

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391247 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.24(22) Дата подачи заявки  
2021.10.20

(51) Int. Cl. C07D 237/16 (2006.01)  
C07D 237/32 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01)  
A61K 31/502 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 1/18 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 5/00 (2006.01)  
A61P 5/14 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6-(4-НИТРОФЕНОКСИ)-2Н-ПИРИДАЗИН-3-ОНА И 6-(4-АМИНОФЕНОКСИ)-2Н-ПИРИДАЗИН-3-ОНА В КАЧЕСТВЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АНАЛОГОВ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 63/104,898; 63/150,616

(32) 2020.10.23; 2021.02.18

(33) US

(86) PCT/US2021/055865

(87) WO 2022/087141 2022.04.28

(71) Заявитель:

МАДРИГАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)

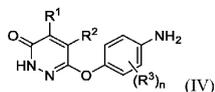
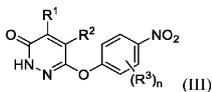
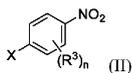
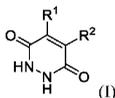
(72) Изобретатель:

Конфалоне Паскуале Н., Феллекоп А.  
Самуэль (US)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) В изобретении представлен способ получения производных пиридазинона, включающий приведение в контакт соединения формулы (I) или его соли (I) с соединением формулы (II) или его солью (II) с образованием соединения формулы (III) или его соли (III). Затем соединение формулы (III) можно превратить в соединение формулы (IV):(IV), которое можно использовать для получения соединений для лечения заболевания или расстройства печени или липидного заболевания или расстройства.



A1

202391247

202391247

A1

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6(4-НИТРОФЕНОКСИ)2Н-ПИРИДАЗИНЗОНА И 6(4АМИНОФЕНОКСИ)2Н-ПИРИДАЗИН-3-ОНА  
В КАЧЕСТВЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АНАЛОГОВ  
ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявкам на патент США № 63/104,898, поданной 23 октября 2020 г., и 63/150,616, поданной 18 февраля 2021 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[002] Изобретение относится к способам получения производных пиридазинона.

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[003] Гормоны щитовидной железы имеют решающее значение для нормального роста и развития, а также для поддержания метаболического гомеостаза. Циркулирующие уровни гормонов щитовидной железы жестко регулируются по механизмам обратной связи в оси гипоталамус/гипофиз/щитовидная железа (НРТ). Дисфункция щитовидной железы, ведущая к гипотиреозу или гипертиреозу, ясно демонстрирует, что гормоны щитовидной железы оказывают глубокое влияние на сердечную функцию, массу тела, метаболизм, скорость метаболизма, температуру тела, уровень холестерина, кости, мышцы и поведение.

[004] Разработка аналогов гормонов щитовидной железы, которые позволяют избежать нежелательных эффектов гипертиреоза и гипотиреоза при сохранении полезных эффектов гормонов щитовидной железы, откроет новые возможности лечения пациентов с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, диабет и другие расстройства и заболевания, такие как стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз, рак щитовидной

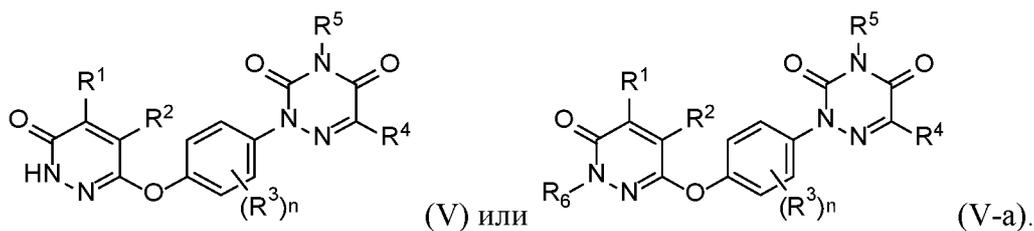
железы, заболевания щитовидной железы, резистентность к гормонам щитовидной железы и связанные с ними расстройства и заболевания.

[005] Существует потребность в разработке новых методов получения пиридазиновых соединений в качестве аналогов гормонов щитовидной железы.

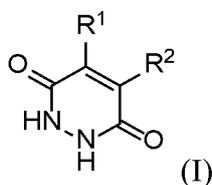
## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] Настоящее изобретение, в частности, обеспечивает способы синтеза аналогов гормонов щитовидной железы, таких как пиридазиновые соединения и их соли. Например, настоящее изобретение относится к способам синтеза аналогов гормона щитовидной железы, таких как пиридазиновые соединения и их соли, не основанным на методе Гриньяра. Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям для синтеза пиридазиновых соединений или их солей.

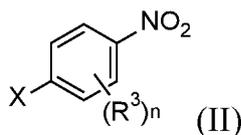
[007] В изобретении предложен способ синтеза соединения формулы V или Va:



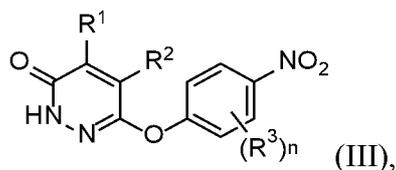
[008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (I), его таутомера или соли:



с соединением формулы (II) или его солью:



в первом органическом растворителе в присутствии основания с образованием соединения формулы (III) или его соли:



при этом:

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> гидроксialкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксialкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксialкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -

CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

X представляет собой галоген; и

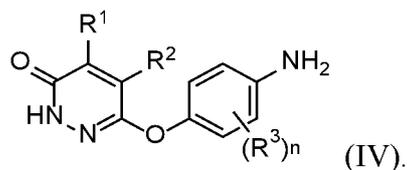
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[009] В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель включает диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (ДМАЦ), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ), диоксан или ацетон.

[010] В некоторых вариантах осуществления основание содержит карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), бикарбонат натрия (NaHCO<sub>3</sub>), карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или бикарбонат калия (KHCO<sub>3</sub>).

[011] В некоторых вариантах приведение в контакт происходит при комнатной температуре или выше.

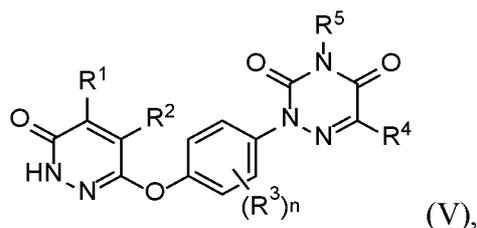
[012] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли со вторым органическим растворителем и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV) или его соли:



[013] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент включает газообразный водород (H<sub>2</sub>) и палладий на угле (Pd/C), газообразный H<sub>2</sub> и никель Raney®, газообразный H<sub>2</sub> и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова.

[