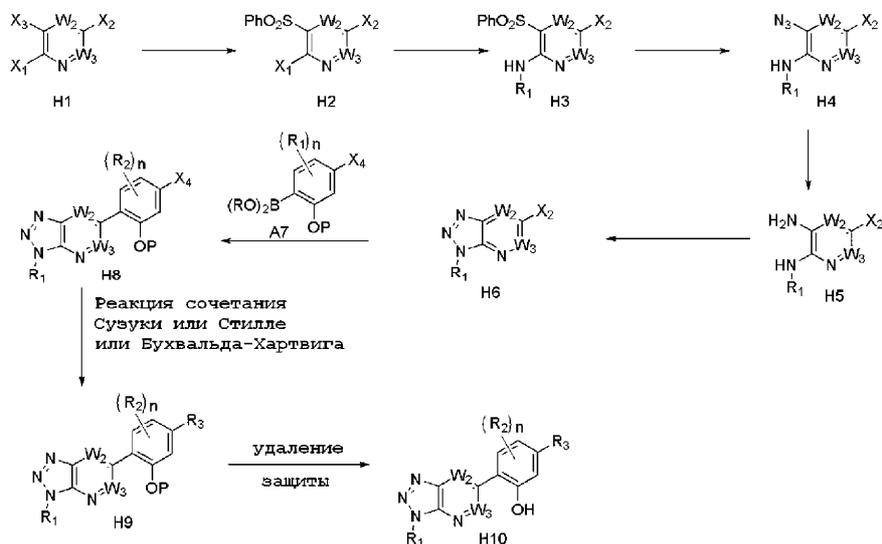
Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкильные или гетероциклические кольцевые системы, и R_2 представляет собой фенольные, гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме F ниже.



Соединение G1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляют собой независимо CH или N) превращают в соединение G2 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным амином в присутствии подходящего основания (такого как Et_3N и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как деканол и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение G1 превращают в соединение G2 путем проведения реакции кросс-сочетания с первичным амином в присутствии подходящего катализатора (такого как RuPhos Pd G2 и другой подобный катализатор) и основания (такого как трет-бутоксид натрия и другое подобное основание) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение G2 превращают в соединение G3 (где R_3 представляет собой H, Me, Et и другой подобный заместитель) путем проведения реакции циклизации с использованием соответствующего реагента (такого как триэтилортоформиат и другой подобный реагент) в присутствии соответствующего катализатора (такого как HCl и другой подобный катализатор). Соединение G3 превращают в соединение G4 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение G3 превращают в соединение G4 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как Pd₂(dba)₃ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Любые защитные группы на R_1 и R_2 удаляют при обработке соответствующим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и другой подобный реагент) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Схема H.

Соединения формулы (I), где R_1 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, R_2 представляют собой водород, фтор, хлор, гидрокси, метокси, арил или гетероарил, и R_3 представляет собой моноциклические или бициклические гетероциклические или гетероарильные кольцевые системы, могут быть получены, как показано на схеме H ниже.



Соединение Н1 (где X_1 , X_2 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W_2 и W_3 , представляют собой независимо СН или N) превращают в соединение Н2 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с бензолсульфинатом натрия в подходящем растворителе (таком как THF, DMSO и другой подобный растворитель). Соединения Н2 превращают в соединение Н3 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным амином в присутствии подходящего основания (такого как K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединения Н2 превращают в соединения Н3 путем проведения реакции кросс-сочетания с первичным амином в присутствии подходящего катализатора (такого как RuPhos Pd G2 и другой подобный катализатор) и основания (такого как трет-бутоксид натрия и другое подобное основание) в соответствующем растворителе, таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединения Н3 превращают в соединения Н4 путем обработки с помощью азиды натрия в соответствующем растворителе (таком как DMSO и другой подобный растворитель). Соединения Н4 превращают в соединения Н5 путем проведения реакции восстановления при обработке с помощью соответствующего реагента (такого как металлический цинк и другой подобный реагент) в присутствии соответствующей кислоты (такой как уксусная кислота и другая подобная кислота) в соответствующем растворителе (таком как CH_2Cl_2 и другой подобный растворитель). Соединения Н5 превращают в соединения Н6 путем последовательного проведения реакций диазотирования/циклизации при обработке с помощью соответствующего реагента (такого как нитрит натрия и другой подобный реагент) в соответствующем растворителе (таком как уксусная кислота и другой подобный растворитель). Соединения Н6 превращают в соединения Н8 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) Н7 (где X_4 представляет собой бром, хлор и другой подобный заместитель; R_2 представляют собой водород, фтор, хлор, гидроксид, метокси, арил или гетероарил; и Р представляет собой защитную группу, такую как MOM и другая подобная защитная группа) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединения Н8 превращают в соединения Н9 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединения Н8 превращают в соединения Н9 путем проведения реакции сочетания Стилла с арил- или гетероарилстаннаном в присутствии катализатора (такого как $Pd_2(dba)_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как X-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как CsF и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединения Н8 превращают в соединения Н9 путем обработки с помощью пинаколатодибора и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель), затем добавления арил- или гетероарилгалогенида в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединения Н8 превращают в соединения Н9 путем проведения реакции сочетания Бухвальда-Хартвига с гетероарилом или амином в присутствии катализатора (такого как $Pd_2(dba)_3$ и другой подобный катализатор), лиганда (такого как tBuX-Phos и другой подобный лиганд) и основания (такого как K_3PO_4 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединения Н9 превращают в соединения Н10 при обработке в условиях, подходящих для удаления защитных групп (таких как HCl в диоксане для MOM защитной группы) в подходящем растворителе (таком как диоксан и другой подобный растворитель).

Конкретные примеры синтезов.

С целью более подробного описания и облегчения понимания настоящего изобретения, далее приводятся неограничивающие примеры для более полной иллюстрации объема описанных в изобретении соединений, и эти примеры не следует толковать в качестве конкретных ограничений объема изобретения. Считается, что варианты описанных в изобретении соединений, которые являются известными на данный момент или которые могут быть синтезированы позже, и которые являются очевидными для специалистов в данной области, входят в объем соединений, описанных в изобретении и заявленных далее в формуле изобретения. Эти примеры иллюстрируют получение конкретных соединений. Для специалистов в данной области является очевидным, что методы, описанные в этих примерах, представляют описанные специалистами в данной области методы, которые хорошо зарекомендовали себя при применении в органическом синтезе, и как таковые, представляют собой предпочтительные способы их применения на практике. Однако следует иметь в виду, что, в свете настоящего изобретения, для специалистов в данной области является очевидным, что в раскрытые конкретные способы могут быть внесены многие изменения, и при этом будет достигнут аналогичный или подобный результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, то, за исключением далее приведенных примеров синтезированных соединений, все используемые в описании и формуле изобретения числа, с помощью которых представлены количества ингредиентов, условия реакции, данные эксперимента и так далее, следует воспринимать как модифицируемые термином "приблизительно". Соответственно, все такие числа представляют собой приблизительные величины, которые могут изменяться в зависимости от требуемых свойств, которые стремятся достигнуть путем проведения реакции или в результате изменения экспериментальных условий. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости эксперимента, термин "приблизительно" в применении к полученным данным относится к диапазону представленных данных, который может изменяться в зависимости от среднего квадратического отклонение среднего значения. Кроме того, для предоставленных экспериментальных данных, полученные величины могут быть округлены в большую или меньшую сторону с целью единообразия предоставления данных без потери значимых цифр. По меньшей мере, но не с точки зрения попытки ограничения применения теории эквивалентов для определения объема формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать с учетом количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области.

Несмотря на то что числовые диапазоны и параметры, определяющие объем настоящего изобретения, представляют собой приблизительные величины, тем не менее, числовые значения, представленные в приведенных ниже примерах, указаны с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, являющиеся в обязательном порядке результатом стандартного отклонения, обнаруженного при проведении соответствующих испытательных измерениях.

Примеры соединений

Если не указано иное, то на протяжении всех разделов описания настоящего изобретения и формулы изобретения следующие условные сокращенные обозначения имеют следующие значения.

Условные сокращенные обозначения	Значение
Δ	нагревание (в химии) или делеция (в биологии)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Ar	аргон
ACN или CH ₃ CN или MeCN	ацетонитрил
атм	атмосфера (атмосфер)
BBr ₃	трибромид бора
BnOH	бензиловый спирт
Boc	третбутоксикарбонил
Boc ₂ O	дитретбутилдикарбонат
B ₂ pin ₂	бис(пинаколато)дибор

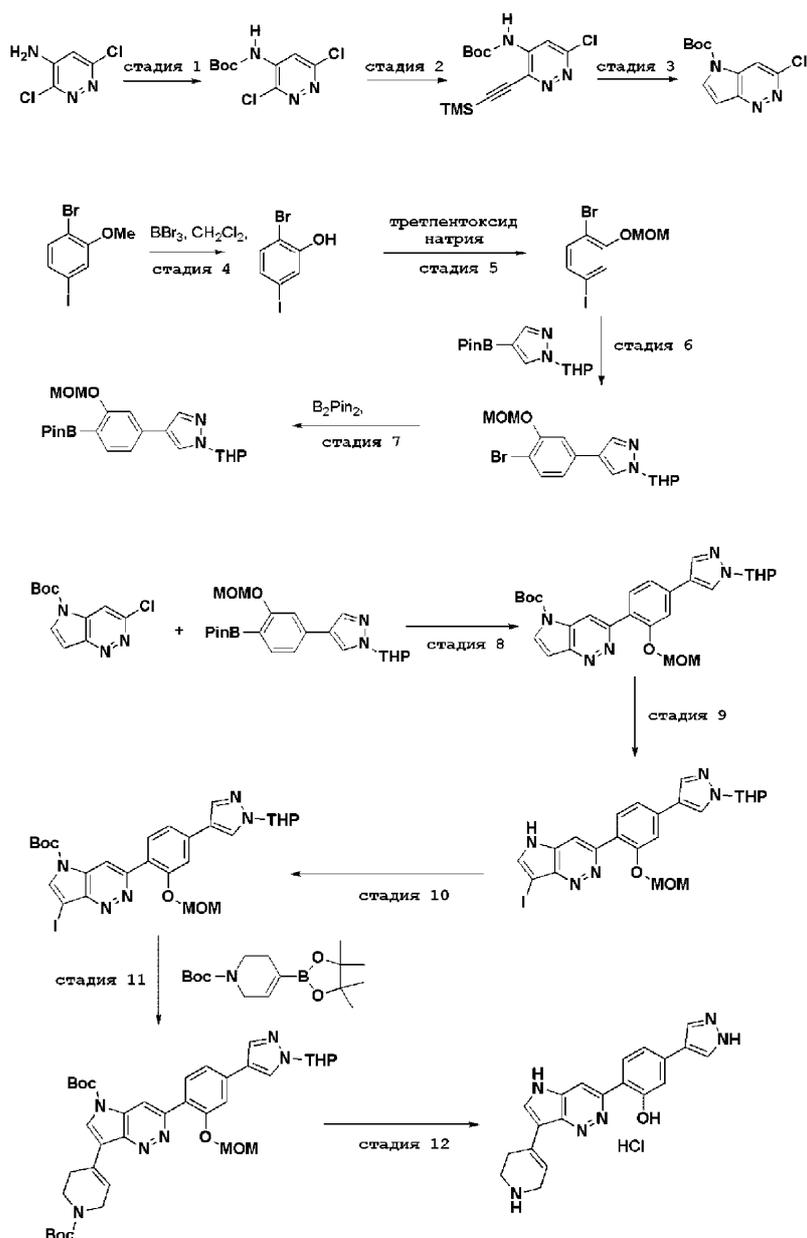
BuOH	н-бутанол
(t-Bu) ₃ P HBF ₄	третретбутилфосфония тетрафторборат
°C	градусы Цельсия
Celite [®] или Celite	диатомовая земля (целит)
(COCl) ₂	оксалилхлорид
CsCl	хлорид цезия
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
CsF	фторид цезия
CuI	йодид меди(I)
д/ч/час/часов /мин/с	день(д)/час(ч, час или часов)/минута(мин)/ секунда(с)
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DIEA или DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtI	йодэтан
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
H ₂	водород
HCl	хлористоводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOtBu	третбутоксид калия
KOH	гидроксид калия
KSCN	тиоцианат калия
LAH	алюмогидрид лития

LC/MS, LCMS или LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламин лития
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MgSO ₄	сульфат магния
MOM	метоксиметил
MOMCl	хлорметилметилловый эфир
MS	масс-спектроскопия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OAc	ацетат аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония или водный раствор аммиака
NH ₂ OH·HCl	гидрохлорид гидроксилamina
NaBH ₄	боргидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
N ₂	азот
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NOESY	спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
Pd	палладий
Pd/C	палладий на угле
Pd ₂ (dba) ₃ или Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

Pd(dppf)Cl ₂ или Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄ или Pd(Ph ₃ P) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ или PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
PhMe	толуол
Psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
Pt ₂ O	оксид платины(IV)
PyBOP	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат
PyBroP [®]	бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат
RT	время удерживания
RuPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопророкси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II)
SOCl ₂	тионилхлорид
SO ₂ Cl ₂	сульфурилхлорид
TEA, Et ₃ N or NEt ₃	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
Tf ₂ NPh	N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) или 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-[(трифторметил)сульфонил]-метансульфонамид или N, N-бис(трифторметил-сульфонил)анилин или N-фенилтрифторметансульфонимид
Tf ₂ O	трифторметансульфовый ангидрид
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиранил
TIPS	триизопропилсилан
TIPSCl	триизопропилсилилхлорид
TIPSOTf	триизопропилсилила трифторметансульфонат или трифторметансульфоновой кислоты триизопропил-силиловый эфир или триизопропилсилилтрифлат
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилан
TMSCl	триметилхлорсилан или триметилсилилхлорид
t-Bu	третбутил
UPLC	сверхпроизводительная жидкостная хроматография

Пример 1.

Получение соединения 11.



Стадия 1. К суспензии 3,6-дихлорпиридазин-4-амина (1,48 г, 9,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляли одной порцией ди-трет-бутилдикарбонат (2,2 г, 10 ммоль), затем добавляли несколько кристаллов DMAP. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Наблюдалось почти полное превращение, сопровождаемое образованием ди-Вос материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-20% EtOAc) с получением трет-бутил N-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)карбамата (1,71 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. К смеси трет-бутил N-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)карбамата (1,71 г, 6,47 ммоль), CuI (75 мг, 0,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 мг, 0,20 ммоль) в CH_3CN (25 мл) в атмосфере аргона добавляли Et_3N (4,50 мл, 32,3 ммоль), затем этинил(триметил)силан (1,10 мл, 7,78 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере аргона в течение 1 ч, после чего методом UPLC не обнаруживалось присутствие исходного материала. Растворитель концентрировали, и остаток обрабатывали с помощью EtOAc. Твердое вещество фильтровали, тщательно промывали с помощью EtOAc и отбрасывали. Маточный раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-20% EtOAc), с получением трет-бутил N-[6-хлор-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридазин-4-ил]карбамата (1,12 г, 53%) в виде масла, которое отверждалось при стоянии.

Стадия 3. К раствору трет-бутил N-[6-хлор-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридазин-4-ил]карбамата (1,1 г, 3,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли порошок K_2CO_3 (1,00 г, 7,24 ммоль). Смесь нагревали при $60^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc.

После сушки органической фазы над Na_2SO_4 и концентрирования растворителя, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc /гексаны (0-50% EtOAc), с получением трет-бутил 3-хлорпирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (0,600 г, 70%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 254,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 1-Бром-4-йод-2-метоксибензол (50 г, 160 ммоль) суспендировали в дихлорметане (75 мл) при -10°C . Добавляли через стеклянную трубку 1 N VBr_3 в CH_2Cl_2 (250 мл, 250 ммоль) в течение 30 мин, при этом внутренняя температура оставалась ниже 0°C на протяжении всей операции добавления. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и затем при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли порциями 10% водный раствор Na_2CO_3 (250 мл). Смесь затем распределяли между H_2O и дихлорметаном. Слой дихлорметана сушили над MgSO_4 и затем фильтровали. 2-Бром-5-йодфенол (46 г, 96%) получали из фильтрата в виде розовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 9,24 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5 Гц, 2 Гц, 1H).

Стадия 5. 2-Бром-5-йодфенол (54,9 г, 184 ммоль) растворяли в DMF (240 мл) при 0°C . Затем добавляли по каплям 2,5 M третпентоксид натрия в THF (90 мл, 230 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин после завершения операции добавления. Добавляли по каплям хлорметилметилловый эфир (18 мл, 225 ммоль) в течение 30 мин. Смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (1500 мл) и экстрагировали в EtOAc (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (300 мл), и затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт пропускали через слой силикагеля с использованием CH_2Cl_2 в гексанах (0-10%) с получением 1-бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензола (61 г, 97%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,56 (д, J=2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).

Стадия 6. 1-Бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензол (49 г, 143 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (48,4 г, 174 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -дихлорметан (3,1 г, 3,6 ммоль), диоксан (500 мл) и водный раствор 1N K_2CO_3 (350 мл, 350 ммоль) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H_2O и EtOAc . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах, 20-50%), затем растирание с гексанами, давали 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (40,4 г, 77%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,22 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,5 Гц, 2 Гц, 1H), 5,44 (дд, J=9,5 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,1-2,23 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,7 (м, 2H).

Стадия 7. Ацетат калия (22 г, 224 ммоль) загружали в сухом виде при 180°C в течение 2 ч, и затем колбу заполняли аргоном. Добавляли 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (20 г, 54,5 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -дихлорметан (1,22 г, 1,47 ммоль), бис(пинаколато)дибор (20,8 г, 81,9 ммоль), и осушенный толуол (200 мл). Эту смесь нагревали при 110°C в течение 2 дней. Смесь фильтровали через целит, элюируя эфиром. Фильтрат концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в эфире и снова фильтровали через целит для удаления твердых примесей. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах, 20-50%) давала неочищенный продукт (12 г), который практически не содержал протодоборированного побочного продукта. Неочищенный продукт растворяли в эфире (100 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 ($2 \times 1,5$ L) и соевым раствором, затем сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением чистого продукта (7,05 г, 32%) в виде стеклообразного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 MHz, ацетон- d_6): δ 8,24 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (д, J=8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (дд, J=10 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,15-2,2 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,68 (м, 2H), 1,35 (с, 12H).

Стадия 8. Смесь трет-бутил 3-хлорпирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (150 мг, 0,59 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (0,300 г, 0,724 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (25 мг, 0,033 ммоль) и K_2CO_3 (250 мг, 1,81 ммоль) в колбе вакуумировали и заполняли аргоном. Добавляли в смесь 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл) и нагревали при 90°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, и продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 раза). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc /гексаны (70-100% EtOAc), с получением трет-бутил 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (0,15 г, 0,297 ммоль, 100 мас.%, 50,2%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 506,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,67 (с, 1H), 8,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,1 Гц,

1Н), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,48 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 7,08 (дд, J=3,8, 0,9 Гц, 1Н), 5,49 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1Н), 5,40 (с, 2Н), 3,98-4,06 (м, 1Н), 3,70-3,79 (м, 1Н), 3,45 (с, 3Н), 2,17-2,26 (м, 1Н), 2,03-2,09 (м, 2Н), 1,81 (с, 1Н), 1,74 (с, 9Н), 1,57-1,68 (м, 2Н).

Стадия 9. Смесь трет-бутил 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (140 мг, 0,28 ммоль) в дифениловом эфире (1,6 мл) нагревали при 200°C в течение 15 мин и контролировали протекание реакции методом UPLC. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и происходило образование осадка. Смесь затем разбавляли пентаном. Твердое вещество фильтровали и промывали дополнительным количеством пентана. После сушки, 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин (110 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл) и добавляли N-йодсукцинимид (68 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, и из раствора осаждали продукт. Реакционную смесь разбавляли водой, и твердое вещество фильтровали и промывали водой и сушили. 7-Йод-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин (140 мг, 97%) получали в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS m/z 532,4 [M+H]⁺.

Стадия 10. 7-Йод-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин (140 мг, 0,26 ммоль) суспендировали в CH₂Cl₂ (2 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (80 мг, 0,37 ммоль), затем несколько кристаллов DMAP. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали протекание реакции методом UPLC до тех пор, пока не обнаруживали полное расхождение исходного материала (20 мин). Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил 7-йод-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (122 мг, 71%) в виде бледно-желтой пены.

MS m/z 632,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8,66 (с, 1Н), 8,31 (д, J=0,6 Гц, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,03 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 5,49 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1Н), 5,41 (с, 2Н), 3,98-4,06 (м, 1Н), 3,69-3,80 (м, 1Н), 3,45 (с, 3Н), 2,14-2,28 (м, 1Н), 2,02-2,08 (м, 2Н), 1,77-1,84 (м, 1Н), 1,75 (с, 9Н), 1,60-1,69 (м, 2Н).

Стадия 11. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее трет-бутил 7-йод-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилат (122 мг, 0,19 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (75 мг, 0,24 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,022 ммоль) и K₂CO₃ (80 мг, 0,58 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с диафрагмой, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (3 X). Добавляли 1,4-диоксан (1,2 мл) воду (0,3 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), и затем экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (60-100% EtOAc), с получением трет-бутил 7-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (38 мг, 29%) и трет-бутил 4-[3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-7-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (25 мг, 22%).

Стадия 12. К трет-бутил 7-(1-трет-бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилату (38 мг, 0,055 ммоль) добавляли 4N HCl в диоксане (1 мл, 4,0 ммоль), затем MeOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 8 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток растирали в Et₂O. Полученное твердое вещество фильтровали, тщательно промывали избытком Et₂O и сушили в токе азота с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-1-ий-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорида (15 мг, 71%) в виде ярко-желтого твердого вещества.

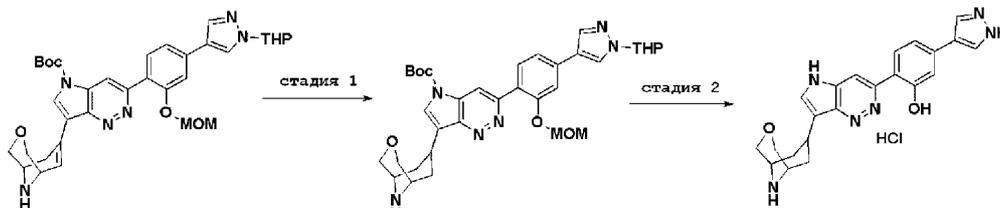
MS m/z 359,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,26 (уш.с, 1Н), 9,49 (с, 2Н), 8,60 (с, 1Н), 8,50 (уш.с, 1Н), 8,20 (с, 2Н), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,41 (тд, J=4,3, 1,9 Гц, 2Н), 6,97-7,16 (м, 1Н), 3,81-4,00 (м, 2Н), 3,35-3,55 (м, 2Н), 2,77-2,97 (м, 2Н); 1Н не обнаруживался (NH или OH).

Используя методику, описанную для примера 1 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
20	MS m/z 415,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,73-3,79 (м, J=6,6 Гц, 1H), 3,57-3,63 (м, J=5,0 Гц, 1H), 1,71 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).
27	MS m/z 385,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,60 (с, 1H), 8,42-8,49 (м, J=2,5 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=6,3, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=7,3, 4,1 Гц, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 2,87 (д, J=18,0 Гц, 1H), 2,42-2,52 (м, 1H), 2,37-2,42 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 1H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).
28	MS m/z 401,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,62 (с, 1H), 8,50 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,06 (дд, J=12,6, 1,9 Гц, 1H), 3,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,93 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,39 (дд, J=18,6, 8,2 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=18,3, 1,6 Гц, 1H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).

Пример 2.

Получение соединения 30.



Стадия 1. Раствор трет-бутил 7-[5-трет-бутоксикарбонил-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-7-ил]-3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-9-карбоксилата (полученного в соответствии с методом, описанным в примере 1, стадия 11) (100 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (2 мл) и EtOAc (0,2 мл) гидрировали над катализатором 10% Pd/C (20 мг, 0,02 ммоль, 10 мас.%) в 10% Pd(OH)₂/C (20 мг, 0,014 ммоль, 10 мас.%) в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Рагт при давлении 0,345 МПа H₂ в течение 72 ч. Катализаторы фильтровали и промывали с помощью MeOH. Маточный раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH), с получением трет-бутил 7-[5-трет-бутоксикарбонил-3-[2-(метокси-метокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-7-ил]-3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-9-карбоксилата (46 мг, 46%) в виде бледно-желтой пены. MS m/z 631,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. К трет-бутил 7-[5-трет-бутоксикарбонил-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-7-ил]-3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-9-карбоксилату (46 мг, 0,063 ммоль) добавляли 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), затем MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Летучие компоненты затем удаляли при пониженном давлении, остаток затем растирали с Et₂O, и твердое вещество фильтровали и сушили в токе азота с получением 2-[7-(3-окса-9-азониябицикло[3,3,1]нон-7-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида (16 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. Стереохимию определяли на основе данных, полученных методом NOESY.

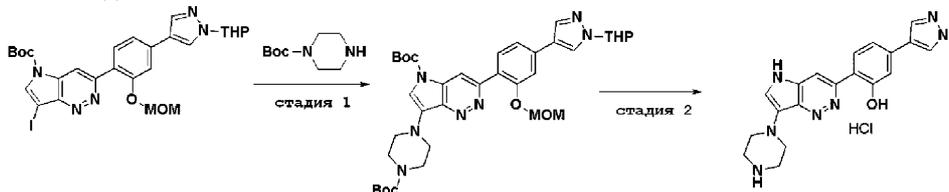
MS m/z 403,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,26 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=12,6, 1,9 Гц, 2H), 3,90 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,85 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 2H), 3,66-3,78 (м, 1H), 2,82 (дд, J=14,5, 9,4, 6,0 Гц, 2H), 2,51 (дд, J=14,5, 11,4, 3,2 Гц, 2H); 4H не обнаруживались (3 NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 2 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
12	MS m/z 361,3 [M+H] ⁺
29	MS m/z 387,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,49 (с, 2H), 8,20 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,20-4,27 (м, 2H), 3,74-3,84 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 2H), 2,33-2,41 (м, J=2,5 Гц, 3H), 2,25-2,32 (м, 3H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).
31	MS m/z 417,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (D ₂ O) δ: 8,15 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81-6,92 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 1H), 2,01 (дд, J=14,2, 2,8 Гц, 2H), 1,70 (т, J=14,2 2H), 1,54 (с, 6H), 1,40 (с, 6H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).

Пример 3.

Получение соединения 43.



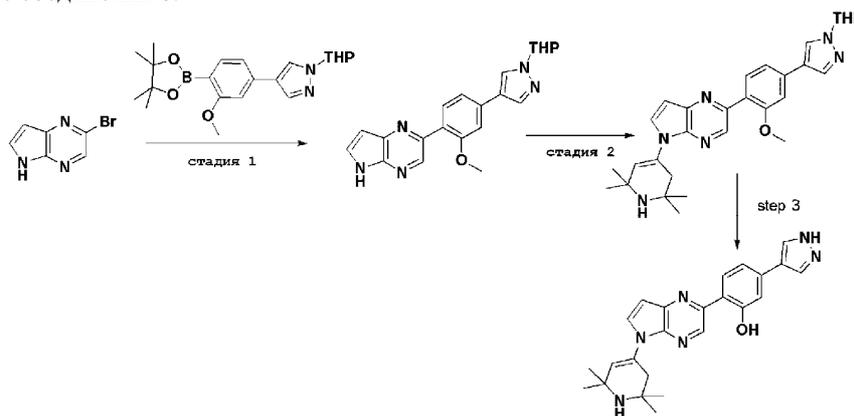
Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее трет-бутил 7-йод-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилат (43 мг, 0,07 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (15 мг, 0,08 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6,3 мг, 0,007 ммоль), S-Phos (5,7 мг, 0,014 ммоль) и Cs₂CO₃ (45 мг, 0,14 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли DME (3 мл), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (40-80% EtOAc), с получением трет-бутил 7-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (18 мг, 38%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 690,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору трет-бутил 7-(4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин-1-ил)-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-4-ил)фенил]пирроло[3,2-с]пиридазин-5-карбоксилата (18 мг, 0,026 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) плюс 1 капля MeOH добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (0,03 мл, 0,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH) с получением 2-(7-пиперазин-1-ил-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола (5 мг, 53%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 362,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,45 (с, 1H), 8,15 (уш.с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,69-3,76 (м, 4H), 3,50-3,56 (м, 4H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).

Пример 4.

Получение соединения 8.



Стадия 1. Смесь 2-бром-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (50 мг, 0,25 ммоль), 4-[3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-пиазола (107 мг, 0,28 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладия(II) (19 мг, 0,025 ммоль) продували аргоном. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и водный раствор 2 М K_2CO_3 (0,35 мл, 0,7 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (50-100% EtOAc), с получением 2-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиазол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (76 мг, 80%) в виде желтой пены.

MS m/z 376,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 8,67 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,63-6,69 (м, 1H), 5,41-5,46 (м, 1H), 3,94-4,00 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 2H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,52-1,60 (м, 2H).

Стадия 2. Смесь 2-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиазол-4-ил)фенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (76 мг, 0,20 ммоль), (2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил) трифтор-метансульфоната (120 мг, 0,42 ммоль), водного раствора 1 М K_3PO_4 (0,1 мл, 0,1 ммоль), XPhos (18 мг, 0,04 ммоль), трис(дибензилиденэтон)дипалладия(0) (19 мг, 0,02 ммоль) и 1,4-диоксана (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/EtOAc (0-10% MeOH) с получением 5-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиазол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-Дигидропиридин-4-ил)пирроло[3,2-б]пиазина (40 мг, 39%) в виде оранжевой пены.

MS m/z 513,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,73 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,06 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,37 (дд, $J=9,1, 3,3$ Гц, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,63-3,73 (м, 1H), 2,56 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 2,00-2,16 (м, 3H), 1,54-1,71 (м, 3H), 1,29 (с, 6H), 1,26 (с, 6H).

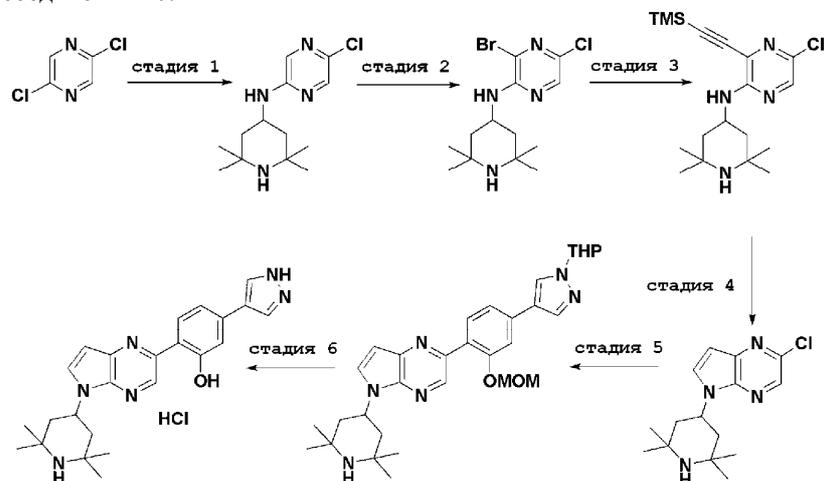
Стадия 3. Раствор 2-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиазол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)пирроло[2,3-б]пиазина (40 мг, 0,08 ммоль) и NaSEt (85 мг, 0,8 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали до 180°C с использованием микроволнового излучения в течение 30 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (10 мл). Осадок фильтровали методом вакуумной фильтрации. Фильтрат концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного 5-(1-тетрагидропиран-2-илпиазол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил]фенола (0,039 г, 0,08 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся осадок собирали методом вакуумной фильтрации и споласкивали с помощью CH_2Cl_2 (10 мл) с получением 5-(1Н-пиазол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил]фенола гидрохлорида (7 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 415,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 9,15-9,25 (м, 2H), 8,16-8,20 (м, 1H), 8,13-8,16 (м, 2H), 8,08-8,12 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 6,92-6,97 (м, 1H), 6,40-6,46 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,56 (с, 6H).

Пример 5.

Получение соединения 10.



Стадия 1. К смеси 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ина (4,2 г, 27 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2,5-дихлорпиазин (4,0 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и осадок собирали методом ваку-

умной фильтрации с получением 5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества (3,1 г, 43%).

MS m/z 269,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 8,02 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=7,7, 3,7 Гц, 1H), 1,77 (дд, J=12,4, 3,7 Гц, 2H), 1,16 (с, 6H), 1,03 (с, 6H), 0,95-0,99 (м, 2H).

Стадия 2. К суспензии 5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразин-2-амин (0,7 г, 3 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (0,5 г, 3 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, образовывался желтый осадок. Осадок собирали методом вакуумной фильтрации с получением 3-бром-5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразин-2-амин (0,7 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 347,2, 349,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 8,19 (с, 1H), 6,91-6,95 (м, 1H), 4,31-4,36 (м, 1H), 1,90-1,96 (м, 2H), 1,72-1,76 (м, 2H), 1,39-1,45 (м, 12H).

Стадия 3. Смесь 3-бром-5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразин-2-амин (1,4 г, 4,0 ммоль), CuI (0,05 г, 0,3 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (0,17 г, 0,24 ммоль) продували аргоном. Добавляли последовательно THF (20 мл), Et₃N (2,2 мл, 16 ммоль) и этинил(триметил)силан (0,8 мл, 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH), с получением 5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-3-(2-три-метилсилилэтинил)пиразин-2-амин (1,42 г, 97%) в виде темно-желтого твердого вещества.

MS m/z 365,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 8,19 (с, 1H), 4,32-4,37 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 2H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,40 (с, 6H), 0,26 (с, 9H).

Стадия 4. К раствору 5-хлор-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-3-(2-триметилсилилэтинил)-пиразин-2-амин (1,42 г, 3,89 ммоль) в THF (20 мл) добавляли раствор 1 М ТВАФ в THF (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH) с получением 2-хлор-5-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-б]пиразина (450 мг, 56%) в виде темно-красного масла.

MS m/z 293,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 8,36 (с, 1H), 8,16-8,19 (м, 1H), 6,64-6,68 (м, 1H), 5,07-5,12 (м, 1H), 1,72-1,81 (м, 4H), 1,26 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).

Стадия 5. Смесь 2-хлор-5-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-б]пиразина (50 мг, 0,1708 ммоль), 4-[3-(метокси-метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (85 мг, 0,2052 ммоль), PdCl₂(dppf) (13 мг, 0,01741 ммоль) продували аргоном. Добавляли водный раствор 2 N K₂CO₃ (0,5 мл, 1 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл), и реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью CH₂Cl₂, и затем фильтровали через колонку для разделения фаз, и затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH) с получением 2-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-б]пиразина (55 мг, 59%) в виде темно-коричневого масла, загрязненного ~20% 2-хлор-5-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-б]пиразина. MS m/z 545,5 [M+H]⁺.

Стадия 6. К раствору 2-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-б]пиразина (55 мг, 0,10 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Желтое твердое вещество, которое осаждалось, собирали методом вакуумной фильтрации, споласкивали с помощью CH₂Cl₂ и сушили с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил)фенола гидрохлорида (18 мг, 23%).

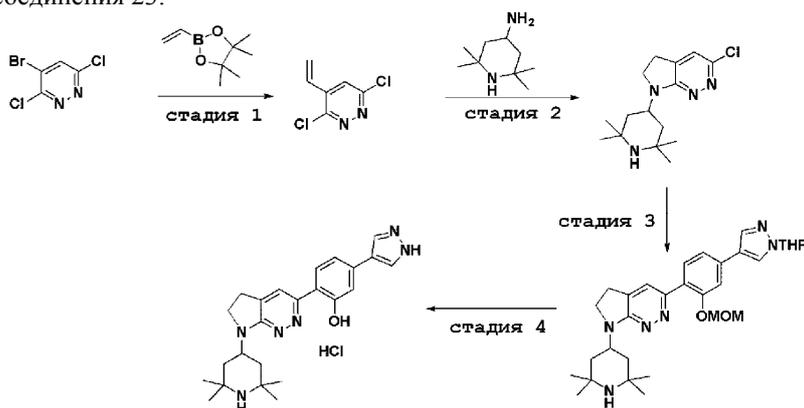
MS m/z 417,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 9,10 (с, 1H), 8,06-8,19 (м, 4H), 7,20-7,27 (м, 2H), 6,81-6,85 (м, 1H), 5,20-5,24 (м, 1H), 2,33-2,45 (м, 2H), 2,12-2,17 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,50 (с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 5 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
16	MS m/z 437,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ : 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J=1,3 Гц, 2H), 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=11,3, 6,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=11,3, 6,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,34-5,46 (м, 1H), 2,49 (т, J=13,9 Гц, 2H), 2,29 (дд, J=13,9, 3,8 Гц, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,58 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (2 NH).

Пример 6.

Получение соединения 23.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 4-бром-3,6-дихлорпиридазин (0,227 г, 1,0 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (75,0 мг, 0,1 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,171 мл, 1,0 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (6 мл) и 2N водный раствор K_2CO_3 (1,5 мл, 3,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc) с получением 3,6-дихлор-4-винил-пиридазина (0,145 г, 82%).

Стадия 2. Смесь 3,6-дихлор-4-винилпиридазина (0,34 г, 1,94 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (0,72 мл, 4,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и полученный раствор нагревали до $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc), с получением 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (0,29 г, 62%). MS m/z 295,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (0,15 г, 0,5 ммоль), 4-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (0,32 мг, 0,76 ммоль, полученный в примере 1, стадия 7), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0,05 ммоль) и Na_2CO_3 (160 мг, 1,5 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали до $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-20% MeOH), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (0,145 мг, 52%) в виде оранжевого твердого вещества. MS m/z 547,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 3-(2-(Метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (20 мг, 0,037 ммоль) растворяли в 1 мл метанола, затем добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем растирали со смесью 20% MeOH/эфир. Осадок фильтровали и сушили с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло-[2,3-с]пиридазин-3-ил)фенола гидрохлорида (10 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.

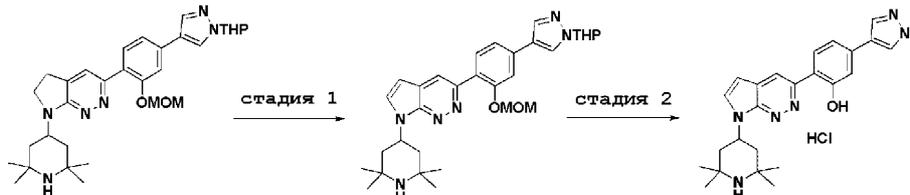
MS m/z 419,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,17 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,49-4,58 (м, 1H), 3,94 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,42 (дд, $J=8,5$, 7,3 Гц, 2H), 2,12 (дд, $J=13,9$, 3,5 Гц, 2H), 2,00 (т, $J=13,9$ Гц, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,55 (с, 6H); 3H не обнаруживались (1 OH и 2 NH).

Используя методику, описанную для примера 6 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
32	MS m/z 439,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,55-7,64 (м, 1H), 4,55-4,67 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 2H), 3,44 (уш.с, 2H), 2,12-2,19 (м, 2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,57 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (2 NH).
36	MS m/z 409,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,17 (с, 2H), 7,89 (д, J=1,9
	Гц, 1H), 7,66-7,74 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 4,48-4,58 (м, 1H), 4,21-4,26 (м, 2H), 3,99 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,39-3,43 (м, 2H), 2,22-2,31 (м, 6H), 2,08-2,16 (м, 2H); 2 H не обнаруживались (2 NH).

Пример 7.

Получение соединения 26.



Стадия 1. Смесь 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазина (0,28 г, 0,49 ммоль, полученного в примере 6, стадия 3) и диоксида марганца (0,28 г, 3,21 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 125°C в герметизированной пробирке в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через небольшой слой целита и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазина (0,2 г, 71%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS m/z 545,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазина (0,2 г, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, растирали со смесью 20% MeOH/эфир, и осадок фильтровали и сушили с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)фенола гидрохлорида (120 мг, 78%) в виде оранжевого твердого вещества.

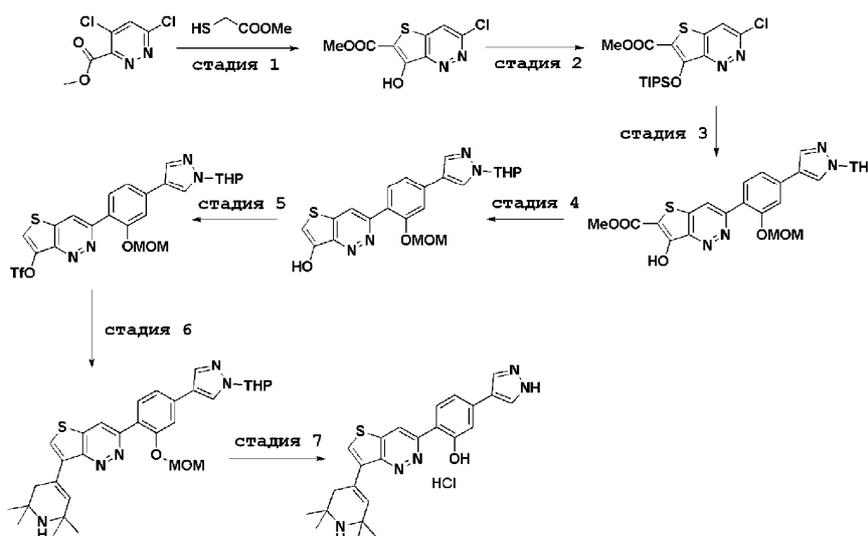
MS m/z 417,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,84 (с, 1H), 8,68 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,39 (уш.с, 2H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,14 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,42-5,58 (м, 1H), 2,53 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,42 (дд, J=13,6, 3,2 Гц, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3H не обнаруживались (1 OH и 2 NH).

Используя методику, описанную для примера 7 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
176	MS m/z 418,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,64 (с, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,02-8,06 (м, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,70-7,76 (м, 2H), 6,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,47-5,60 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 2H), 2,37 (уш.д, J=13,7 Гц, 2H), 1,74 (с, 6H), 1,60 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 8.

Получение соединения 17.



Стадия 1. К раствору метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата (2,05 г, 9,9 ммоль) в CH₃CN (26 мл) добавляли по каплям раствор метил 2-сульфилацетата (0,90 мл, 10,0 ммоль) в CH₃CN (8,5 мл) при 0°C. После завершения операции добавления, добавляли по каплям Et₃N (1,40 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Через 15 мин, добавляли дополнительную порцию Et₃N (1,40 мл, 10,0 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали. Смесь подкисляли с помощью 4N HCl до pH ≈ 3, и ярко-желтый раствор становился бесцветным и образовывался белый осадок. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой с получением метил 3-хлор-7-гидрокситиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (2,26 г, 93,1% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z 245,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору метил 3-хлор-7-гидрокситиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (2,26 г, 9,24 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли имидазол (1,0 г, 15 ммоль) и TIPSCl (2,25 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем нагревали до 50°C в течение 24 ч. После завершения нагревания, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли водой, и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/CH₂Cl₂ (0-5% EtOAc), с получением метил 3-хлор-7-триизопропилсилилокси-тиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (2,04 г, 55,1% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества.

Стадия 3. Смесь метил 3-хлор-7-триизопропилсилилокси-тиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (800 мг, 1,9 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (полученного в примере 1, стадия 7, 1,00 г, 2,4 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (85 мг, 0,10 ммоль) и K₂CO₃ (830 мг, 6,0 ммоль) в колбе вакуумировали и заполняли N₂ (эту операцию повторяли 3 раза), добавляли 1,4-диоксан (7 мл) и воду (1,8 мл), и смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и подкисляли с помощью 4N HCl. Продукт экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 X). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный метил 7-гидрокси-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил]фенил]-тиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилат непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4. Полученный выше неочищенный метил 7-гидрокси-3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил]фенил]-тиено[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилат смешивали с 5 N NaOH (3 мл, 15 ммоль) и MeOH (15 мл) и нагревали при 95°C до тех пор, пока полностью не завершился гидролиз (6 ч). После завершения гидролиза, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно подкисляли с помощью 4N HCl до pH 3-4. Промежуточную карбоновую кислоту экстрагировали с помощью CH₂Cl₂/MeOH. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в DMSO (10 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 60 мин, после чего обнаруживалось завершение реакции декарбоксилирования промежуточной α-кетокислоты. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой, и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-5% MeOH), с получением 3-[2-(метокси-метокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил]фенил]-тиено[3,2-с]пиридазин-7-ола (0,64 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 439,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетра-гидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]тиено[3,2-с]пиридазин-7-ола (204 мг, 0,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,09 мл, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем разбавляли водой, и продукты экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/EtOAc (0-5% MeOH) с получением 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-4-ил)фенил]тиено[3,2-с]пиридазин-7-ил]трифторметан-сульфоната (0,13 г, 48% выход) в виде белой пены. MS m/z 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]тиено[3,2-с]пиридазин-7-ил]трифторметансульфонат (127 мг, 0,22 ммоль), 2,2,6,6-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидропиридин (64 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (18 мг, 0,02 ммоль) и K_2CO_3 (100 мг, 0,72 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (1,2 мл) и воду (0,8 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH (с 2,5% NH_4OH)/ CH_2Cl_2 (0-10% $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазина (55,6 мг, 45% выход) в виде коричневатой пены. MS m/z 560,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. К 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазину (13,8 мг, 0,025 ммоль) добавляли 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем в течение ~ 2 ч при 50°C . Летучие компоненты затем удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с Et_2O , и твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорида (7 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества.

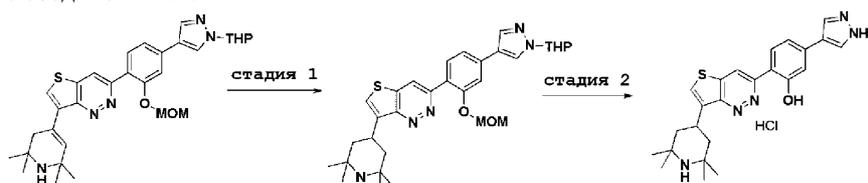
MS m/z 432,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,37 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,22 (с, 2Н), 7,93 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,42 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1Н), 7,36 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 3,56-3,77 (м, 2Н), 1,72 (с, 6Н), 1,65 (с, 6Н); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 8 выше, могут быть получены дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
15	MS m/z 376,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,41 (уш.с, 2Н), 9,38 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,26 (с, 2Н), 8,11 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,58-7,68 (м, 1Н), 7,40 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 7,37-7,39 (м, 1Н), 3,84-4,03 (м, 2Н), 3,41-3,51 (м, 2Н), 2,87-3,02 (м, 2Н); 1Н не обнаруживался (NH или OH).
18	MS m/z 402,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,47 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,36 (с, 2Н), 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,59 (дт, $J=6,3$, 1,6 Гц, 1Н), 7,48 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1Н), 7,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 4,57 (дд, $J=6,6$, 6,0 Гц, 1Н), 4,45 (дд, $J=6,6$, 5,0 Гц, 1Н), 3,38-3,46 (м, 1Н), 2,84-3,01 (м, 1Н), 2,40-2,53 (м, 2Н), 2,24-2,37 (м, 1Н), 2,06-2,19 (м, 1Н); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).
25	MS m/z 418,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,51 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,43 (с, 2Н), 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,49 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1Н), 7,44-7,47 (м, 1Н), 7,41 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 4,37 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 4,16 (д, $J=12,6$ Гц, 1Н), 4,12 (дд, $J=12,6$, 1,9 Гц, 1Н), 4,07 (дд, $J=12,6$, 1,9 Гц, 1Н), 3,98 (с, 2Н), 3,39-3,48 (м, 1Н), 3,18 (дд, $J=18,3$, 1,9 Гц, 1Н); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 9.

Получение соединения 24.



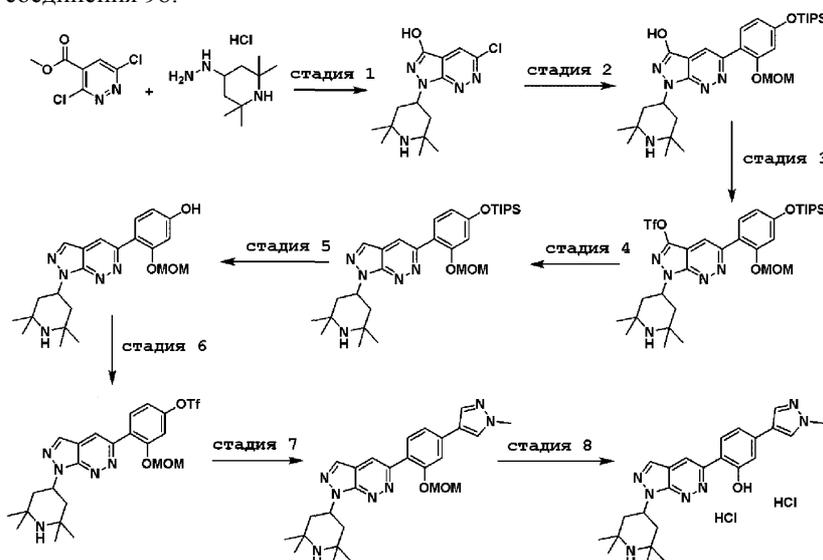
Стадия 1. Раствор 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидро-пиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-Дигидро-пиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазина (50 мг, 0,089 ммоль, из примера 8, стадия 6) в MeOH (3 мл) гидрировали в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Раг над Pt_2O (100 мг, 0,44 ммоль) в течение 72 ч при давлении 0,345 МПа H_2 . Катализатор затем фильтровали и промывали с помощью MeOH. Маточный раствор концентрировали, и остаток, неочищенный 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)тиено[3,2-с]пиридазин, непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Раствор неочищенного 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиено[3,2-с]пиридазина, полученного на стадии 1 выше, в MeOH (1 мл) обрабатывали с помощью 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем в течение ~2 ч при 50°C. Летучие компоненты затем удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с Et_2O , и твердое вещество фильтровали и промывали с помощью Et_2O . Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC, используя полярный растворитель (20-65% CH_3CN/H_2O). После концентрирования требуемых фракций и обработки остатка с помощью 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), получали 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил)фенола дигидрохлорид (2,4 мг, 6% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 434,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,32 (уш.с) 1H), 9,30 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,15 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27-7,36 (м, 2H), 3,91-4,00 (м, 1H), 2,18 (дд, $J=12,3, 2,5$ Гц, 2H), 1,89-2,07 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,50 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).

Пример 10.

Получение соединения 98.



Стадия 1. Метил 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилат (500 мг, 2,42 ммоль), дигидрохлорид (2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-гидразина (590 мг, 2,84 ммоль) и DIPEA (1,3 мл, 7,26 ммоль) смешивали в MeOH (2 мл) и нагревали до 70°C в течение ночи. Анализ методом UPLC показывал 2 пика с требуемой массой в приблизительном отношении 2:3. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30%), с получением 5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (230 мг, 31%) в виде темно-фиолетового твердого вещества и 5-хлор-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (200 мг, 13,4%) в виде коричневатого-оранжевого твердого вещества.

MS m/z 310,8 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,84 (с, 1H), 5,24 (тт, $J=12,3, 3,8$ Гц, 1H), 2,30 (дд, $J=14,2, 12,3$ Гц, 2H), 2,05 (дд, $J=14,2, 3,8$ Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,54 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Стадия 2. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 5-хлор-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ол (500 мг, 1,61 ммоль), три-

зопропил-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксисилан (775 мг, 1,78 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (121 мг, 0,16 ммоль) и K_2CO_3 (451 мг, 3,23 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH) с получением 5-[2-(метоксиметокси)-4-триизопропил-силилоксифенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (200 мг, 21%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 584,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. К суспензии 5-[2-(метоксиметокси)-4-триизопропил-силилоксифенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (200 мг, 0,34 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (247 мг, 0,69 ммоль) и Et_3N (0,15 мл, 1,03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH), с получением [5-[2-(метоксиметокси)-4-триизопропилсилилокси-фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ил]трифторметансульфоната (236 мг, 96%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS m/z 716,6 [M+H]⁺.

Стадия 4. К смеси [5-[2-(метоксиметокси)-4-триизопропил-силилокси-фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ил]трифторметансульфоната (236 мг, 0,33 ммоль), dppf (38 мг, 0,066 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (49 мг, 0,066 ммоль) и формиата аммония (104 мг, 1,65 ммоль) в осушенном THF (4 мл) добавляли Et_3N (0,23 мл, 1,65 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 60°C в течение 6 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-15% MeOH) с получением триизопропил-[3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]феноксисилана (170 мг, 91%) в виде серого твердого вещества.

MS m/z 568,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,74 (тт, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,06-2,33 (м, 4H), 1,56 (с, 6H), 1,39 (с, 6H), 1,35 (спт, J=7,6 Гц, 3H), 1,19 (д, J=7,6 Гц, 18H); 1 H не обнаруживался (NH).

Стадия 5. К раствору триизопропил-[3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-феноксисилана (273 мг, 0,48 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 1,0 M TBAF в THF (0,53 ммоль, 0,53 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH) с получением 3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола (101 мг, 51%) в виде прозрачного твердого вещества. MS m/z 412,4 [M+H]⁺.

Стадия 6. К суспензии 3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола (101 мг, 0,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (133 мг, 0,37 ммоль) и Et_3N (0,104 мл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ методом UPLC показывал полное превращение. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (20-100% EtOAc) с получением [3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенил]трифторметансульфоната (121 мг, 91%) в виде прозрачного твердого вещества.

MS m/z 544,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,79 (тт, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,39 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,28 (дд, J=13,6, 3,8 Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,50 (с, 6H); 1 H не обнаруживался (NH).

Стадия 7. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее [3-(метоксиметокси)-4-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-фенил]трифторметансульфонат (51 мг, 0,094 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (23 мг, 0,11 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7 мг, 0,009 ммоль) и K_2CO_3 (26 мг, 0,19 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,25 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH) с получением 5-[2-(метоксиметокси)-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазина (40 мг, 89%) в виде оранжевого твердого вещества. MS m/z 476,5 [M+H]⁺.

Стадия 8. К раствору 5-[2-(метоксиметокси)-4-(1-метил-пиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазина (40 мг, 0,084 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ с 2 каплями MeOH добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (42 мкл, 0,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растирали в Et₂O, и осадок собирали фильтрацией, твердое вещество дополнительно промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 5-(1-метилпиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола дигидрохлорида (32 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.

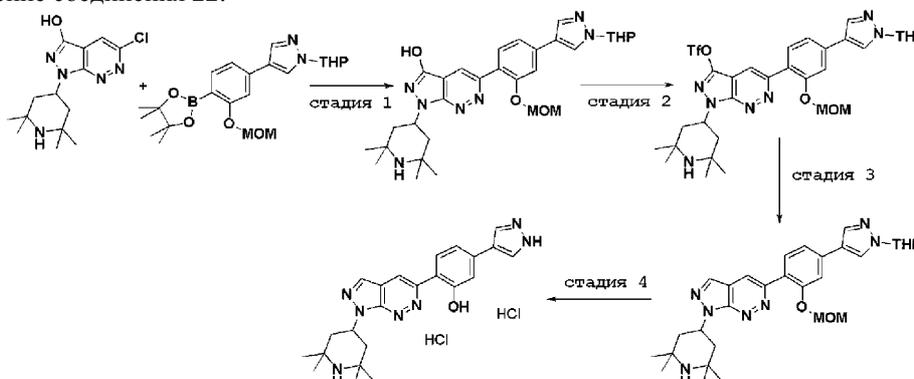
MS m/z 432,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,74 (тт, J=12,6, 4,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,52 (т, J=13,8 Гц, 2H), 2,44 (дд, J=13,8, 4,0 Гц, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,62 (с, 6H); 2H не обнаруживались (NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 10 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
21	MS m/z 362,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,52 (тт, J=10,4, 4,4 Гц, 1H), 3,67-3,72 (м, 2H), 3,43 (тд, J=12,3, 3,2 Гц, 2H), 2,58-2,70 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, 2H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
102	MS m/z 435,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,84 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,78 (тт, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 2,51 (т, J=13,7 Гц, 2H), 2,40 (дд, J=13,7, 3,4 Гц, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,60 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
148	MS m/z 450,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,81 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,91-7,00 (м, 1H), 5,56-5,72 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,42 (т, J=13,4 Гц, 2H), 2,28 (дд, J=13,4, 2,8 Гц, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,50 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
161	MS m/z 436,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,86-8,07 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 1H), 7,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,61-5,74 (м, 1H), 1,98-2,18 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,30 (с, 6H), 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 11.

Получение соединения 22.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 5-хлор-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ол (186 мг, 0,60 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 298,5 мг, 0,72 ммоль), [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (45 мг, 0,06 ммоль) и K_2CO_3 (252 мг, 1,80 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH) с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (229 мг, 68%) в виде темно-желтого твердого вещества. MS m/z 562,5 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору 5-[2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетра-гидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола (229 мг, 0,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (294 мг, 0,82 ммоль) и Et_3N (0,17 мл, 1,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-25% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола трифторметансульфоната (166 мг, 59%) в виде прозрачного твердого вещества.

MS m/z 694,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,50 (с, 1Н), 8,17 (д, J=0,6 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=0,6 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1Н), 5,73 (тт, J=12,3, 4,0 Гц, 1Н), 5,34 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1Н), 5,27 (с, 2Н), 3,85-3,92 (м, 1Н), 3,54-3,64 (м, 1Н), 3,30 (с, 3Н), 2,15-2,27 (м, 4Н), 1,60-1,68 (м, 2Н), 1,54 (с, 6Н), 1,45-1,52 (м, 4Н), 1,37 (с, 6Н), 1 Н не обнаруживался (NH).

Стадия 3. К раствору 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетра-гидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-3-ола трифторметансульфоната (166 мг, 0,24 ммоль), Pd(OAc) $_2$ (11 мг, 0,048 ммоль), dppf (27 мг, 0,048 ммоль) и Et_3N (0,17 мл, 1,2 ммоль) в осушенном THF (0,5 мл) добавляли формиат аммония (77 мг, 1,2 ммоль). Смесь продували аргоном и нагревали при 60°C в течение 2,5 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-20% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазина (115 мг, 88%) в виде прозрачной пены. MS m/z 546,5 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетра-гидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетра-метил-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазина (115 мг, 0,21 ммоль) в 1 мл CH_2Cl_2 с 1 каплей MeOH добавляли 4N HCl в диоксане (0,11 мл, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осаждающееся желтое твердое вещество собирали методом вакуумной фильтрации, споласкивали с помощью CH_2Cl_2 , Et_2O и сушили с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)фенола гидрохлорида (78 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 418,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,20 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,62 (с, 2Н), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,75 (тт, J=12,0, 4,1 Гц, 1Н), 2,53 (т, J=14,2 Гц, 2Н), 2,46 (дд, J=14,2, 4,1 Гц, 2Н), 1,76 (с, 6Н), 1,63 (с, 6Н); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).

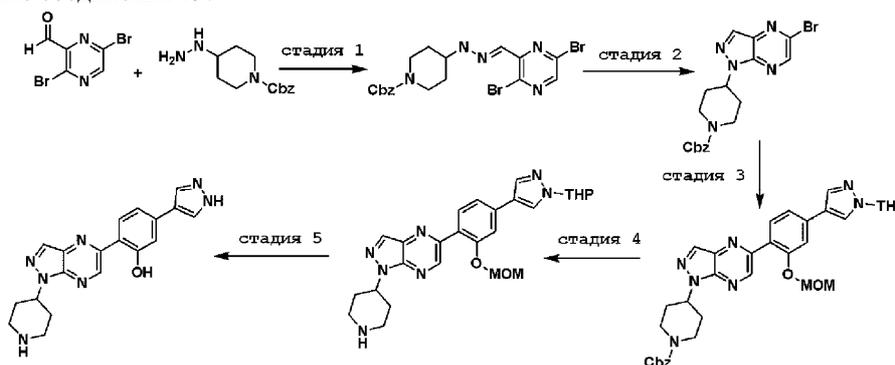
Используя методику, описанную для примера 11 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
165	MS m/z 429,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,90 (с, 1Н), 8,61 (д, J=4,6 Гц, 2Н), 8,41 (с, 1Н), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,79 (уш.д, J=4,9 Гц, 2Н), 7,39 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 5,61-5,75 (м, 1Н), 1,94-2,16 (м, 4Н), 1,45 (с, 6Н), 1,26 (с, 6Н); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).

166	MS m/z 429,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,31 (уш.с, 1H), 9,01-9,10 (м, 2H), 8,92 (уш.д, J=3,1 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,17-8,31 (м, 2H), 7,56 (уш.с, 2H), 5,71-5,88 (м, 1H), 2,49-2,60 (м, 2H), 2,35-2,48 (м, 2H), 1,77 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
167	MS m/z 430,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,19 (с, 1H), 9,16 (уш.с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35-7,50 (м, 2H), 5,76-5,89 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,42 (уш.дд, J=13,6, 3,2 Гц, 2H), 1,77 (с, 6H), 1,61 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
169	MS m/z 432,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,83 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,93-8,05 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,35-7,54 (м, 2H), 6,65-6,78 (м, 1H), 5,54-5,83 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,12-2,46 (м, 4H), 1,61 (уш.с, 6H), 1,44 (уш.с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
174	MS m/z 419,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,77-8,95 (м, 1H), 8,38 (уш.с, 1H), 8,01-8,14 (м, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,55-7,78 (м, 2H), 5,58-5,73 (м, 1H), 1,94-2,22 (м, 4H), 1,46 (с, 6H), 1,26 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 12.

Получение соединения 19.



Стадия 1. 3,6-Дибромпиразин-2-карбальдегид (340 мг, 1,28 ммоль) и бензил 4-гидразинопиперидин-1-карбоксилата дигидрохлорид (412 мг, 1,28 ммоль) смешивали в DMF (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-30% EtOAc), с получением бензил 4-[(2E)-2-[(3,6-дибромпиразин-2-ил)метил]гидразино]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 496,0, 498,0, 500,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8,27-8,33 (м, 1H), 8,17 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,36-7,45 (м, 4H), 7,29-7,36 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,05-4,15 (м, 2H), 3,64-3,74 (м, 1H), 2,08-2,10 (м, 2H), 2,01-2,05 (м, 2H), 1,49-1,64 (м, 2H).

Стадия 2. Раствор бензил 4-[(2E)-2-[(3,6-дибромпиразин-2-ил)метил]гидразино]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 1,11 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревали при воздействии микроволнового излучения при 200°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/CH₂Cl₂ (0-60% EtOAc), с получением бензил 4-(5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (78 мг, 16%). MS m/z 416,0, 418,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее бензил 4-(5-бромпиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (78 мг, 0,19 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 93 мг, 0,23 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (14 мг, 0,019 ммоль) и K₂CO₃ (78 мг, 0,56 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с

градиентом EtOAc/CH₂Cl₂ (0-60% EtOAc), с получением бензил 4-(5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиразин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (69 мг, 59%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 624,3 [M+H]⁺.

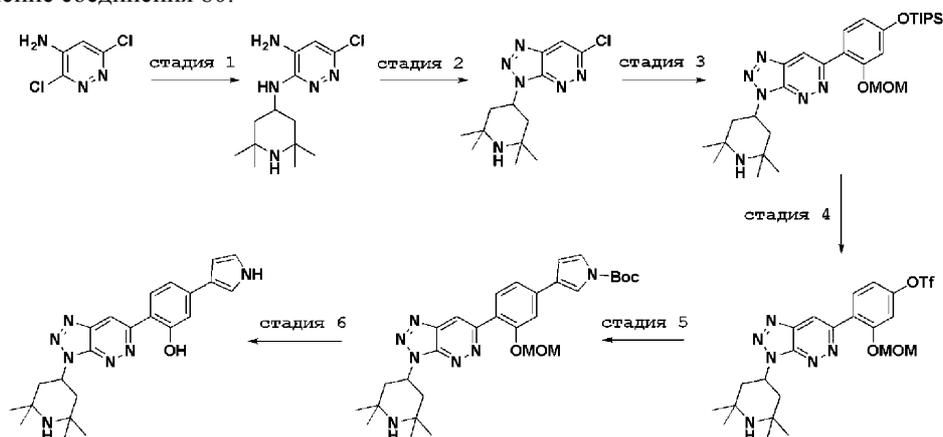
Стадия 4. К раствору бензил 4-[5-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиразоло[3,4-б]пиразин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (69 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг), и реакционную смесь гидрировали при давлении 0,1 МПа H₂ в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрацией, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH). 5-[2-(Метоксиметокси)-4-(1-тетрагидро-пиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-1-(4-пиперидил)пиразоло[3,4-б]пиразин (15 мг, 28%) получали в виде белого твердого вещества. MS m/z 490,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору 5-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-1-(4-пиперидил)пиразоло[3,4-б]пиразина (15 мг, 0,031 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл, с одной каплей MeOH) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (15 мкл, 0,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью Et₂O (3 X) и сушили с получением 2-[1-(4-пиперидил)пиразоло[3,4-б]пиразин-5-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида (8 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 362,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 11,68 (уш.с, 1H), 10,09 (уш.с, 1H), 9,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,95 (уш.с, 1H), 8,68 (уш.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,14 (уш.с, 1H), 8,05 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 5,18-5,28 (м, 1H), 3,58-3,66 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 1H), 3,17-3,39 (м, 2H), 2,76-2,88 (м, 1H), 2,34-2,45 (м, 1H), 2,14-2,31 (м, 2H).

Пример 13.

Получение соединения 80.



Стадия 1. К суспензии 3,6-дихлорпиридазин-4-амина (2,0 г, 12,2 ммоль) в 1-деканоле (3,5 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амин (2,3 мл, 1,1 экв) и N, N-диизопропил-этиламин (3 мл, 1,4 экв) в 60 мл пробирке с завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 72 ч, после чего частично отвержденную реакционную смесь переносили в круглодонную колбу с помощью метанола. Органические компоненты концентрировали с получением вязкого масла, которое споласкивали гексанами для удаления 1-деканола (это может приводить к отверждению). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH (с 2,5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ (5-30% MeOH/NH₄OH). Первое элюируемое соединение представляло собой непрореагировавший исходный материал 3,6-дихлорпиридазин-4-амин. Затем элюировалась смесь 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4-диамина и 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,5-диамина (они элюировались одновременно), затем элюировался N3,N6-бис(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4,6-триамин. Колоночная хроматография обычно позволяет получать 50-60% выход 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4-диамина и 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,5-диамина (при отношении 2:1). Смесь 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4-диамина и 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,5-диамина (2,7 г, 77%), полученную после хроматографии, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. К раствору смеси 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина и 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)пиридазин-3,5-диамина (2,7 г, 9,5 ммоль) в AcOH (8 мл) добавляли порциями NaNO₂ (1,3 г, 19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения pH ~ 7. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (1,22 г, 43%) в виде корич-

неватого твердого вещества:

MS m/z 295,8 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,56 (с, 1H), 5,76 (тт, $J=12,6$, 4,1 Гц, 1H), 2,30 (дд, $J=12,6$, 4,1 Гц, 2H), 2,23 (т, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,32 (с, 6H).

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (1,11 г, 3,77 ммоль), триизо-пропил(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)силан (1,81 г, 4,15 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (138 мг, 0,19 ммоль) и K_2CO_3 (1,56 г, 11,31 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (18 мл) и воду (4 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 6-(2-(метоксиметокси)-4-((триизопропилсилил)окси)-фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (1,67 г, 78%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. К раствору 6-(2-(метоксиметокси)-4-((триизо-пропилсилил)окси)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (1,67 г, 2,94 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1,0 M TBAF в THF (3,1 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до тех пор, пока анализ методом TLC не показывал полное расходование исходного материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (10-80% EtOAc), с получением

3-(метоксиметокси)-4-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола (985 мг, 81%) в виде желтовато-коричневого масла. К раствору 3-(метоксиметокси)-4-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола (985 мг, 2,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) добавляли N,N-бис(трифторметилсульфонил)-анилин (1,71 г, 4,78 ммоль) в Et_3N (1,0 мл, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полное превращение. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-60% EtOAc), с получением 3-(метоксиметокси)-4-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенила трифторметансульфоната (20 мг, 71%).

MS m/z 545,6 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,68 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 5,67 (тт, $J=11,2$, 5,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,04-2,27 (м, 4H), 1,36 (с, 6H), 1,16 (с, 6H), 1H не обнаруживался (NH).

Стадия 5. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее [3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-фенил] трифторметансульфонат (50 мг, 0,092 ммоль), трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-1-карбоксилат (32 мг, 0,11 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7 мг, 0,009 ммоль) и K_2CO_3 (26 мг, 0,18 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (18 мл) и воду (4 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH), с получением трет-бутил 3-[3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]пиррол-1-карбоксилата (40 мг, 78%) в виде оранжевого твердого вещества. MS m/z 562,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил 3-[3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-фенил]пиррол-1-карбоксилата (40 мг, 0,071 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с 2 каплями MeOH добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (36 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полное расходование исходного материала. Растворители удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (с 2,5% NH_4OH) (5-30% MeOH/ NH_4OH), с получением 5-(1H-пиррол-3-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола (22 мг, 74%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 418,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,00 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=2,8$, 1,9 Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=2,8$, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (тт, $J=10,4$, 5,5 Гц, 1H), 2,47-2,68 (м, 4H), 1,72 (с, 6H), 1,57 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).

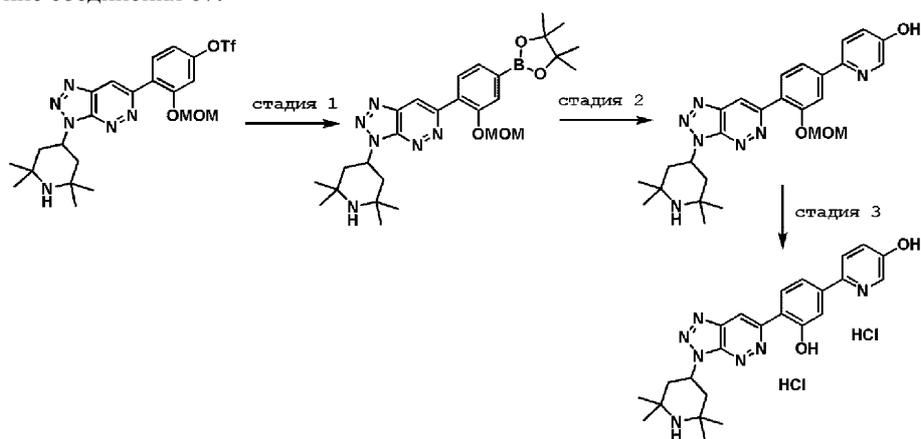
Используя методику, описанную для примера 13 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
37	MS m/z 460,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 5,99 (тт, J=10,4, 4,7 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,64-2,74 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
38	MS m/z 445,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,17 (с, 1H), 8,97-9,06 (м, 1H), 8,15 (уш.с, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,61 (м, 2H), 7,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,80-6,96 (м, 2H), 5,93 (тт, J=12,0, 4,4 Гц, 1H), 2,53-2,67 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,53 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH).
39	MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,31 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,97 (тт, J=12,3, 4,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,56-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
46	MS m/z 447,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,32 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,97 (тт, J=10,1, 6,3 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,55-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 1,55 (т, J=7,3 Гц, 3H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
47	MS m/z 461,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,03 (с, 1H), 8,11 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,82 (тт, J=12,3, 4,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,23-2,45 (м, 4H), 1,95 (секст, J=7,3 Гц, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,38 (с, 6H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
48	MS m/z 419,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,45-7,57 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,97 (тт, J=12,1, 4,7 Гц, 1H), 2,59-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H), 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
50	MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95-8,06 (м, 1H), 7,21-7,37 (м, 2H), 6,72-6,81 (м, 1H), 5,99 (тт, J=11,3, 5,5 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,59-2,76 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
51	MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,20 (с, 1H), 8,14 (дд,

	J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,90 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,98 (тт, J=10,7, 5,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,59-2,78 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,66 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
65	MS m/z 430,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,29 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,54 (с, 2H), 5,96 (с, 1H), 2,52-2,68 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
66	MS m/z 430,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=6,9 Гц, 2H), 8,38 (д, J=6,9 Гц, 2H), 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 5,88-6,02 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 4H), 1,68 (с, 6H), 1,54 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
69	MS m/z 436,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,17 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,97 (тт, J=11,0, 5,7 Гц, 1H), 2,61-2,74 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
71	MS m/z 469,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (т, J=59,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,97 (тт, J=10,1, 6,3 Гц, 1H), 2,56-2,73 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
77	MS m/z 460,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,22 (с, 1H), 8,40 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=6,3, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,60-7,65 (м, 2H), 5,97-6,02 (м, 1H), 4,31 (с, 3H), 2,62-2,78 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
93	MS m/z 446,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,17 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (уш.с, 1H), 5,89-6,05 (м, 1H), 2,58-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (NH и 2 OH).

Пример 14.

Получение соединения 67.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее [3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-фенил] трифторметансульфонат (полученный в примере 13, стадия 4, 60 мг, 0,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (35 мг, 0,14 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)-дихлорида с дихлорметаном (5 мг, 0,006 ммоль) и ацетат калия (33 мг, 0,33 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 90 мин, после чего анализ методом UPLC показывал полное

превращение в борилированный продукт. Неочищенный продукт охлаждали до комнатной температуры и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. К неочищенному 6-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазину (~0,11 ммоль) добавляли 6-бромпиридин-3-ол (25 мг, 0,14 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида с дихлорметаном (9 мг, 0,011 ммоль) и водный раствор 2 М K_2CO_3 (141 мкл, 0,282 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 5 мин, затем нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH), с получением 6-[3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]пиридин-3-ола (37,5 мг, 68%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS m/z 490,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 6-[3-(метоксиметокси)-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]пиридин-3-ол (37,5 мг, 0,077 ммоль) растворяли в 1 мл метанола, затем добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, растирали со смесью 20% MeOH/эфир, и полученный осадок фильтровали с получением 6-[3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил]пиридин-3-ола дигидрохлорида (31 мг, 78%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z 446,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,23 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,54-7,59 (м, 2H), 5,95-6,04 (м, 1H), 2,62-2,77 (м, 4H), 1,75 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (NH и 2 OH).

Используя методику, описанную для примера 14 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
60	MS m/z 431,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,23 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,24 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,79-8,00 (м, 2H), 5,95-6,02 (м, 1H), 2,55-2,75 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
61	MS m/z 430,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,25 (с, 1H), 8,91 (д, J= 5,4 Гц, 1H), 8,76 (т, J= 7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 8,13 (т, J= 6,5 Гц, 1H), 7,63-7,71 (м, 2H), 6,00 (м, 1H), 2,59-2,79 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,66 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
68	MS m/z 447,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,13-8,19 (м, 1H), 7,98-8,02 (м, 2H), 5,92-6,04 (м, 1H), 2,65-2,74 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (NH и 2 OH).
73	MS m/z 444,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,23 (с, 1H), 8,75 (д, J= 6,3 Гц, 1H), 8,32-8,37 (м, 2H), 8,26 (дд, J= 6,1, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,71 (м, 2H), 5,98-6,02 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,64-2,75 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
74	MS m/z 498,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,89-6,05 (м, 1H), 2,57-2,79 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
75	MS m/z 431,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,42 (д, J= 1,3 Гц, 1H),

	9,21 (с, 1H), 8,97-9,03 (м, 1H), 8,35 (дд, J= 6,0, 1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (дд, J= 8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,98-6,02 (м, 1H), 2,63-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
76	MS m/z 431,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,96 (дд, J= 2,4, 1,1 Гц, 1H), 9,57 (дд, J= 6,0, 0,9 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,71 (дд, J= 5,8, 2,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 5,98-6,02 (м, 1H), 2,57-2,78 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
78	MS m/z 431,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,24 (с, 1H), 9,20 (с, 3H), 8,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,68 (тт, J=12,5, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=12,5, 3,4 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,19 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
79	MS m/z 447,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12 (с, 1H), 8,64 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,74-5,90 (м, 1H), 2,27-2,44 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,36 (с, 6H); 3 Н не обнаруживались (2 OH и NH).
84	MS m/z 473,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,19 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,18-7,36 (м, 2H), 6,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,67 (тт, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 3,09 (с, 6H), 2,20 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,28-1,42 (м, 6H), 1,18 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
85	MS m/z 470,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,72 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 5,69 (тт, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 2,22 (дд, J=12,2, 3,7 Гц, 2H), 2,13 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,20 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
86	MS m/z 486,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,13 (с, 1H), 8,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,24-7,42 (м, 2H), 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=7,3, 2,0 Гц, 1H), 5,64-5,82 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,08-2,33 (м, 4H), 1,42 (с, 6H), 1,26 (с, 6H), 0,98-1,07 (м, 2H), 0,83-0,95 (м, 2H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
88	MS m/z 469,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,69 (уш.с, 2H), 9,18 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,09

	(дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 5,68 (тт, J=13,0, 3,9 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=12,5, 3,7 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,19 (с, 6H).
89	MS m/z 435,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,94-9,13 (м, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,76-5,96 (м, 1H), 2,42-2,58 (м, 4H), 1,63 (с, 6H), 1,48 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
90	MS m/z 469,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,64 (уш.с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,12-8,24 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 5,75 (тт, J=12,5, 4,0 Гц, 1H), 2,17-2,36 (м, 4H), 1,44 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).
91	MS m/z 419,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 12,64 (уш.с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (уш.с, 1H), 7,08 (уш.с, 1H), 5,67 (тт, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 2,20 (дд, J=12,2, 3,7 Гц, 2H), 2,10 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
95	MS m/z 419,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,10 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,01-8,03 (м, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 7,30 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 5,92-6,03 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
96	MS m/z 436,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,16 (с, 1H), 8,16-8,29 (м, 1H), 7,96-8,07 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 5,84-6,06 (м, 1H), 2,67 (д, J=4,4 Гц, 4H), 1,77 (с, 6H), 1,62 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
99	MS m/z 445,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,50 (уш.с, 2H), 9,12 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,19-7,40 (м, 2H), 6,81 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,60-5,77 (м, 1H), 2,20 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,19 (с, 6H).
100	MS m/z 473,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,17 (с, 1H), 8,08-8,22 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,67 (тт, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (с, 6H), 2,20 (дд, J=12,2, 3,7 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
101	MS m/z 448,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,13 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4

	Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,69 (тт, J=12,2, 4,2 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=12,2, 4,2 Гц, 2H), 2,12 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,19 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
103	MS m/z 496,7[M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (с, 1H), 8,62 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,17 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,79-7,84 (м, 2H), 7,71 (д, J= 6,4 Гц, 1H), 7,21-7,58 (м, 1H), 5,69-5,72 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 4H), 1,40 (с, 6H), 1,23 (с, 6H); 1 H не обнаруживался (NH или OH).
104	MS m/z 459,8[M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,13 (с, 1H), 8,15 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 6,81 (дд, J= 5,2, 1,2 Гц, 1H), 6,72(с, 1H), 6,58-6,62 (м, 1H), 5,63-5,72 (м, 1H), 2,83 (д, J= 4,8 Гц, 3H), 2,17-2,22 (м, 2H), 2,06-2,14 (м, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H).
106	MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,10 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,93-6,01 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (1 OH или 2 NH).
107	MS m/z 436,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,58 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=10,2, 3,2 Гц, 2H), 5,90-6,04 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (1 OH или 1 NH).
108	MS m/z 433,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,41-9,58 (м, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,23-8,37 (м, 1H), 8,8 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 5,83-5,95 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,46-2,56 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,66 (с, 6H), 1,54 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).
109	MS m/z 444,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,17 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18(д, J=10,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 5,65-5,83 (м, 1H), 2,11-2,34 (м, 4H), 1,41 (с, 6H), 1,24 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
110	MS m/z 461,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,16 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 5,95-6,02 (м, 1H), 2,65-2,71 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
111	MS m/z 420,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (с, 1H), 8,30-8,39 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,71(д, J= 1,2 Гц, 1H), 7,63 (дд,

	J= 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J= 0,8 Гц, 1H), 5,68-5,71 (м, 1H), 2,11-2,25 (м, 4H), 1,38 (с, 6H), 1,21 (с, 6H).
112	MS m/z 420,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,13 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J= 1,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J= 8,4, 1,6 Гц, 1H), 5,66-5,69 (м, 1H), 2,06-2,23 (м, 4H), 1,36 (с, 6H), 1,19 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
113	MS m/z 461,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (с, 1H), 8,89 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J= 1,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J= 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J= 0,8 Гц, 1H), 5,64-5,71 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,07-2,22 (м, 4H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
114	MS m/z 496,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15 (с, 1H), 8,32 (д, J= 5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,63-7,78 (м, 1H), 7,57 (дд, J= 5,5, 1,5 Гц, 1H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,32 (д, J= 0,9 Гц, 1H), 5,99 (тт, J= 10,9, 5,4 Гц, 1H), 2,63-2,75 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
115	MS m/z 419,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 12,27 (с, 1H), 11,59 (м, 1H), 9,13 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,10-7,76 (м, 2H), 7,40-7,53 (м, 2H), 5,61-5,70 (м, 1H), 2,06-2,22 (м, 4H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 1 H не обнаруживался (NH или OH).
116	MS m/z 437,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,53 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 5,87-6,00 (м, 1H), 2,57 (д, J=7,6 Гц, 4H), 1,70 (с, 6H), 1,55 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
118	MS m/z 469,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,22 (с, 1H), 8,52 (д, J= 6,1 Гц, 1H), 8,33-8,38 (м, 1H), 7,83 (д, J= 3,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J= 6,1 Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,13 (д, J= 3,4 Гц, 1H), 5,96 -6,05 (м, 1H), 2,64-2,76 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
119	MS m/z 461,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,24 (с, 1H), 8,70 (д, J= 6,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J= 1,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J= 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J= 6,7 Гц, 1H), 6,00 (тт, J= 11,0, 5,5 Гц, 1H), 4,33 (с, 3H), 2,61-2,77 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

120	MS m/z 420,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,19-9,22 (м, 1H), 9,12-9,15 (м, 1H), 8,91-8,95 (м, 1H), 8,14 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=14,2, 8,4 Гц, 2H), 5,94-6,02 (м, 1H), 2,64-2,71 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
121	MS m/z 451,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,89 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 5,91-6,02 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,59-2,70 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
122	MS m/z 465,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,04 (с, 1H), 8,10-8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 2H), 5,74-5,88 (м, 1H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,24-2,41 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,50 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,40 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
123	MS m/z 474,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (с, 1H), 8,38 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 5,99 (тт, J=10,7, 5,6 Гц, 1H), 4,65 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 2,63-2,75 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 1,59 (т, J=7,0 Гц, 3H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
124	MS m/z 475,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,23 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,63-7,74 (м, 3H), 5,98-6,02 (м, 1H), 4,71-4,79 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,59-2,79 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H), 1,54 (т, J=7,2 Гц, 3H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
125	MS m/z 470,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,17 (с, 1H), 9,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,98 (ддд, J=16,3, 10,2, 6,4 Гц, 1H), 2,60-2,76 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
126	MS m/z 470,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (с, 1H), 9,14 (д, J=7,0 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,27-8,35 (м, 2H), 7,97 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 6,00 (тт, J=10,9, 5,5 Гц, 1H), 2,64-2,75 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
127	MS m/z 467,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12 (с, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 8,07-8,11 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,28-7,44 (м, 2H), 5,89-6,05 (м, 1H), 3,90-3,96 (м, 3H), 2,63-2,71 (м, 4H), 1,76-1,80 (с, 6H), 1,59-1,66 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).

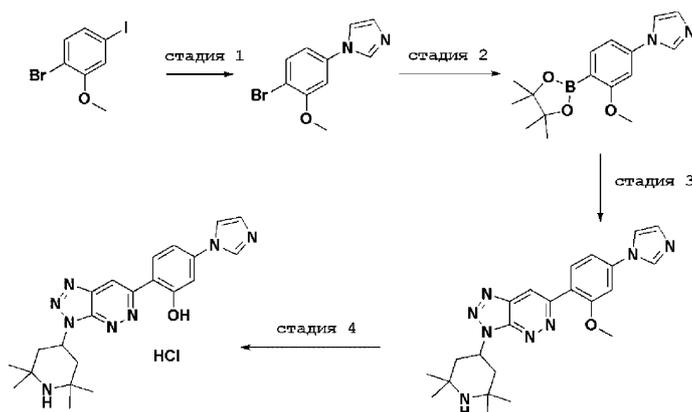
128	MS m/z 447,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,17 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J= 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,99 (тт, J= 10,9, 5,5 Гц, 1H), 2,61-2,77 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
129	MS m/z 453,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,08 (с, 1H), 8,01-8,11 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 2H), 5,86-5,99 (м, 1H), 2,56-2,63 (м, 4H), 1,71 (с, 6H), 1,56 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
130	MS m/z 451,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,00-9,11 (м, 1H), 8,07-8,07 (м, 1H), 8,07-8,08 (м, 1H), 8,04-8,10 s, 1H), 7,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93-7,99 (с, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 5,67-5,94 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,28-2,42 (м, 4H), 1,53 (с, 6H), 1,37 (с, 6H); 1 H не обнаруживался (NH или OH).
131	MS m/z 449,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,06 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,44-7,46 (м, 1H), 7,39 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,90-6,01 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,62-2,74 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
132	MS m/z 458,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,06-9,15 (м, 1H), 8,11-8,23 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 2H), 5,78-5,93 (м, 1H), 4,09-4,18 (м, 3H), 2,39-2,53 (м, 4H), 1,56 (с, 6H), 1,44 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
133	MS m/z 450,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,20 (с, 1H), 8,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 5,94-6,05 (м, 1H), 2,61-2,73 (м, 4H), 2,61 (с, 3H), 1,79 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
134	MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,16 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (с, 2H), 5,87-5,97 (м, 1H), 2,49-2,58 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,51 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
135	MS m/z 488,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15 (с, 1H), 8,21 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,57 (д, J= 12,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,95-6,02 (м, 1H), 2,63-2,76 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H), 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
137	MS m/z 497,4, 499,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,40 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 5,92-6,01 (м, 1H), 2,64-2,70 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3

	Н не обнаруживались (2 NH и OH).
138	MS m/z 434,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,17 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 5,92-6,03 (м, 1H), 4,22-4,26 (м, 3H), 2,66-2,71 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
139	MS m/z 487,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 5,93 (с, 1H), 2,40-2,53 (м, 4H), 1,57-1,66 (м, 6H), 1,42-1,50 (м, 6H); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).
142	MS m/z 470,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12-9,15 (м, 3H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,83-5,95 (м, 1H), 2,23-2,69 (м, 4H), 1,63 (с, 6H), 1,49 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
145	MS m/z 471,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,65 (уш.с, 1H), 9,23 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 8,71 (уш.с, 1H), 8,23 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 7,45-7,64 (м, 2H), 7,37 (уш.с, 1H), 5,92 (уш.с, 1H), 2,56-2,72 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,55 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).
146	MS m/z 471,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,89 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,59 (д, J= 0,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J= 8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,00 (тт, J= 10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,62-2,76 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).
147	MS m/z 471,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (с, 1H), 8,48 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J= 8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,99 (тт, J= 10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,61-2,76 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 Н не обнаруживались (2 NH и OH).
150	MS m/z 450,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,51 (уш.с, 2H), 9,27 (д, J= 12,8 Гц, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,23 (д, J= 13,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,12 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J= 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J= 1,5 Гц, 1H), 5,92 (тт, J= 12,3, 3,9 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,52-2,66 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,54 (с, 6H).
151	MS m/z 434,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09-9,13 (м, 1H), 8,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,49-7,60 (м, 2H), 5,91-6,05 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 2,65-2,70 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).

152	MS m/z 471,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,56 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,37 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 5,83-5,91 (м, 1H), 2,42 (д, J=2,9 Гц, 4H), 1,57 (с, 6H), 1,42 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
153	MS m/z 451,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,14 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 2H), 5,82-5,90 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,35-2,44 (м, 4H), 1,55 (с, 6H), 1,39 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
154	MS m/z 468,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (1:1 CDCl ₃ : метанол-d ₄) δ: 8,88 (с, 1H), 7,95 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J= 8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,66-5,77 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,26-2,34 (м, 4H), 1,47 (с, 6H), 1,32 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
158	MS m/z 434,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,89 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 3H), 5,76 (тт, J=12,5, 4,0 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,47 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,39 (дд, J=13,1, 4,0 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,47 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
159	MS m/z 462,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,92-8,46 (м, 3H), 5,89-6,08 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,54-2,79 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
160	MS m/z 470,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (с, 1H), 8,23-8,28 (м, 2H), 8,14 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 3H), 5,94-6,03 (м, 1H), 2,63-2,71 (м, 4H), 1,79 (с, 6H); 1,63 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (NH и OH).
162	MS m/z 470,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,25-9,29 (м, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 5,80-5,85 (м, 1H), 2,34-2,42 (м, 4H), 1,55 (с, 6H), 1,39 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 15.

Получение соединения 70.



Стадия 1. Смесь имидазола (0,1 г, 1,47 ммоль), 1-бром-4-йод-2-метоксибензола (0,5 г, 1,6 ммоль), 2-(2-пиридил)-бензимидазола (58,0 мг, 0,3 ммоль), карбоната цезия (1,2 г, 3,66 ммоль), йодида меди(I) (56 мг, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc и концентрировали. Нечистый материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексан (0-80% EtOAc), с получением 1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-имидазола (0,25 г, 62%).

MS m/z 253,3, 255,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,19 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,08 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия 2. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 1-(4-бром-3-метоксифенил)-1H-имидазол (127,0 мг, 0,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диокса-боролан (254,0 мг, 1,0 ммоль), комплекс 1,1'-

бис(дифенил-фосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида с дихлорметаном (38,0 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (200,0 мг, 2,0 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 90 мин, после чего анализ методом UPLC показывал полное превращение в борилированный продукт. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3. К неочищенной смеси из описанной выше реакции добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)-дихлорида с дихлорметаном (38,0 мг, 0,05 ммоль) и 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 100,0 мг, 0,34 ммоль). Пробирку закрывали резиновой пробкой с мембраной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли водный раствор 2,0 М К₂СО₃ (0,75 мл, 1,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (85 мг, 39%). MS m/z 433,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. К раствору 6-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-метокси-фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (50 мг, 0,115 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 1 М ВВr₃ в CH₂Cl₂ (0,6 мл, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли метанол (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (с 2,5% NH₄OH) (0-30% MeOH/NH₄OH) с получением 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола (33 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 419,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,08 (с, 1H), 8,25 (т, J=1,3 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,19 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,72-5,87 (м, 1H), 2,24-2,40 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,35 (с, 6H); 2H не обнаруживались (OH и NH).

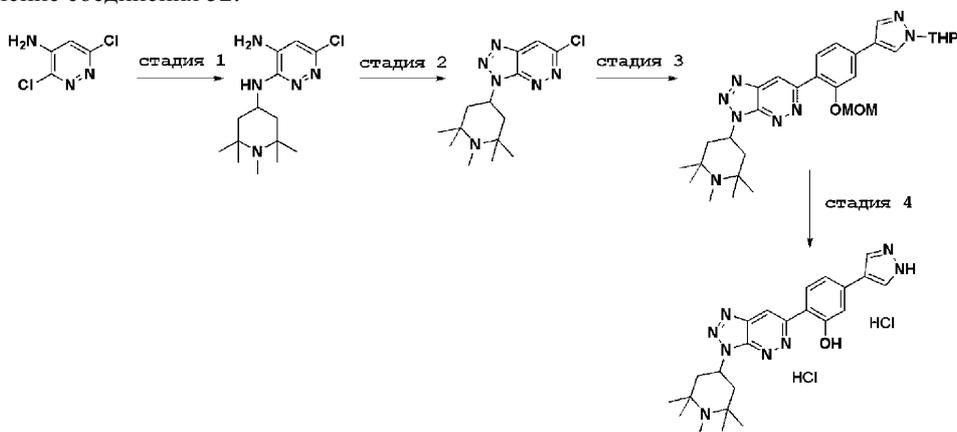
Используя методику, описанную для примера 15 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
63	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,20 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,75-5,91 (м, 1H), 2,30-2,47 (м, 4H), 1,55 (с, 6H), 1,40 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
64	MS m/z 420,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,17 (с, 1H), 9,12 (с, 2H), 8,30 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 2H), 5,93-6,03 (м, 1H), 2,67 (с, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
72	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,11 (с, 1H), 8,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 5,77-5,87 (м, 1H), 2,28-2,39 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,36 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (OH и NH).
143	MS m/z 437,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 12,05 (с, 1H), 9,24 (с, 1H),

	9,14 (д, J= 11,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J= 12,8 Гц, 1H), 8,13 (т, J= 1,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J= 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J= 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 5,92 (тт, J= 12,2, 4,0 Гц, 1H), 4,02-4,16 (м, 1H), 2,52-2,66 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,53 (с, 6H).
144	MS m/z 433,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,50 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,33 (д, J= 9,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,44 (уш.с, 2H), 5,93-6,05 (м, 1H), 2,62-2,78 (м, 4H), 2,45-2,54 (м, 3H), 1,80 (с, 6H), 1,67 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
149	MS m/z 447,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,34 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 2H), 5,95-6,05 (м, 1H), 2,67-2,75 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,43 (д, J= 1,2 Гц, 3H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
155	MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (с, 1H), 8,28 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J= 2,1 Гц, 1H), 7,27 (секст, J= 2,1 Гц, 2H), 6,52-6,55 (м, 1H), 5,99 (spt, J= 5,5 Гц, 1H), 2,64-2,75 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 1,79 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).
156	MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,70 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,92-9,04 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,54 (д, J= 2,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J= 8,5, 2,1 Гц, 1H), 5,89-5,97 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 1,65 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).
157	MS m/z 433,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,14 (с, 1H), 8,23 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,44 (дд, J= 10,7, 2,1 Гц, 1H), 6,42 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 5,97 (тт, J= 10,4, 5,8 Гц, 1H), 2,64-2,75 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 1,79 (с, 6H), 1,64 (с, 6H); 2 Н не обнаруживались (NH и OH).

Пример 16.

Получение соединения 52.



Стадия 1. Смесь 3,6-дихлорпиридазин-4-амина (1,0 г, 6,0 ммоль), 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (1,0 г, 6,1 ммоль) и DIPEA (1,6 мл, 9,1 ммоль) в деканоле (10 мл) нагревали при 150°C в течение 7 дней. Растворитель удаляли путем продувания воздуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (2,5% NH₄OH) (0-30% MeOH/NH₄OH), с получением смеси 6-хлор-N3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)пиридазин-3,5-диамина и 6-хлор-N3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина (0,85 г, 47%) в виде коричневого твердого вещества, которую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. К раствору 6-хлор-N3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамин, приготовленного выше (0,85 г, 2,9 ммоль, ~59% чистоты), в AcOH (4 мл) добавляли NaNO₂ (0,50 г, 1,21 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения pH ≈ 7. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 6-хлор-3-

(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (375 г, 43%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS m/z 309,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее [6-хлор-3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (72 мг, 0,23 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 116 мг, 0,28 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг, 0,023 ммоль) и K₂CO₃ (65 мг, 0,47 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (75 мг, 57%). MS m/z 561,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. К раствору 6-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидро-пиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (61 мг, 0,11 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (0,14 мл, 0,54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Образовавшийся за это время осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью CH₂Cl₂ (3 X) и сушили с получением 2-[3-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорида (41 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.

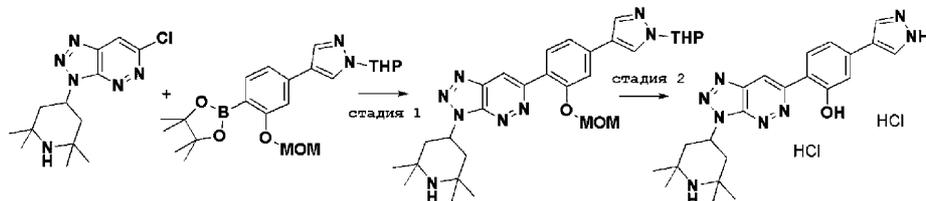
MS m/z 433,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,13 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,95 (тт, J=12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,95 (т, J=14,2 Гц, 2H), 2,77 (дд, J=14,2, 3,5 Гц, 2H), 1,76 (с, 6H), 1,70 (с, 6H); 2H не обнаруживались (NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 16 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
56	MS m/z 391,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,37 (уш.с, 2H), 8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,70-5,90 (м, 1H), 3,57-3,64 (м, 2H), 2,70 (уш.с, 4H), 1,68 (с, 3H), 1,58 (с, 3H); 3 H не обнаруживались (OH и 2 NH).
57	MS m/z 417,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,80-5,92 (м, 1H), 2,76 (дд, J=13,6, 12,6 Гц, 2H), 2,61-2,66 (м, 2H), 2,50 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,17 (д, J=9,1 Гц, 2H), 1,64 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (OH и 2 NH).

Пример 17.

Получение соединения 7.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 75 мг, 0,25 ммоль), 4-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 150 мг, 0,36 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (25 мг, 0,029 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и водный раствор 2,0 M K₂CO₃ (0,3 мл, 0,60 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-

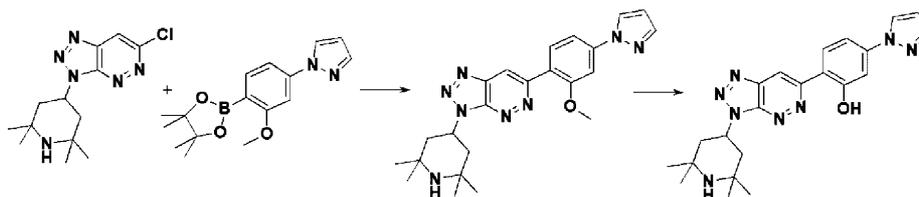
20% MeOH), с получением 6-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (125 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 547,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 6-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (125 мг, 0,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавшее в осадок желтое твердое вещество собирали методом вакуумной фильтрации, промывали с помощью CH₂Cl₂ и Et₂O и сушили с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола дигидрохлорида (95 мг, 91%).

MS m/z 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,11 (с, 1Н), 8,34 (с, 2Н), 8,11 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 5,97 (тт, J=11,0, 5,4 Гц, 1Н), 2,62-2,74 (м, 4Н), 1,79 (с, 6Н), 1,64 (с, 6Н); 3Н не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 18.

Получение соединения 34.



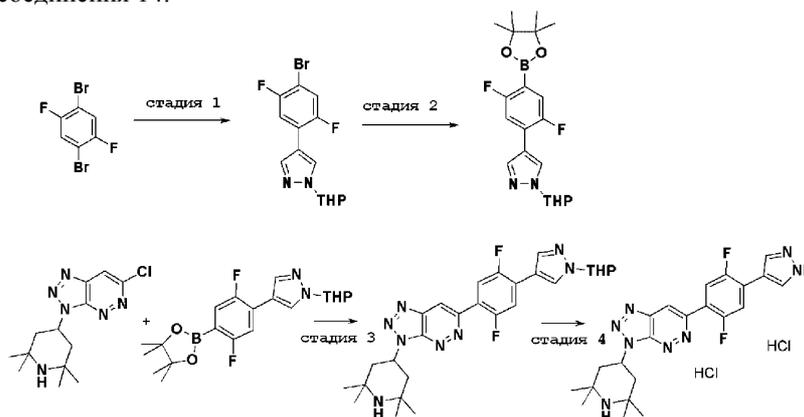
Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 50 мг, 0,17 ммоль), 1-[3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол (61 мг, 0,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (13 мг, 0,17 ммоль) и K₂CO₃ (71 мг, 0,51 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (4 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 6-(2-метокси-4-пиразол-1-ил-фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (55 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 433,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 6-(2-метокси-4-пиразол-1-ил-фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (55 мг, 0,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 1 M BBr₃ в CH₂Cl₂ (0,64 мл, 0,64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего анализ методом UPLC показывал полное расходование исходного материала. Реакцию останавливали с помощью MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (2,5% NH₄OH) (0-30% MeOH/NH₄OH), с получением 5-пиразол-1-ил-2-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола (38 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,18 (с, 1Н), 8,97-9,07 (м, 1Н), 8,58 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,11-8,17 (м, 1Н), 7,81 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,54 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1Н), 6,61 (дд, J=2,4, 1,7 Гц, 1Н), 5,93 (тт, J=12,3, 4,1 Гц, 1Н), 2,52-2,65 (м, 4Н), 1,66 (с, 6Н), 1,53 (с, 6Н).

Пример 19.

Получение соединения 14.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 1,4-дибром-2,5-дифторбензол (3,2 г, 12 ммоль), 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-Диоксаборолан-2-ил)пиразол (2,95 г, 10,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (430 мг, 0,50 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (50 мл) и водный раствор 2,0 М К₂СО₃ (15 мл, 30 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc), с получением 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (1,51 г, 42%) в виде коричневого масла. MS m/z 343,0, 345,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (200 мг, 0,23 ммоль), 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (1,51 г, 4,40 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,90 г, 11,4 ммоль) и KOAc (1,73 г, 17,6 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (22 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (5-50% EtOAc) с получением 4-[2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (1,54 г, 89%) в виде коричневатого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,09 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47 (дд, J=10,7, 4,7 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 5,38-5,51 (м, 1H), 4,01-4,16 (м, 1H), 3,73-3,78 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 3H), 1,66-1,79 (м, 3H), 1,39 (с, 12H).

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу пробирку снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 75 мг, 0,25 ммоль), 4-[2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (199 мг, 0,51 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (25 мг, 0,029 ммоль). Пробирку закрывали завинчивающейся резиновой пробкой и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и водный раствор 2,0 М К₂СО₃ (0,3 мл, 0,6 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-[2,5-дифтор-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-триазоло[4,5-с]пиридазина (96 мг, 72%) в виде коричневого твердого вещества. MS m/z 523,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. К раствору 6-[2,5-дифтор-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-триазоло[4,5-с]пиридазина (96 мг, 0,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок желтое твердое вещество собирали методом вакуумной фильтрации, споласкивали с помощью CH₂Cl₂ и Et₂O и сушили с получением 6-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина дигидрохлорида.

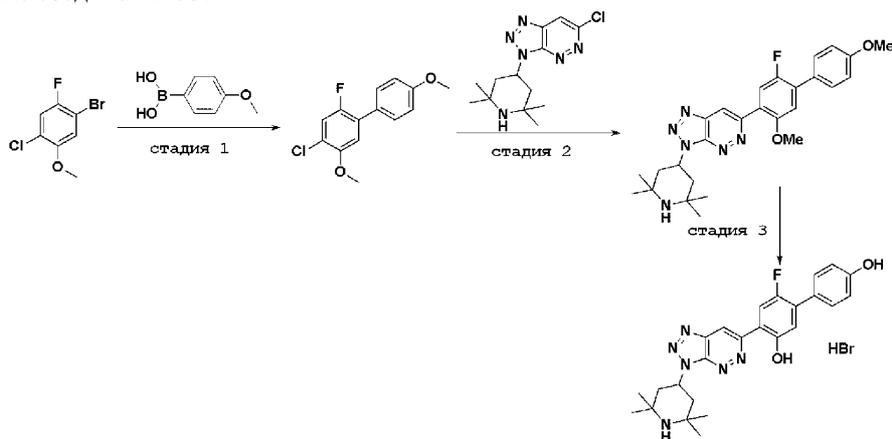
MS m/z 439,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,56 (д, J=15,8 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=12,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,70-7,91 (м, 1H), 5,93 (тт, J=12,9, 4,1 Гц, 1H), 2,59-2,67 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,56 (с, 6H), 2 H не обнаруживались (2 NH).

Используя методику, описанную для примера 19 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
13	MS m/z 439,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,64 (д, J=12,8 Гц, 1H), 8,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,39 (д, J=12,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 5,93 (тт, J=12,3, 3,8 Гц, 1H), 2,58-2,65 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,56 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (2 NH).
58	MS m/z 435,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,97 (тт, J=11,7, 4,7 Гц, 1H), 2,60-2,77 (м, 4H), 1,79 (с, 6H), 1,66 (с, 6H); 4 H не обнаруживались (2 NH и 2 OH).

Пример 20.

Получение соединения 53.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 1-бром-4-хлор-2-фтор-5-метоксибензол (100 мг, 0,42 ммоль), (4-метоксифенил)бороновую кислоту (69,8 мг, 0,46 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (17,1 мг, 0,021 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и водный раствор 1 М K_2CO_3 (0,5 мл, 0,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-10% EtOAc), с получением 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-(4-метоксифенил)бензола (89,2 мг, 80%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

MS m/z 267,8 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,39 (д, J=8,8, 1,6 Гц, 2H), 7,13 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Стадия 2. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-(4-метоксифенил)бензол (56 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (66,6 мг, 0,26 ммоль), ацетат калия (61,8 мг, 0,63 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8,3 мг, 0,011 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1,4 мл), и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 64 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный раствор 1 М K_2CO_3 (0,7 мл, 0,7 ммоль), затем 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 40,9 мг, 0,14 ммоль), и комплекс 1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида с дихлорметаном (8,6 мг, 0,011 ммоль). Смесь продували аргоном и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH), с получением 6-[5-фтор-2-метокси-4-(4-метоксифенил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (28,5 мг, 29%). MS m/z 491,5 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 6-[5-фтор-2-метокси-4-(4-метоксифенил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (28,5 мг, 0,058 ммоль) смешивали с дихлорметаном (2 мл) и 1N HBr в дихлорметане (0,6 мл, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли метанол (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с MeOH (3x2 мл) и сушили под вакуумом с получением 6-фтор-4-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-3,4'-диола гидробромида в виде желтовато-белого твердого вещества (11,3 мг, 36%).

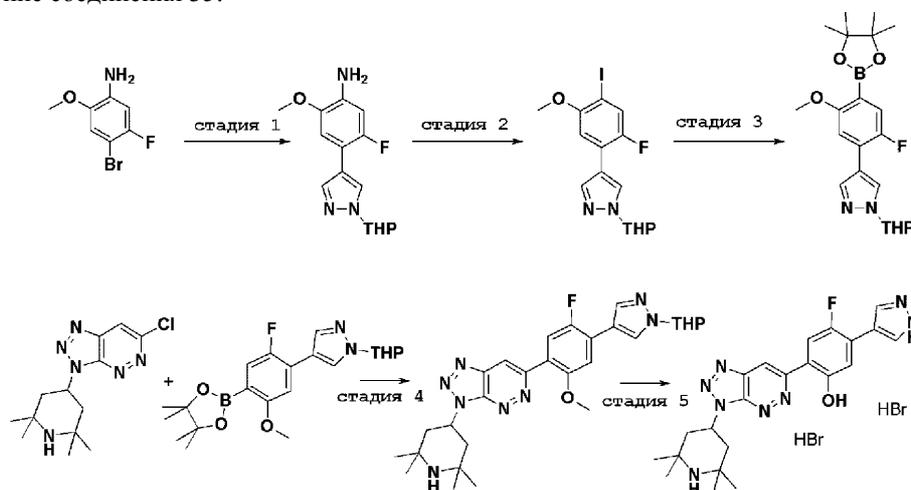
MS m/z 463,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 11,22 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,95 (д, J=12,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 2H), 7,13 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,94 (тт, J=12,3, 4,1 Гц, 1H), 2,59 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,54 (д, J=10,1 Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 20 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
33	MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,13-10,31 (м, 1H), 9,55-9,70 (м, 1H), 8,82 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,32-8,42 (м, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,70 (д, J=12,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,91 (тт, J=12,3, 3,8 Гц, 1H), 2,56-2,70 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,56 (с, 6H).
55	MS m/z 478,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (с, 1H), 8,03 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,22 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,70 (dt, J=6,9, 1,9 Гц, 1H), 5,99 (тт, J=11,3, 5,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,63-2,71 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
59	MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,75 (с, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,04-7,18 (м, 2H), 5,99 (тт, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 2,62-2,74 (м, 4H), 1,78 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
62	MS m/z 451,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,51 (уш.с, 2H), 9,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,31 (д, J=12,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J=12,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,35 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,91 (тт, J=12,6, 4,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,59 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,50-2,54 (м, 2H), 1,67 (с, 6H), 1,55 (с, 6H).
87	MS m/z 448,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,26 (с, 1H), 8,96-9,03 (м, 2H), 8,44 (дд, J=6,9, 1,3 Гц, 2H), 8,21 (д, J=12,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,01 (тт, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 2,63-2,73 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 21.

Получение соединения 35.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 4-бром-5-фтор-2-метокси-анилин (1,0 г, 4,5 ммоль), 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1,6 г, 5,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (340 мг, 0,45 ммоль) и K₂CO₃ (1,9 г, 14 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и воду (2 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-60% EtOAc), с получением 5-фтор-2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил)анилина (1,25 г, 94%) в виде бесцветного масла. MS m/z 292,3 [M+H]⁺

Стадия 2. К хорошо перемешиваемой суспензии 5-фтор-2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил)анилина (1,25 г, 4,29 ммоль) в THF (40 мл) а токе азота последовательно добавляли CsI (1,67 г, 6,44 ммоль), I₂ (1,09 г, 4,29 ммоль), CuI (0,41 г, 2,15 ммоль) и tBuONO (1,33 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 65-70°C в течение 6 ч. После охлаждения на ледяной бане, твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разбавляли дихлорметаном (500 мл), промывали

30% водным раствором гидроксида аммония (150 мл), тиосульфатом натрия (300 мл), соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-80% EtOAc), с получением 4-(2-фтор-4-йод-5-метоксифенил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (0,92 г, 53%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 4-(2-фтор-4-йод-5-метокси-фенил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (0,92 г, 2,23 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (171 мг, 0,23 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,17 г, 4,57 ммоль) и KOAc (0,68 г, 6,85 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (10 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc), с получением 4-(2-фтор-5-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (0,745 г, 81%) в виде прозрачного масла. MS m/z 403,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Высушенную в сушильном шкафу пробирку снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 98 мг, 0,33 ммоль), 4-(2-фтор-5-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетра-гидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (267 мг, 0,66 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,066 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2,0 ммоль). Пробирку закрывали закручивающейся резиновой крышкой, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-25% MeOH), с получением 6-(5-фтор-2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (150 мг, 42%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 535,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 6-(5-Фтор-2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали с помощью 1N VBBr_3 в дихлорметане (0,74 мл, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли метанол (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в MeOH, полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью Et_2O и сушили под вакуумом с получением 4-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенола дигидробромида (33 мг, 41%) в виде оранжевого твердого вещества.

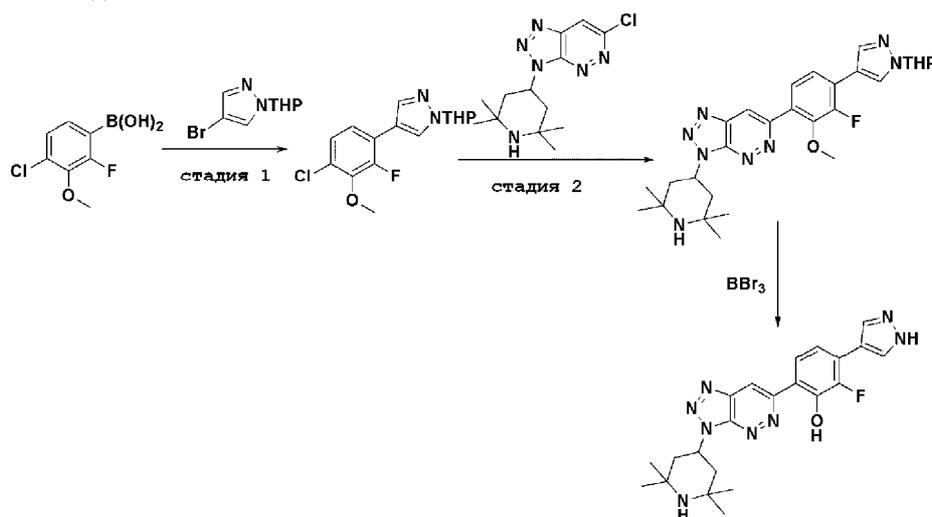
MS m/z 437,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,51 (уш.с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,92-9,03 (м, 1H), 8,07-8,16 (м, 2H), 8,03 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,93 (тт, $J=12,3$, 4,8 Гц, 1H), 2,53-2,63 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,52 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).

Используя методику, описанную для примера 21 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
83	MS m/z 453,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,18 (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,98 (тт, $J=12,0$, 4,5 Гц, 1H), 2,61-2,79 (м, 4H), 1,80 (с, 6H), 1,66 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 22.

Получение соединения 54.



Стадия 1. (4-Хлор-2-фтор-3-метоксифенил)бороновую кислоту (200 мг, 0,98 ммоль) смешивали с 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразолом (271 мг, 1,17 ммоль) и комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (80,0 мг, 0,098 ммоль), затем добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и водный раствор 1 М K_2CO_3 (1,0 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь затем распределяли между EtOAc и H_2O . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-20% EtOAc в гексанах, с получением 4-(4-хлор-2-фтор-3-метокси-фенил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (165,7 мг, 54%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

MS m/z 311,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,93 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,13 (дд, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,5, 1,3$ Гц, 1H), 5,37 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,67 (тд, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 2,08-2,18 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,57 (д, $J=2,5$ Гц, 1H).

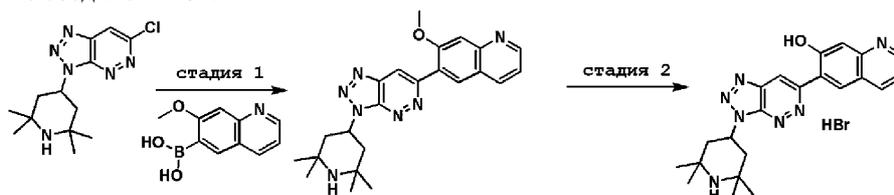
Стадия 2. 4-(4-Хлор-2-фтор-3-метокси-фенил)-1-тетрагидро-пиран-2-илпиразол (48,0 мг, 0,15 ммоль) смешивали с бис(пинаколато)дибором (49,0 мг, 0,19 ммоль), ацетатом калия (45,5 мг, 0,46 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладием(II) (5,6 мг, 0,008 ммоль) и 1,4-диоксаном (1,0 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли водный раствор 1 М K_2CO_3 (0,5 мл, 0,5 ммоль), 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 30,0 мг, 0,102 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (4,2 мг, 0,008 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь затем распределяли между EtOAc и H_2O . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-30% MeOH в CH_2Cl_2 , с получением 6-[3-фтор-2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-триазоло[4,5-с]пиридазина (10,6 мг, 20%). MS m/z 535,5 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 6-[3-Фтор-2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-триазоло[4,5-с]пиридазин (11 мг, 0,02 ммоль) смешивали с дихлорметаном (0,5 мл) и 1 N BBr_3 в дихлорметане (0,10 мл, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли метанол (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Материал подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-30% MeOH в CH_2Cl_2 , и затем дополнительно очищали хроматографией на силикагеле C18 с обращенной фазой, элюируя с помощью 10-100% MeCN в H_2O , с получением 2-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола дигидрохлорида (1,1 мг, 11%).

MS m/z 437,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,11 (с, 1H), 8,19 (уш.с, 1H), 8,10 (уш.с, 1H), 7,90 (дд, $J=8,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,2, 6,9$ Гц, 1H), 5,88-5,95 (м, 1H), 2,52-2,63 (м, 4H), 1,71 (с, 6H), 1,56 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 23.

Получение соединения 81.



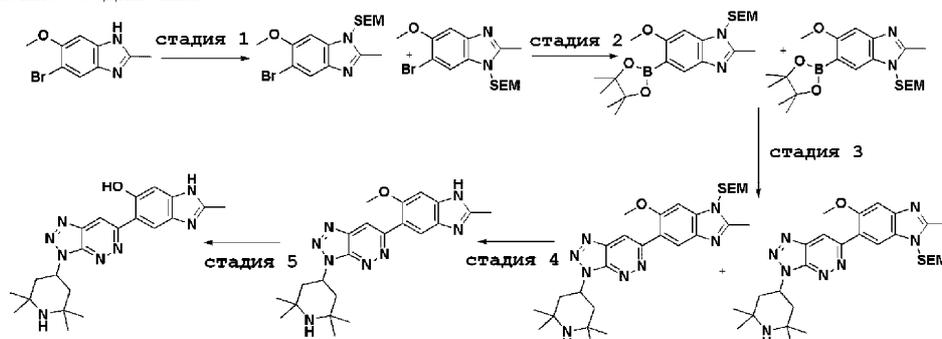
Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 85 мг, 0,29 ммоль), (7-метокси-6-хинолил)бороновую кислоту (70 мг, 0,35 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (22 мг, 0,029 ммоль), и K_2CO_3 (811 мг, 0,58 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали до $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (0-30% MeOH), с получением 7-метокси-6-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)хинолона (110 мг, 91%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS m/z 418,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 7-Метокси-6-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)хинолон (110 мг, 0,26 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл), и добавляли по каплям 1N HBr в дихлорметане (1,3 мл, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли метанол (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали в Et_2O , и полученный осадок собирали методом вакуумной фильтрации, промывали с помощью CH_2Cl_2 , Et_2O и сушили с получением 6-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)хинолин-7-ола гидробромида (97 мг, 76%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 404,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,21-9,25 (м, 2H), 9,11 (дд, J=5,7, 1,3 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,2, 5,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,00-6,08 (м, 1H), 2,60-2,80 (м, 4H), 1,81 (с, 6H), 1,66 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 24.

Получение соединения 97.



Стадия 1. К раствору 5-бром-6-метокси-2-метил-1H-бензо-[d]имидазола (360 мг, 1,5 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (90 мг, 2,25 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 15 мин и затем добавляли SEMCl (400 мкл, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь гасили ледяной водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/ CH_2Cl_2 (2-5% MeOH), с получением смеси 5-бром-6-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо-[d]имидазола и (5-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)бромония в виде коричневого масла (416 мг, 75%). MS m/z 371 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь 5-бром-6-метокси-2-метил-1-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол и (5-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-бромоний (370 мг, 1 ммоль), $B_2(pin)_2$ (280 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (73 мг, 0,1 ммоль) и KOAc (196 мг, 2 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенной смеси 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазола и 2-(5-метокси-2-метил-

1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]-имидазол-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-1-ия, которую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. Описанную выше неочищенную смесь 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазола и 2-(5-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]-имидазол-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-1-ия (150 мг, 0,51 ммоль), 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 13, стадия 2, 147 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (178 мг, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксан-Н₂O (4 мл, 3/1, по объему) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH₂Cl₂/MeOH (0-5% MeOH), с получением смеси 6-(6-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина и 6-(5-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина в виде коричневого масла (220 мг, 79%). MS m/z 551 [M+H]⁺.

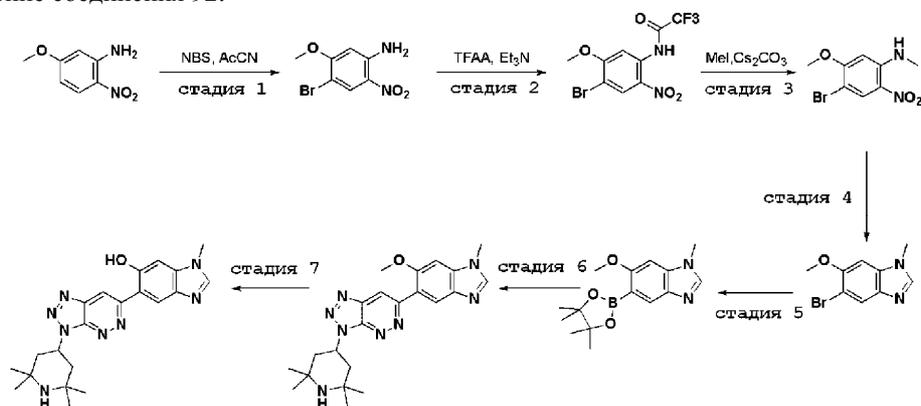
Стадия 4. К раствору смеси 6-(6-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина и 6-(5-метокси-2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (220 мг, 0,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (912 мг, 8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного 6-(6-метокси-2-метил-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (151 мг, 90%). MS m/z 421 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору 6-(6-метокси-2-метил-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (150 мг, 0,36 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 1,0M BBr₃ в CH₂Cl₂ (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (с 2,5% NH₄OH), фильтровали, концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением 2-метил-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ола в виде желтого твердого вещества (30 мг, 21%).

MS m/z 407,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,83-5,79 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,39-2,24 (м, 4H), 2,18 (с, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,35 (с, 6H); 2H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 25.

Получение соединения 92.



Стадия 1. 5-Метокси-2-нитроанилин (7,2 г, 43 ммоль) и NBS (7,5 г, 43 ммоль) растворяли в ацетонитриле (70 мл) и охлаждали до 0°C. Затем в смесь добавляли по каплям TFA (3,2 мл, 43 ммоль). Удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (100 мл), и величину pH доводили до 8 путем добавления 2,5 M NaOH. Образовавшийся осадок перекристаллизовывали из метанола с получением 4-бром-5-метокси-2-нитроанилина в виде желтого твердого вещества (9,65 г, 82%). MS m/z 247, 249 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 4-бром-5-метокси-2-нитроанилина (4,92 г, 20 ммоль) в TEA (5,6 мл, 40 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли TFAA (5,6 мл, 40 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (4-10% EtOAc), с получением N-(4-бром-5-метокси-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида в виде желтого твердого вещества (4,5 г, 66%). MS m/z 343,345 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору N-(4-бром-5-метокси-2-нитрофенил)-2,2,2-трифторацетамида (3,42 г, 10 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,78 г, 3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли MeI (3,8 мл, 25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 1 M NaOH (10 мл), и реакционную смесь переме-

шивали в течение еще 1 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали соевым раствором и концентрировали с получением 4-бром-5-метокси-N-метил-2-нитроанилина в виде желтого масла без дополнительной очистки (2,34 г, 90%). MS m/z 261,263 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь 4-бром-5-метокси-N-метил-2-нитроанилина (2,0 г, 7,7 ммоль) и Fe (4,3 г, 77 ммоль) в муравьиной кислоте (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали и затем распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-бром-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,63 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

Стадия 5. Смесь 5-бром-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (240 мг, 1 ммоль), B₂(pin)₂ (280 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и KOAc (196 мг, 2 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного 6-метокси-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола без очистки для следующей стадии. MS m/z 289 [M+H]⁺.

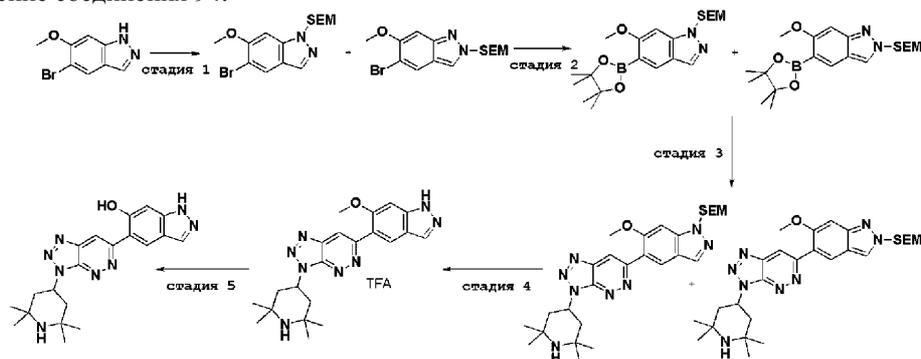
Стадия 6. Смесь описанного выше неочищенного 6-метокси-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола, 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (полученного в примере 13, стадия 2, 200 мг, 0,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0,068 ммоль) и K₂CO₃ (188 мг, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-5% MeOH), с получением 6-(6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина в виде коричневого масла (228 мг, 80%). MS m/z 421 [M+H]⁺.

Стадия 7. К раствору 6-(6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (100 мг, 0,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 1 M BBr₃ в CH₂Cl₂ (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (с 2,5% NH₄OH), фильтровали и концентрировали, и очищали препаративной TLC, элюируя с помощью CH₂Cl/30%MeOH (с 2,5% NH₄OH), с получением 1-метил-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ола в виде желтого твердого вещества (48 мг, 50%).

MS m/z 407,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,74 (тт, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,10-2,39 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,33 (с, 6H).

Пример 26.

Получение соединения 94.



Стадия 1. К раствору 5-бром-6-метокси-1H-индазола (250 мг, 1,1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (66 мг, 1,65 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем добавляли SEMCl (300 мкл, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили ледяной водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-3% MeOH), с получением смеси 5-бром-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола и 5-бром-6-метокси-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола в виде коричневого масла (315 мг, 80%). MS m/z 357, 359 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь 5-бром-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола и 5-бром-6-метокси-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола (300 мг, 0,84 ммоль), B₂(pin)₂ (235 мг, 0,924 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (61 мг, 0,084 ммоль) и KOAc (165 мг, 1,68 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенной смеси 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-

индазола и 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-индазола, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 405 [M+H]⁺.

Стадия 3. Смесь 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазола и 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-индазола, 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (полученного в примере 13, стадия 2, 170 мг, 0,58 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (42 мг, 0,058 ммоль) и K₂CO₃ (199 мг, 1,45 ммоль) в 1,4-диоксан-Н₂O (4 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-3% MeOH), с получением смеси 6-(6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина и 6-(6-метокси-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина в виде коричневого масла (217 мг, 70%). MS m/z 537 [M+H]⁺.

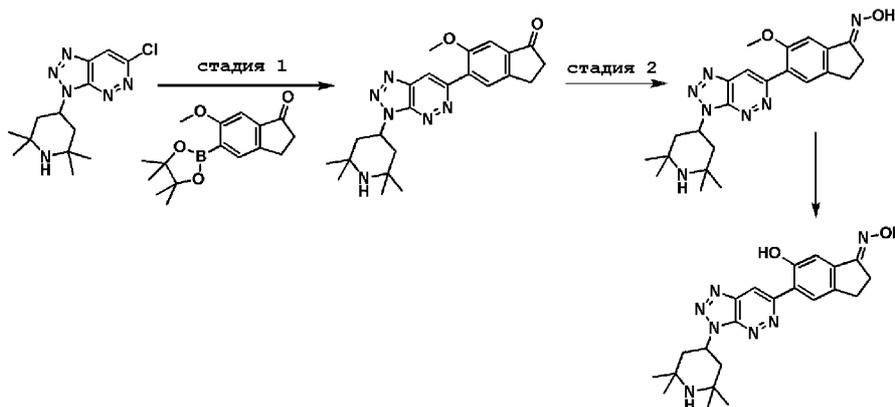
Стадия 4. В раствор 6-(6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина и 6-(6-метокси-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (217 мг, 0,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (912 мг, 8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенной соли трифторуксусной кислоты 6-(6-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (150 мг, 90%). MS m/z 407 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору 6-(6-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (150 мг, 0,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 1 М BBr₃ в CH₂Cl₂ (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (с 2,5% NH₄OH), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной TLC, элюируя с помощью CH₂Cl₂/30% MeOH (с 2,5% NH₄OH), с получением 5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-1Н-индазол-6-ола в виде желтого твердого вещества (70 мг, 48%).

MS m/z 393,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,79 (уш.с, 1H), 11,00 (уш.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,58-5,87 (м, 1H), 2,17-2,35 (м, 4H), 1,43 (с, 6H), 1,26 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH).

Пример 27.

Получение соединения 82.



Стадия 1. Смесь 6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (1,04 г, 3,6 ммоль), 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (полученного в примере 13, стадия 2, 882 мг, 3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (220 мг, 0,3 ммоль) и K₂CO₃ (828 мг, 6 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-5% MeOH), с получением 6-метокси-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она в виде оранжево-желтого твердого вещества (1 г, 79%).

MS m/z 421 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,75 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,85-5,67 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,88-2,72 (м, 2H), 2,28 (д, J=7,3 Гц, 4H), 1,27 (д, J=21,2 Гц, 12H).

Стадия 2. Смесь 6-метокси-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (210 мг, 0,5 ммоль), NH₂OH·HCl (69 мг, 1 ммоль) и Et₃N (0,17 мл, 1,25 ммоль) в EtOH (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали

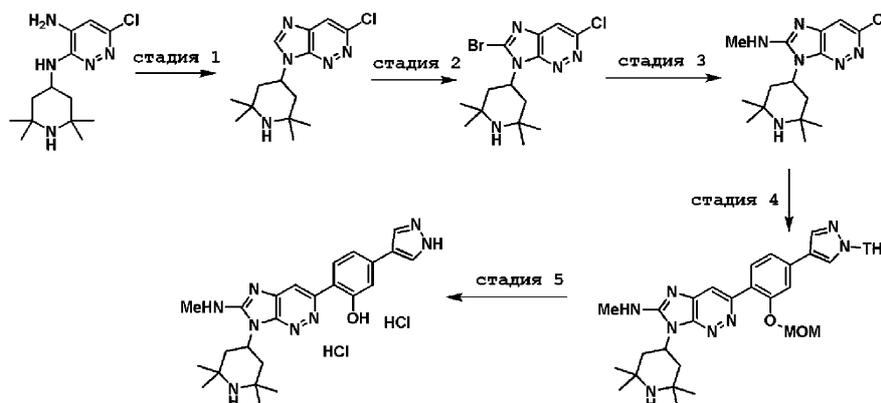
ли до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью Et₂O и сушили с получением оксима 6-метокси-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она в виде белого твердого вещества (174 мг, 80%). MS m/z 436 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору оксима 6-метокси-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (66 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 1 М ВВr₃ в CH₂Cl₂ (2 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (с 2,5% NH₄OH), фильтровали, концентрировали и затем очищали препаративной HPLC с получением оксима 6-гидрокси-5-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она в виде желтого твердого вещества (33 мг, 52%).

MS m/z 421,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 10,93-11,19 (м, 2H), 9,02 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,67 (тт, J=12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,91-3,08 (м, 2H), 2,74-2,91 (м, 2H), 2,20 (дд, J=12,1, 3,3 Гц, 2H), 2,11 (т, J=12,3 Гц, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 1H не обнаруживался (NH или OH).

Пример 28.

Получение соединения 42.



Стадия 1. Смесь 6-хлор-1H-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина (полученного в примере 13, стадия 1, 200 мг, 0,35 ммоль) в триэтилортоформате (8 мл) и водном растворе 4N HCl (1 капля) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH с получением прозрачного раствора и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH (2,5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH/NH₄OH), с получением 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазина (144 мг, 70%) в виде прозрачного масла, которое отверждалось под высоким вакуумом. MS m/z 294,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. К суспензии 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазина (95 мг, 0,32 ммоль) в CHCl₃ (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (178 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 48 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью MeOH (с 2,5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH/NH₄OH), с получением 6-бром-3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазина (80 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору 6-бром-3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазина (25 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 8 М метиламина в MeOH (63 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C до тех пор, пока не достигали полного превращения исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH (с 2,5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH/NH₄OH), с получением 3-хлор-N-метил-7-(2,2,6,6-тетра-метил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-амина (20 мг, 65%) в виде прозрачного твердого вещества. MS m/z 323,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь 3-хлор-N-метил-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-амина (20 мг, 0,062 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (3,3 мг, 0,004 ммоль) и 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (полученного в примере 1, стадия 7, 32 мг, 0,077 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли раствор карбоната калия (15 мг, 0,11 ммоль) в воде (0,2 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через небольшой слой целита (промывая с помощью 20% MeOH/CH₂Cl₂). Органический раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидро-пиран-2-ил)пиразол-4-ил]фенил]-N-метил-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-амина (17 мг, 68%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS m/z 575,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. К 3-[2-(метоксиметокси)-4-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил]фенил]-N-метил-7-

(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-амину (17 мг, 0,03 ммоль) добавляли 4N HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем фильтровали для сбора осадка твердого вещества. Твердое вещество дополнительно промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 2-[6-(метиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорида в виде желтого твердого вещества (12,6 мг, 60%).

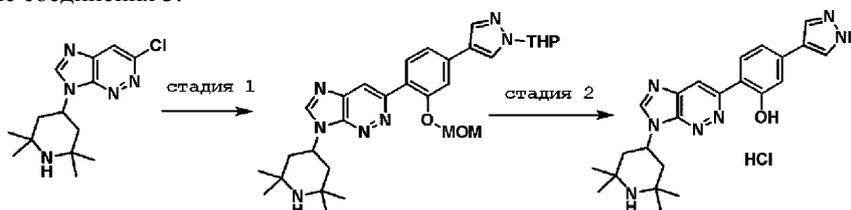
MS m/z 447,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,79 (с, 1H), 8,50-8,62 (м, 2H), 7,44-7,55 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 5,26-5,41 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,50-2,64 (м, 2H), 2,32-2,49 (м, 2H), 1,71 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 4H не обнаруживались (3 NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 28 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
9	MS m/z 434,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,15 (уш.с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,96-5,07 (м, 1H), 2,71 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,18 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,58 (с, 6H); 4 H не обнаруживались (2 OH и 2 NH).
40	MS m/z 448,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,13 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,55 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J= 1,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J= 1,3 Гц, 1H), 5,40-5,51 (м, 1H), 4,79 (с, 3H), 2,54-2,70 (м, 4H), 1,73 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
49	MS m/z 461,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,78 (с, 1H), 8,28-8,36 (м, 2H), 7,34-7,50 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,25-5,41 (м, 1H), 4,11-4,15 (кв, J= 6,0 Гц, 2H), 2,51-2,65 (м, 2H), 2,33-2,49 (м, 2H), 1,71 (с, 6H), 1,63 (с, 6H), 1,38-1,41 (т, J= 6,0 Гц, 3H); 4 H не обнаруживались (3 NH и OH).

Пример 29.

Получение соединения 3.



Стадия 1. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин (полученный в примере 29, стадия 1, 60 мг, 0,15 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0,015 ммоль) и 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 75 мг, 0,15 ммоль) и Na₂CO₃ (46 мг, 0,45 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,4 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина (60 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 546,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-(2-(Метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин (35 мг, 0,05 ммоль) растворяли в 1 мл метанола. Добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (500 мкл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, растирали со смесью 20% MeOH/эфир, и осадок фильтровали и сушили с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)фенола (25 мг, 86%).

MS m/z 418,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,39-5,58 (м, 1H), 2,68 (т, J=13,9 Гц, 2H), 2,48 (дд, J=13,9, 3,5 Гц, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (OH и 2 NH).

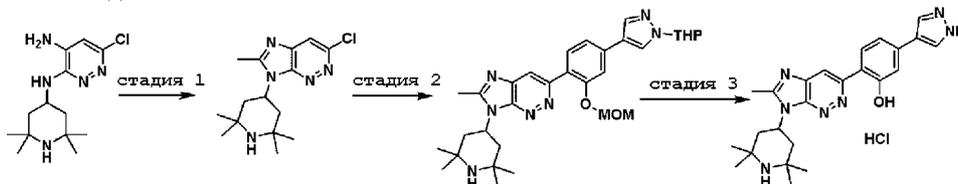
Используя методику, описанную для примера 29 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакцион-

ных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
4	MS m/z 438,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,29 (с, 1H), 8,74 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,84-7,95 (м, 2H), 5,44-5,65 (м, 1H), 2,73 (т, J=13,9 Гц, 2H), 2,51 (дд, J=13,9, 3,2 Гц, 2H), 1,74 (с, 6H), 1,65 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (2 NH).

Пример 30.

Получение соединения 5.



Стадия 1. Смесь 6-хлор-1H-(2,2,6,6-тетрамethyl-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина (полученного в примере 13, стадия 1, 180 мг, 0,63 ммоль) в триэтилортоацетате (4 мл) и HCOOH (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и осадок собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетрамethyl-4-пиперидил)имидazo[4,5-с]пиридазина (112 мг, 56%). MS m/z 308,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 3-хлор-6-метил-7-(2,2,6,6-тетрамethyl-4-пиперидил)имидazo[4,5-с]пиридазин (50 мг, 0,14 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0,015 ммоль), 4-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-илпиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 75 мг, 0,15 ммоль) и Na₂CO₃ (46 мг, 0,45 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,25 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ 0-20% MeOH), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-6-метил-7-(2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-ил)-7H-имидazo[4,5-с]пиридазина (60 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 560,5 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-6-метил-7-(2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-ил)-7H-имидazo[4,5-с]пиридазина (45 мг, 0,05 ммоль) в 1 мл метанола добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (500 мкл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растирали в смеси 20% MeOH/эфир, и осадок фильтровали и сушили с получением 2-(6-метил-7-(2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-ил)-7H-имидazo[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорида (30 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.

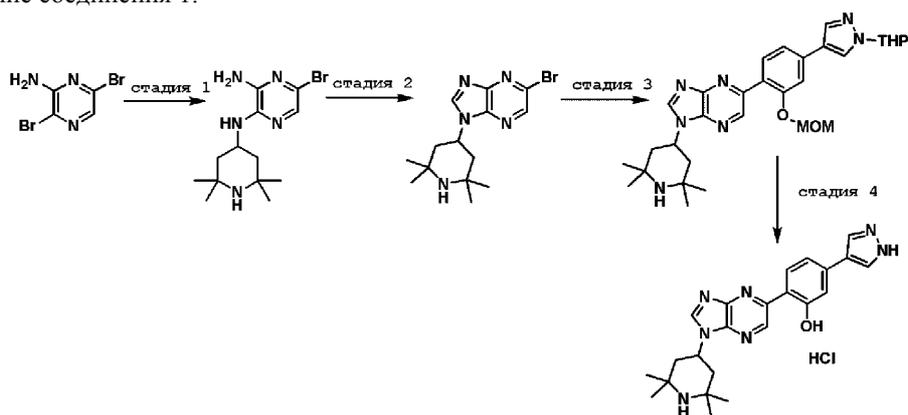
MS m/z 432,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,74 (с, 1H), 8,31-8,44 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,05-5,20 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,96 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,30-2,40 (м, 2H), 1,71 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 3 H не обнаруживались (OH и 2 NH).

Используя методику, описанную для примера 30 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
6	MS m/z 452,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,65 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,90 (дд, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=10,7, 6,0 Гц, 1H), 5,09-5,22 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,02 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,37 (дд, J=13,6, 3,8 Гц, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,63 (с, 6H); 2 H не обнаруживались (2 NH).

Пример 31.

Получение соединения 1.



Стадия 1. К раствору 3,6-дибромпиразин-2-амина (504 мг, 2 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина (0,35 мл, 2 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли DIEA (0,38 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 180°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH (2,5% NH₄OH)/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH/NH₄OH), с получением 5-бром-N2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2,3-диамина (0,35 г, 54%). MS m/z 328,0, 330,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-Бром-N2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2,3-диамин (0,18 мг, 0,54 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (0,36 мл), и полученный раствор нагревали до 100°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенного 5-бром-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (0,18 г, 97%). MS m/z 338,1, 340,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Высушенную в сушильном шкафу колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали в нее 5-бром-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин (50 мг, 0,15 ммоль), 4-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (полученный в примере 1, стадия 7, 62 мг, 0,15 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0,015 ммоль) и Na₂CO₃ (46 мг, 0,45 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой с мембранной, и затем вакуумировали и заполняли аргоном (эту операцию повторяли суммарно 3 раза). Добавляли 1,4-диоксан (3 мл), воду (0,4 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-20% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (60 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 546,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(2-(Метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин (30 мг, 0,05 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл), затем добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (500 мкл, 2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, растирали со смесью 20% MeOH/эфир, и осадок фильтровали и сушили с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)фенола гидрохлорида (22 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества.

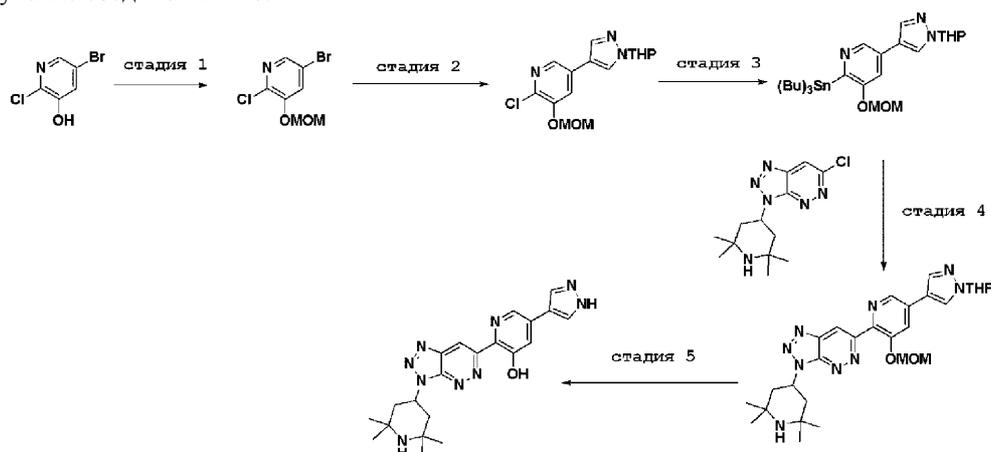
MS m/z 418,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,29 (с, 1H), 8,96-9,07 (м, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,08-8,15 (м, 1H), 7,21-7,39 (м, 2H), 5,29-5,44 (м, 1H), 2,59-2,72 (м, 2H), 2,39-2,49 (м, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,59 (с, 6H); 3H не обнаруживались (OH и 2 NH).

Используя методику, описанную для примера 31 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
2	MS m/z 438,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,33 (с, 1H), 9,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,97 (дд, J=11,7, 6,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=12,0, 6,3 Гц, 1H), 5,39-5,49 (м, 1H), 2,67 (т, J=13,9 Гц, 2H), 2,46 (дд, J=13,9, 3,5 Гц, 2H), 1,71 (с, 6H), 1,61 (с, 6H). 2 H не обнаруживались (2 NH).

Пример 32.

Получение соединения 140.



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-хлор-пиридин-3-ола (5 г, 23,9 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли гидрид натрия (1,2 г, 30 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли MOMCl (2,2 мл, 29,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь гасили водой и распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-25% EtOAc), с получением 5-бром-2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридина (4,8 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,55 (с, 3H).

Стадия 2. Смесь 5-бром-2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридина (1 г, 3,96 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,5 г, 5,40 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (0,33 г, 0,40 ммоль) и ацетата калия (1,3 г, 13 ммоль) продували аргоном. Добавляли 1,4-диоксан (12 мл) и воду (3 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH. Органические слои концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc), с получением 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-4-ил)пиридина (1,2 г, 93%).

MS m/z 324,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,20 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,08-4,16 (м, 1H), 3,74 (тд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,03-2,18 (м, 3H), 1,61-1,78 (м, 3H).

Стадия 3. Во флакон для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения добавляли 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)пиридин (110 мг, 0,34 ммоль), трибутил(трибутилстаннил)станнан (410 мг, 0,71 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (40 мг, 0,03 ммоль) и хлорид лития (90 мг, 2,0 ммоль). Смесь продували аргоном. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл), и реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 1,5 ч при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH. Органические слои концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-50% EtOAc), с получением 3-(метоксиметокси)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(трибутилстаннил)пиридина (106 мг, 55%).

MS m/z 580,6 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,58 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,38-5,45 (м, 1H), 4,03 (уш.д, J=11,6 Гц, 1H), 3,93-4,07 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 1H), 3,63 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,26-1,40 (м, 18H), 1,11-1,18 (м, 6H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 9H).

Стадия 4. Во флакон для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения добавляли 3-(метоксиметокси)-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,11 г, 0,19 ммоль), 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (300 мг, 0,10 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 0,01 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл). Через смесь барботировали аргон и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 1,5 ч при 150°C. Растворитель удаляли, и неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/CH₂Cl₂ (0-15% MeOH), с получением 6-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-3-амин (0,04 г, 72%) с незначительными примесями. MS m/z 548,6 [M+H]⁺. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

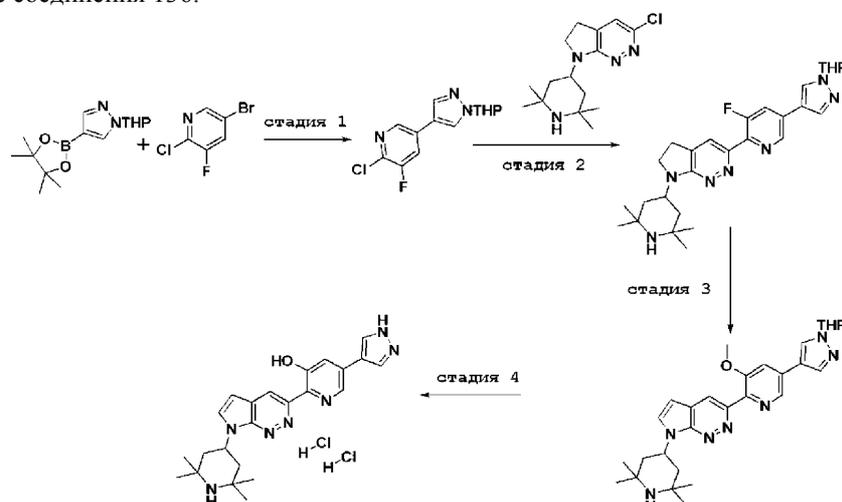
Стадия 5. К раствору 6-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-3-амин (0,02 г, 0,04 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли 4,0 M HCl в диоксане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раство-

ритель удаляли, и неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-15% MeOH), с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)пиридин-3-ола (7 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 420,5 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,13-9,20 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 5,97 (dt, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 2,65-2,75 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 6H), 1,64 (с, 6H); 3H не обнаруживались (1 OH и 2 NH).

Пример 33.

Получение соединения 136.



Стадия 1. 1-Тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (5,57 г, 20,0 ммоль), 5-бром-2-хлор-3-фторпиридин (4,01 г, 19,05 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (493,4 мг, 0,60 ммоль), 1,4-диоксан (20,0 мл) и водный раствор карбоната калия (2,0 М, 12,0 мл) смешивали, продували аргоном и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны 0-60% EtOAc), с получением 2-хлор-3-фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)пиридина (3,89 г, 73%). MS m/z 282,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Хлорид никеля(II) (484,4 мг, 2,04 ммоль), трифенилфосфин (2,14 г, 8,14 ммоль) и N,N-диметилформаид (11,0 мл) смешивали, дегазировали с помощью аргона, затем перемешивали при 50°C в течение 45 мин. Добавляли 2-хлор-3-фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)пиридин (286,7 мг, 1,02 ммоль) и 3-хлор-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-5,6-дигидропирроло-[2,3-с]пиридазин (300,0 мг, 1,02 ммоль), реакционную смесь дегазировали с помощью аргона и затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂, MeOH, соевым раствором и водным раствором гидроксида аммония (30%) (приблизительно 9:1:5:5). Водный слой два раза экстрагировали смесью CH₂Cl₂/MeOH (9:1), и объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH с 2,5% по объему с добавкой 30% водного раствора гидроксида аммония), с получением 3-[3-фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-2-пиридил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-5,6-дигидропирроло[2,3-с]пиридазина (735,0 мг, 19%). MS m/z 506,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-[3-Фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-2-пиридил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-5,6-дигидропирроло[2,3-с]пиридазин (413,7 мг, 0,82 ммоль) растворяли в метанольном растворе метоксида натрия (25 мас.%, 15,0 мл) и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂ и H₂O, водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали с диоксидом марганца (активированным, 3,56 г, 41,11 ммоль) в CH₂Cl₂ (6,0 мл) и перемешивали при 50°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и споласкивали минимальным количеством CH₂Cl₂. Фильтрат смешивали с диоксидом марганца (активированным, 3,7 г, 42,5 ммоль) и перемешивали при 60°C в герметизированной пробирке в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, споласкивали с помощью CH₂Cl₂/MeOH, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-100% MeOH с 2,5% по объему с добавкой 30% водного раствора гидроксида аммония), с получением 3-[3-метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-2-пиридил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-с]пиридазина (47,3 мг, 11%). MS m/z 516,3 [M+H]⁺.

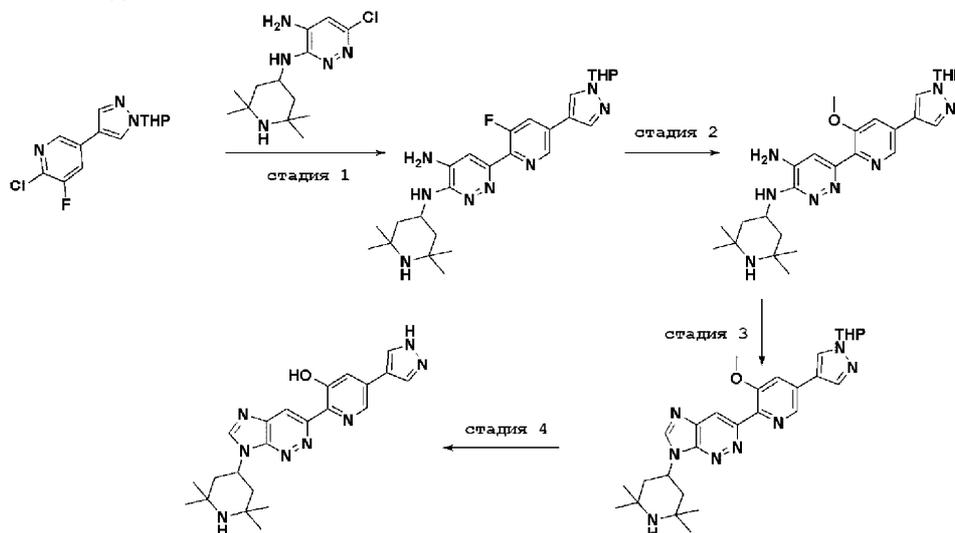
Стадия 4. 3-[3-Метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-2-пиридил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-с]пиридазин (47,3 мг, 0,09 ммоль) и трибромид бора (1,0 М в CH₂Cl₂, 2,0 мл, 2,0 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 20 ч.

Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой, элюируя с градиентом 0-100% CH₃CN в H₂O (добавка 0,1% по объему TFA), с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ола дигидрохлорида (33,6 мг, 75%).

MS m/z 418,4 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,53 (с, 1H), 8,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,67 (уш.с, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,20 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,57 (тт, J=13,1, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (т, J=13,1 Гц, 2H), 2,42 (дд, J=13,4, 2,7 Гц, 2H), 1,74 (с, 6H), 5,55 (с, 6H), 3H не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 34.

Получение соединения 141.



Стадия 1. Гексагидрат хлорида никеля(II) (515,8 мг, 10,6 ммоль), трифенилфосфин (11,1 г, 42,3 ммоль) и N,N-диметил-формаид (52,5 мл) смешивали, дегазировали с помощью аргона и затем перемешивали при 50°C в течение 45 мин. Добавляли 2-хлор-3-фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин (1,49 г, 5,3 ммоль) и 6-хлор-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамин (1,5 г, 5,3 ммоль), реакционную смесь дегазировали с помощью аргона и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂, MeOH, соевым раствором и водным раствором гидроксида аммония (30%) (приблизительно 9:1:5:5). Водный слой два раза экстрагировали смесью CH₂Cl₂/MeOH (9:1), и объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой, элюируя с помощью 0-100% CH₃CN в H₂O, с получением 6-[3-фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина (540,0 мг, 21%). MS m/z 495,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. 6-[3-Фтор-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамин (102,0 мг, 0,21 ммоль) растворяли в метанольном растворе метоксида натрия (25 мас.%, 4,0 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂ и H₂O, водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-100% MeOH с 2,5% по объему с добавкой 30% водного раствора гидроксида аммония), с получением 6-[3-метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамина (48,1 мг, 46%). MS m/z 507,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 6-[3-Метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-N3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)пиридазин-3,4-диамин (48,1 мг, 0,095 ммоль), N,N-диметилформаид (3,0 мл) и реагент Бредерека (0,2 мл, 0,99 ммоль) смешивали и перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток распределяли между соевым раствором и CH₂Cl₂, и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-[3-метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазина (50,9 мг, 104%). MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

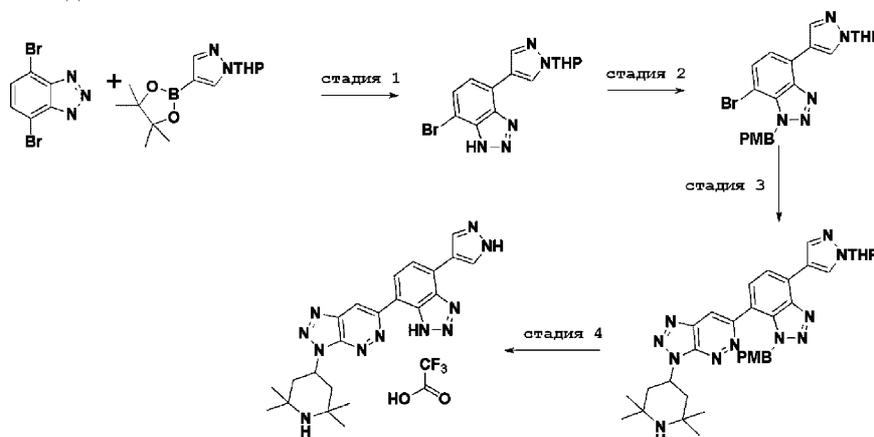
Стадия 4. 3-[3-Метокси-5-(1-тетрагидропиран-2-ил)пиридин-2-ил]-7-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин (50,9 мг, 0,099 ммоль) и трибромид бора (1,0 М в CH₂Cl₂, 2,0 мл, 2,0 ммоль) смешивали и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили в MeOH и концентрировали. Остаток очищали на колонке C18 с обращенной фазой, элюируя с помощью 0-100% CH₃CN в H₂O (добавка 0,1% по объему TFA), и затем подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-100% MeOH (2,5% по объему добавки 30% водного раствора гидроксида аммония) в CH₂Cl₂ с получением 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-4-

пиперидил)имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]пиридин-3-ола (12,3 мг, 25%).

MS m/z 419,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,28 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 5,50 (br t, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,67 (br t, $J=13,0$ Гц, 2H), 2,41 (уш.д, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,56 (с, 6H), 3H не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 35.

Получение соединения 117.



Стадия 1. 1-Тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (105,0 мг, 0,38 ммоль), 4,7-дибром-1H-бензотриазол (195,7 мг, 0,71 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (16,1 мг, 0,020 ммоль), 1,4-диоксан (2,0 мл) и водный раствор карбонат калия (1,0 М, 1,0 мл) смешивали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc, H₂O и AcOH, и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны 0-100% EtOAc, с получением 7-бром-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-1H-бензотриазола (67,6 мг, 51%). MS m/z 348,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 7-Бром-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-1H-бензотриазол (67,6 мг, 0,19 ммоль), карбонат цезия (238,5 мг, 0,73 ммоль), ацетонитрил (2,0 мл) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (70,0 мкл, 0,516 ммоль) смешивали и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (0-100% EtOAc), с получением 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-(1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-4-ил)-бензотриазола (26,4 мг, 29%). MS m/z 490,3 $[M+Na]^+$.

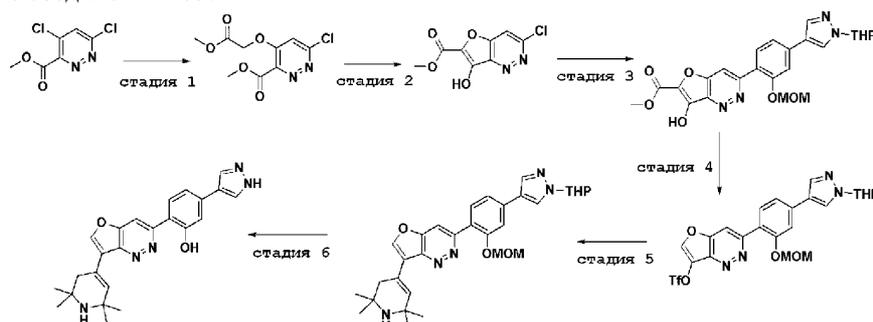
Стадия 3. 7-Бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)бензотриазол (26,4 мг, 0,056 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (4,8 мг, 0,0065 ммоль), бис(пинаколато)дибор (18,5 мг, 0,072 ммоль) и ацетат калия (высушенный при 250°C под вакуумом непосредственно перед использованием, 21,7 мг, 0,22 ммоль) и 1,4-диоксан (1,0 мл) смешивали, дегазировали с помощью аргона и перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Добавляли 6-хлор-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (из примера 13, стадия 2, 16,6 мг, 0,0563 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (4,1 мг, 0,006 ммоль) и водный раствор карбоната калия (1,0 М, 0,5 мл), раствор дегазировали с помощью аргона и затем перемешивали при 80°C в течение 64 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O, и водный слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-[3-[(4-метоксифенил)метил]-7-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)-бензотриазол-4-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазина (9,2 мг, 25%). MS m/z 648,7 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 6-[3-[(4-Метоксифенил)метил]-7-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)бензотриазол-4-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин (9,2 мг, 0,014 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток подвергали хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой, элюируя с помощью 0-100% CH₃CN в H₂O (добавка 0,1% по объему TFA), с получением 6-[7-(1H-пиразол-4-ил)-3H-бензотриазол-4-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)триазоло[4,5-с]пиридазин-2,2,2-трифторуксусной кислоты (1,7 мг, 21%).

MS m/z 444,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,24 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,37-8,41 (м, 1H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,03 (ддд, $J=16,1, 10,8, 5,5$ Гц, 1H), 2,66-2,74 (м, 4H), 1,76-1,85 (м, 6H), 1,61-1,70 (м, 6H), 3 H не обнаруживались (NH).

Пример 36.

Получение соединения 105.



Стадия 1. К раствору метил 2-гидроксиацетата (218 мг, 2,37 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaN (93 мг, 2,33 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, и полученную суспензию медленно добавляли к раствору метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата (500 мг, 2,37 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (20-50% EtOAc), с получением метил 6-хлор-4-(2-метокси-2-оксо-этокси)пиридазин-3-карбоксилата (284 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 261,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору метил 6-хлор-4-(2-метокси-2-оксо-этокси)пиридазин-3-карбоксилата (284 мг, 1,09 ммоль) в THF (11,0 мл) добавляли по каплям метоксид натрия (0,22 мл, 1,2 ммоль, 5,4 моль/л в MeOH) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем гасили с помощью 1 М HCl. Смесь распределяли между H₂O и EtOAc, и органические фазы собирали и промывали солевым раствором и концентрировали с получением метил 3-хлор-7-гидроксифуоро[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (230 мг, 92%) в виде желтовато-белого твердого вещества. MS m/z 229,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Смесь комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (18 мг, 0,022 ммоль), 4-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (118 мг, 0,29 ммоль), метил 3-хлор-7-гидроксифуоро[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (50 мг, 0,22 ммоль) и водного раствора 2 М K₂CO₃ (0,22 мл, 0,44 ммоль) в диоксане (1 мл) подвергали барботированию аргоном в течение 10 мин, затем нагревали до 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH. Органические слои концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (5-20% MeOH), с получением метил 7-гидрокси-3-(2-(метокси-метокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-фуоро[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (75 мг, 71%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS m/z 481,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. К раствору метил 7-гидрокси-3-(2-(метокси-метокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-фуоро[3,2-с]пиридазин-6-карбоксилата (280 мг, 0,58 ммоль) в DMSO (7 мл) добавляли водный раствор 1М NaOH (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли DMF (7 мл), Cs₂CO₃ (360 мг, 1,1 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)-сульфонил)метансульфонамид (300 мг, 0,84 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂ и H₂O, и водный слой экстрагировали один раз с помощью CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (20-60% EtOAc), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)фуоро[3,2-с]пиридазин-7-ил трифторметансульфоната (43 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 555,2 [M+H]⁺.

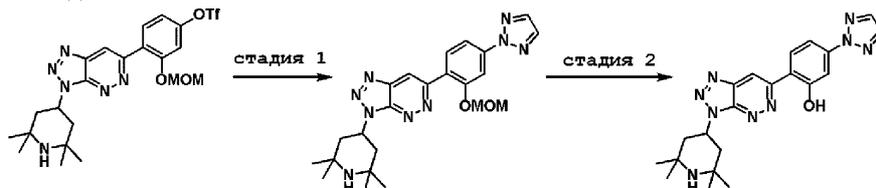
Стадия 5. Смесь 2,2,6,6-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27 мг, 0,10 ммоль), комплекса 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (7 мг, 0,0085 ммоль), 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)фуоро[3,2-с]пиридазин-7-ил трифторметансульфоната (43 мг, 0,078 ммоль) и водного раствора 2 М K₂CO₃ (0,12 мл, 0,24 ммоль) в диоксане (0,5 мл) подвергали барботированию аргоном в течение 10 мин, затем нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая с помощью MeOH. Органические слои собирали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-50% MeOH), с получением 3-(2-(метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-фуоро[3,2-с]пиридазина (7 мг, 16%) в виде желтой пленки. MS m/z 544,5 [M+H]⁺.

Стадия 6. 3-(2-(Метоксиметокси)-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фуро[3,2-с]пиридазин (7 мг, 0,013 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл). Добавляли HCl (0,3 мл, 1,2 ммоль, 4М в диоксане), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, элюируя с помощью 0-100% MeCN/H₂O (0,1% TFA). Продукт растворяли в HCl (2 мл, 1,25 М в MeOH) и концентрировали с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-(7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-фуро[3,2-с]пиридазин-3-ил)фенола гидрохлорида в виде желтой пленки (2,0 мг, 34%).

MS m/z 416,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,96 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,39 (уш.с, 2H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,60-1,66 (м, 6H), 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).

Пример 37.

Получение соединения 163.



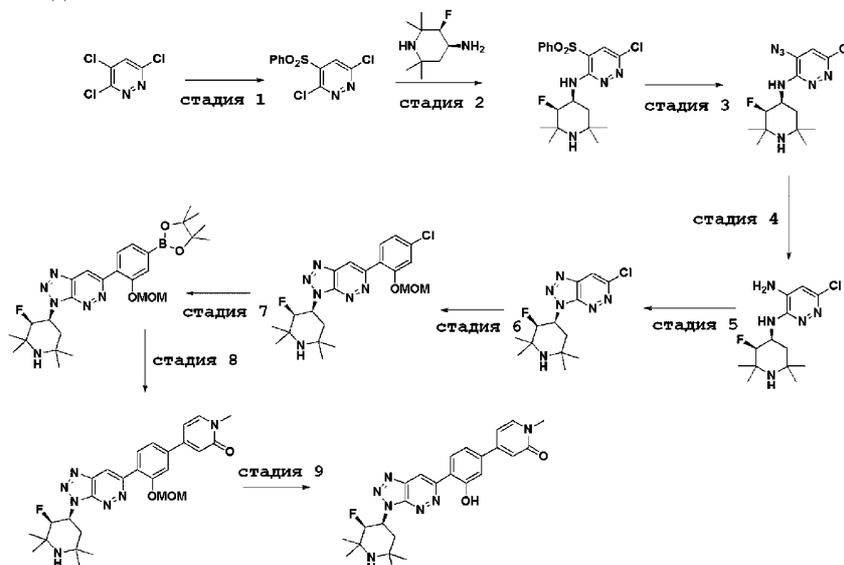
Стадия 1. Смесь Pd₂(dba)₃ (4,3 мг, 0,0047 ммоль), (Me)₄трет-бутил XPhos (5,8 мг, 0,012 ммоль), толуола (0,6 мл) и 1,4-диоксана (0,15 мл) подвергали барботированию аргоном, затем нагревали до 120°C в течение 5 мин и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли безводный K₃PO₄ (41,0 мг, 0,19 ммоль), триазол (9,5 мг, 0,11 ммоль), и 3-(метоксиметокси)-4-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)фенил трифторметансульфонат (пример 13, стадия 4, 50,0 мг, 0,091 ммоль), и реакционную смесь подвергали барботированию аргоном и перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После завершения перемешивания, смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH//CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-(2-(метоксиметокси)-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (30,0 мг, 71% выход) в виде светложелтого твердого вещества. MS m/z 464,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 6-(2-(Метоксиметокси)-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (30,0 мг, 0,065 ммоль) растворяли в метаноле (0,5 мл) и добавляли HCl в диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль, 4,0 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH/2,5% NH₄OH), с получением 2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола (19,0 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 420,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,19-8,25 (м, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,71-7,83 (м, 2H), 5,74-5,94 (м, 1H), 2,31-2,41 (м, 4H), 1,53 (с, 6H), 1,37 (с, 6H); 2H не обнаруживались (NH и OH).

Пример 38.

Получение соединения 171.



Стадия 1. К раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (20,04 г, 106 ммоль) в смеси THF и DMSO (5:1, 200

мл) добавляли бензолсульфинат натрия (18,6 г, 111,1 ммоль), и смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре. Полное превращение наблюдалось через 40 мин. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄. Уменьшали объем растворителя путем испарения. Перекристаллизация из смеси EtOAc/гексаны давала 3,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридазин (28,5 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 289,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,34 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H).

Стадия 2. В круглодонную колбу добавляли 3,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридазин (1,0 г, 3,46 ммоль), (3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амин (1,3 г, 5,2 ммоль), K₂CO₃ (2,18 г, 15,6 ммоль) и диоксан (14,0 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного 6-хлор-N-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-4-(фенилсульфонил)пиридазин-3-амин, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z 427,2, 429,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,00-7,93 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,04-4,88 (м, 1H), 4,34 (д, J=50,0 Гц, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,29 (с, 6H), 1,22 (с, 6H); 1H (NH) не обнаруживался.

Стадия 3. Неочищенную смесь со стадии 2 растворяли в диоксане (8 мл) и DMSO (2 мл). Добавляли NaN₃ (400,0 мг, 6,15 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали соевым раствором (4 раза) для удаления DMSO. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного 4-азидо-6-хлор-N-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин в виде темно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z 328,2, 330,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,88 (с, 1H), 4,90-4,69 (м, 2H), 4,33 (д, J=50,0 Гц, 1H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,46-1,35 (м, 1H), 1,23 (с, 6H), 1,11 (с, 6H); 1H (NH) не обнаруживался.

Стадия 4. Неочищенный продукт со стадии 3 растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и AcOH (2 мл), и смесь охлаждали при 0°C. Добавляли порциями кусочки цинковой сетки (640,0 мг, 9,8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 6-хлор-N3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4-диамина (860,0 мг, 82% выход за 3 стадии).

MS m/z 302,2, 304,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 6,46 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,76-4,62 (м, 1H), 4,45 (д, J=55,0 Гц, 1H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,09 (с, 3H); 1H (NH) не обнаруживался.

Стадия 5. Раствор 6-хлор-N3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиридазин-3,4-диамина (860 мг, 2,8 ммоль) в AcOH (6 мл) охлаждали до 0°C. Растворяли NaNO₂ (280 мг, 4,0 ммоль) в воде (1 мл), и раствор медленно добавляли по каплям к реакционной смеси. Смесь затем постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-10% MeOH), с получением 6-хлор-3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина бисгидрохлорида (450 мг, 50% выход).

MS m/z 313,1, 315,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,87 (уш.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,59 (уш.с, 1H), 6,31-6,16 (м, 1H), 5,30 (д, J=45,0 Гц, 1H), 3,08 (т, J=13,6 Гц, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,52 (с, 3H); дополнительные 2H обусловлены бис HCl солью.

Стадия 6. Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-хлор-3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (200,0 мг, 0,64 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (70,0 мг, 10 моль.%) и 2-(4-хлор-2-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (270,0 мг, 0,90 ммоль). Флакон вакуумировали под вакуумом и продували аргоном, затем добавляли диоксан (2,2 мл) и водный раствор K₂CO₃ (2,0 М, 0,8 мл, 1,92 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции, растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-15% MeOH), с получением 6-(4-хлор-2-(метокси-метокси)фенил)-3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина (279,0 мг, 97%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 449,4, 451,4 [M+H]⁺.

Стадия 7. В сухой флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-(4-хлор-2-(метоксиметокси)фенил)-3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин (40,0 мг, 0,9 ммоль), бис(пинаколато)дибор (30,0 мг, 0,12 ммоль), Pd X-Phos G3 (4,0 мг, 0,05 ммоль) и KOAc (18,0 мг, 0,18 ммоль). Флакон вакуумировали и заполняли аргоном. Цикл ар-

гон/вакуумирование проводили по меньшей мере три раза, и затем во флакон добавляли диоксан (0,5 мл) при избыточном давлении Ag. Реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 2 ч. 3-((3S,4S)-3-Фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6-(2-(метокси-метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин использовали на следующей стадии без выделения. MS m/z 541,4 [M+H]⁺.

Стадия 8. К смеси со стадии 7 добавляли 2 М водный раствор K₂CO₃ (0,1 мл), Pd X-Phos G3 (4,0 мг, 0,05 ммоль) и 4-бром-1-метилпиперидин-2(1H)-он (20,0 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH), с получением 4-(4-(3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-3-(метоксиметокси)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-она (35 мг, 75% выход). MS m/z 522,4 [M+H]⁺.

Стадия 9. К раствору 4-(4-(3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-3-(метоксиметокси)фенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-она (35,0 мг, 0,067 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) и MeOH (100 мкл) добавляли 2,0 М HCl в Et₂O (1,5 мл, 0,75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Уменьшали объем растворителя путем испарения. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (0-30% MeOH/2,5%NH₄OH), с получением 4-(4-(3-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-3-гидроксифенил)-1-метилпиперидин-2(1H)-она (16,0 мг, 50% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

MS m/z 478,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,00 (уш.д, J=6,9 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,30-6,21 (м, 1H), 5,42 (д, J=50 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,55-3,45 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,67 (с, 3H); 2H не обнаруживались (NH и OH).

Используя методику, описанную для примера 38 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходных материалов, реагентов и реакционных условий, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
164	MS m/z 437,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,74-10,49 (м, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,47 (уш.д, J=12,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,32 (уш.с, 2H), 6,32-6,16 (м, 1H), 5,37 (д, J=45 Гц, 1H), 3,09 (т, J=13,6 Гц, 1H), 2,67-2,57 (м, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,68-1,61 (м, 3H), 1,61-1,49 (м, 3H); 1H не обнаруживался (OH).
168	MS m/z 437,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 8,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 6,22-6,10 (м, 1H), 5,52 (дд, J=50,0, 10,0 Гц, 1H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,73-2,62 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 6H), 1,75 (с, 3H), 1,68 (с, 3H); 3 H не обнаруживались (OH и 2 NH).
170	MS m/z 405,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,00 (с, 1H), 8,03 (уш.д, J=8,2 Гц, 3H), 7,16-7,37 (м, 2H), 5,44-5,61 (м, 1H), 3,52-3,65 (м, 1H), 3,13-3,19 (м, 2H), 2,93 (уш.дд, J=9,2, 2,5 Гц, 2H), 1,21 (с, 9H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).
172	MS m/z 479,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,22 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,36-6,15 (м, 1H), 5,42 (д, J=55,0 Гц, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,68 (с, 4H), 2,75 (уш.д, J=12,2 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,81(с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,67 (с, 3H); 2 H не обнаруживались (NH и OH).
173	MS m/z 455,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 12,69 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (д, J=10 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,10-5,90 (м, 1H), 5,95 (д, J=55 Гц, 1H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,19-2,25 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,26 (м, 3H), 1,14 (м, 3H); 1H не обнаруживался.
175	MS m/z 419,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,00 (с, 1H), 8,02 (уш.д, J=8,1 Гц, 3H), 7,24-7,30 (м, 2H), 5,92-6,00 (м, 1H), 4,30 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 2,98-3,06 (м, 1H), 2,75 (уш.дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 2,55-2,67 (м, 3H), 1,99-2,11 (м, 1H), 1,45 (с, 9H); 3 H не обнаруживались (2 NH и OH).

Примеры исследования биологической активности.

Приведенные далее примеры исследования биологической активности *in vitro* демонстрируют возможность применения соединений по настоящему изобретению для лечения болезни Гентингтона.

Для более подробного описания и облегчения понимания настоящего изобретения, далее приводятся неограничивающие примеры исследования биологической активности для более полной иллюстрации объема изобретения, и эти примеры не следует толковать как конкретно ограничивающие объем изобретения. Предполагается, что варианты настоящего изобретения, которые могут быть известны на данный момент или могут быть предложены позднее любым специалистом в данной области в рамках его компетенции, входят в объем настоящего изобретения и приведенных далее пунктов формулы изобретения.

Соединения формулы (I) подвергали испытанию с использованием анализа фирмы Meso Scale Discovery (MSD), описанного в патентном документе International Application No. PCT/US2016/066042, зарегистрированном 11 декабря 2016 года, в котором испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США US 62/265652, зарегистрированной 10 декабря 2015 года, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

Анализ эндогенного белка хантингтина, используемый в примере 1, был разработан с использованием платформы для электрохемилюминесцентного анализа фирмы MSD на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Пример 1.

Анализ эндогенного белка хантингтина.

На 96-луночные или 384-луночные планшеты фирмы Meso Scale Discovery (MSD) наносили в течение ночи при 4°C слой моноклонального антитела MW1 (для распознавания расширенного полиглутамина) или моноклонального антитела MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты промывали три раза с помощью 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (с помощью 100 мкл блокирующего буфера, 5% BSA в PBS) в течение 4-5 ч при комнатной температуре при ротационном встряхивании и затем промывали три раза с помощью промывочного буфера.

Образцы (25 мкл) переносили в планшет фирмы MSD, покрытый слоем антител, и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов, планшет промывали три раза промывочным буфером, и добавляли в каждую лунку 25 мкл вторичных антител # 5656S (Cell signaling, кроличьи моноклональные антитела) (разведенных до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 ч при комнатной температуре. После инкубации с вторичным антителом, лунки промывали промывочным буфером, после чего добавляли в каждую лунку 25 мкл козьего антитела против кроличьего SULFO TAG для вторичного детектирования (обязательный аспект системы MSD) (разбавленного до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 ч при комнатной температуре.

После промывки три раза промывочным буфером, в каждую пустую лунку добавляли 150 мкл буфера для считывания T с поверхностно-активным веществом (MSD), и планшет отображали на устройстве формирования изображения SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя, прилагаемыми для 96-луночных или 384-луночных планшетов. Полученные величины IC_{50} (мкМ) для испытуемых соединений представлены в табл. 1.

Как показано в табл. 1, испытуемые описанные в изобретении соединения имели следующие величины IC_{50} , величина IC_{50} в диапазоне между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ обозначена одной звездочкой (*), величина IC_{50} в диапазоне между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ обозначена двумя звездочками (**), величина IC_{50} в диапазоне между $> 0,5$ мкМ и ≤ 1 мкМ обозначена тремя звездочками (***), величина IC_{50} в диапазоне между $> 0,1$ мкМ и $\leq 0,5$ мкМ обозначена четырьмя звездочками (****) и величина $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ обозначена пятью звездочками (*****).

Таблица 1

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
1	****	62	*****	121	*****
2	****	63	*****	122	**
3	*****	64	**	123	*
4	*****	65	***	124	*****
5	*****	66	*****	125	****
6	***	67	*****	126	****
7	*****	68	*****	127	*****
8	**	69	*****	128	*****
9	**	70	*****	129	*****
10	*****	71	****	130	*****
11	**	72	****	131	*****
12	****	73	*****	132	***
13	****	74	****	133	****
14	****	75	****	134	*****
15	**	76	****	135	*****
16	****	77	*****	136	*****
17	*****	78	**	137	*****
18	*****	79	***	138	****
19	**	80	****	139	****
20	*****	81	**	140	*****
21	**	82	****	141	*****

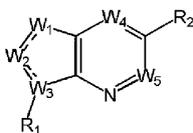
22	*****		83	*****		142	*****
23	*****		84	**		143	*****
24	*****		85	**		144	*****
25	*****		86	**		145	**
26	*****		87	*****		146	**
27	*****		88	*****		147	**
28	**		89	*****		148	*****
29	*****		90	*****		149	**
30	***		91	**		150	*****
31	*****		92	**		151	*****
32	*****		93	*****		152	*****
33	***		94	***		153	*****
34	*****		95	*****		154	*****
35	*****		96	*****		155	*
36	*****		97	*****		156	*****
37	*****		98	*****		157	*****
38	*****		99	*****		158	*****
39	*****		100	**		159	*****
40	*		101	***		160	*****
42	*****		102	*****		161	*****
43	***		103	*****		162	*****
46	***		104	*****		163	*****
47	**		105	*****		164	*****
48	*****		107	*****		165	*****
49	**		108	*****		166	*****
50	*****		109	*****		167	**
51	*****		110	*****		168	*****
52	***		111	*****		169	*****
53	*****		112	*****		170	**
54	*****		113	*****		171	*****
55	*****		114	**		172	*****
56	*****		115	*****		173	*****
57	*****		116	*****		174	*****
58	*****		117	*		175	***
59	*****		118	**		176	*****
60	**		119	*****			
61	**		120	*****			

Независимо от того, был ли цитируемый в изобретении документ конкретно и индивидуально указан как включенный в изобретение путем ссылки на него или нет, все упомянутые в изобретении документы включены в изобретение путем ссылок на них в любом и во всех смыслах, в равной мере как если бы полное содержание каждой конкретной ссылки было полностью изложено в изобретении.

После ознакомления с полным описанием предмета изобретения, для обычных специалистов в данной области должно быть очевидным, что тот же самый результат может быть достигнут в широком диапазоне эквивалентов, при этом не влияя на объем предмета изобретения или на конкретные аспекты, описанные в изобретении. Предполагается, что прилагаемую формулу изобретения следует рассматривать как включающую все такие эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его форма, где

каждая пунктирная линия представляет необязательную химическую связь, когда это допустимо с точки зрения валентности;

W₁ выбирают из группы, состоящей из C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O и S, когда это допустимо с точки зрения валентности;

W₂ выбирают из группы, состоящей из C-R_a, CH-R_a и N, когда это допустимо с точки зрения валентности, и

W₃ выбирают из группы, состоящей из C и N, когда это допустимо с точки зрения валентности;

где по меньшей мере один из W₁, W₂ или W₃ представляет собой N или N-R_b;

где когда W₁ представляет собой S или O, W₂ представляет собой C-R_a, и W₃ представляет собой C;

W₄ и W₅ представляют собой независимо C-R_a или N,

R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, и C₁₋₆алкил-амино;

R_b представляет собой водород;

R₁ представляет собой гетероцикл, и

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и S, и

где в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероцикл является незамещенным или замещенным с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃;

R₂ выбирают из группы, состоящей из фенила, гетероцикла и гетероарила,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, фенил, гетероцикл и гетероарил является незамещенным или замещенным с помощью одного, двух или трех заместителей R₅, и незамещенным или замещенным с помощью одного дополнительного заместителя R₆;

R₃ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкил-амино;

R₅ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, и оксима;

R₆ выбирают из группы, состоящей из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

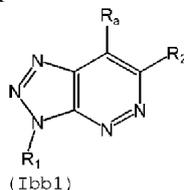
где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил является незамещенным или замещенный с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₈;

и

R₈ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из циано, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, дейтеро-C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, amino, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, и C₃₋₁₀циклоалкила;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой и стереоизмерной формы.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ibb1)



(Ibb1)

или его форма.

3. Соединение по п.1 или его форма, где R₁ представляет собой гетероцикл, выбранный группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, 1,2,5,6-тетрагидропиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинила, 3-азабицикло[3,1,0]гексила, (1R,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексила, 8-азабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-енила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-енила, 9-азабицикло[3,3,1]нонила, 0(1R,5S)-9-азабицикло-[3,3,1]нонила, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нонила и 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-енила, где гетероцикл является незамещенным или замещенным с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃.

4. Соединение по п.1 или его форма, где R₂ представляет собой фенил является незамещенным или замещенным с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и незамещенным или замещенным с помощью одного дополнительного заместителя R₆.

5. Соединение по п.1, где форма соединения представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, формиата, дигидрохлорида и дигидробромида.

6. Соединение или его форма, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

- 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил]фенол;
 5-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин;
 2-[6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]фенол;
 3-[2-гидрокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазин-6-ол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридазин;
 6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридазин;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)тиено[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)тиено[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)тиено[3,2-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридазин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридазин-5-ил]фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиено[3,2-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)тиено[3,2-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-3-ил]фенол;
 2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)-5H-пирроло-[3,2-c]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ил)-5Н-пирроло-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол;
 3-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин;
 4-фтор-2-(1Н-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1Н-пиразол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 4-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 7-[(3-экс)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-3-[2,3-ди-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин;
 4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1-метилпиридин-2(1Н)-он;
 4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бифенил-3,4'-диола;
 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[6-метокси-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[6-(метиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[7-(пиперазин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1Н-пиразол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[6-(этиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-фтор-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил][1,1'-бифенил]-3,4'-диола;
 2-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 4-{2-фтор-5-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-фенил}-1-метилпиридин-2(1Н)-он;
 2-[3-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{3-[(1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(1Н-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бензол-1,4-диола;
 3-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(пиразин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(пиридин-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 4-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;

2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенол;
2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенол;
5-(пиридин-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридин-3-ол;
2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиримидин-5-ол;
5-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]фенол;
5-(пиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(пиридазин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(пиримидин-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридазин-3-ол;
5-(1Н-пиррол-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]хинолин-7-ол;
(3Е)-3-(гидроксиимино)-6-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ол;
4-хлор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
1-циклопропил-4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-фенил} пиридин-2(1Н)-он;
4-фтор-5-(пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(тиофен-3-ил)фенол;
5-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
5-(1Н-имидазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
1-метил-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-бензимидазол-6-ол;
4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил} пиридин-2(1Н)-он;
5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-индазол-6-

ол;

- 5-(фуран-3-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-2-ил)фенол;
- 2-метил-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-1Н-бензимидазол-6-ол;
- 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол;
- 5-(2-аминопиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-[2-(диметиламино)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(3-фторпиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенол;
- 5-[5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-[2-(метиламино)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фуоро[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенол;
- 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3-тиазол-5-ил)фенол;
- 5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1Н-пиразол-3-карбонитрил;
- 2-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенил}-1,3-тиазол-5-карбонитрил;
- 5-(1,3-оксазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенол;
- 5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(1Н-имидазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенол;
- 6-[4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензотриазол-7-ил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин;
- 5-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(1,2-оксазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(5-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(1-этил-5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(2-этоксипиридин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 5-(6-этоксипиримидин-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
- 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-

([1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-
 ([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенол;
 5-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетра-етилпиперидин-4-ил)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 6-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-
 ил]фенил}пиримидин-4(3Н)-он;
 5-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 4-{3-гидрокси-4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-
 ил]фенил}-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил;
 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1,2,4-
 тиadiaзол-5-ил)фенол;
 5-(4-фтор-1Н-бензотриазол-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-
 ил]пиридин-3-ол;
 5-(3-бром-1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-[3-
 (трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-
 6-ил]пиридин-3-ол;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-
 ил]пиридин-3-ол;
 5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-6-ил)фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)фенол;
 5-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-
 с]пиридазин-5-ил]фенол;
 5-(2,4-диметил-1Н-имидазол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-
 ([1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-6-ил)фенол;
 5-(3-метил-1,2,4-тиadiaзол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(4-фтор-2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

с]пиридазин-6-ил)фенол;
 5-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил)фенол;
 5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил]фенол;
 5-(4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил)фенол;
 5-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил)фенол;
 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-
 5-ил)фенол;
 5-(имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 с]пиридазин-6-ил)фенол;
 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-
 триазол-2-ил)фенол;
 2-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-
 5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(пиримидин-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-
 ил]фенол;
 5-(пиримидин-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-
 ил]фенол;
 5-(пиримидин-5-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-
 ил]фенол;
 2-{3-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-
 5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-
 с]пиридазин-5-ил]фенол;
 2-{3-[3-(трет-бутиламино)циклобутил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-
 ил)фенол;
 4-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-
 ил}-3-гидрокси-фенил)-1-метилпиримидин-2(1Н)-он;
 6-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-
 ил}-3-гидрокси-фенил)-3-метилпиримидин-4(3Н)-он;
 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил} фенол;
 2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-
 ил)фенол;
 2-{3-[3-(трет-бутиламино)циклопентил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-
 ил)фенол; и
 2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло-[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-
 ил)фенол;
 где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой и стереоизомерной формы.
 7. Соль соединения по п.6 или его формы, выбранная из группы, состоящей из следующих солей
 соединений
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридазин-5-
 ил]фенола гидрохлорид;
 5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-
 б]пиридазина гидрохлорид;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-
 ил]фенола гидрохлорид;
 3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-
 с]пиридазина гидрохлорид;
 2-[6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо-[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-
 пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;
 3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-6-метил-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-
 имидазо[4,5-с]пиридазина гидрохлорид;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-
 6-ил]фенола гидрохлорид;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-
 б]пиридазин-2-ил]фенола гидрохлорид;
 3-[2-гидрокси-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-имидазо[4,5-
 с]пиридазин-6-ола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина гидрохлорид;

6-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазина гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиридазина гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)тиено[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ил)-5H-пирроло-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен-7-ил)-5H-пирроло-[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[7-(8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[7-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-7-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-с]пиридазин-3-ил]фенола гидрохлорид;

3-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазина гидрохлорид;

4-фтор-2-(1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидрохлорид;

4-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидробромид;

7-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-3-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пирроло-[2,3-с]пиридазина гидрохлорид;

4-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]бифенил-3,4'-диола гидробромид;

5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]фенола гидробромид;

2-[6-метокси-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[6-(метиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[6-(этиламино)-7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-[3-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

- 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]фенола гидрохлорид;
- 2-{3-[3-(трет-бутиламино)циклобутил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
- 4-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она гидрохлорид;
- 6-(4-{3-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-3-гидроксифенил)-3-метилпиримидин-4(3Н)-она дигидрохлорид;
- 2-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола гидрохлорид и
- 2-{3-[3-(трет-бутиламино)циклопентил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
- где форму соединения представляет собой стереоизомерная форма.
8. Способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его формы по любому из пп.1-7.
9. Способ по п.8, где эффективное количество соединения или его формы находится в диапазоне от 0,001 мг/кг/сутки до 500 мг/кг/сутки.
10. Применение соединения или его формы по любому из пп.1-7 в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.
11. Применение соединения или его формы по любому из пп.1-7 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта.
12. Применение по п.11, где эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,1 нг до 10000 мг.
13. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его форму по любому одному из пп.1-5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
14. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его форму по п.6 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
15. Фармацевтическая композиция, включающая соль соединения или его формы по п.7 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
16. Соединение, где соединение представляет собой 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол.
17. Соединение, где соединение представляет собой соль соединения, где соль соединения представляет собой 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола гидрохлорид.
18. Способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.16 или 17.
19. Способ по п.18, где эффективное количество соединения находится в диапазоне от 0,1 нг до 10000 мг.
20. Применение соединения по п.16 или 17 для получения лекарственного средства для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.
21. Применение соединения по п.16 или 17 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта.
22. Применение по п.21, где эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,1 нг до 10000 мг.
23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.16 или 17 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

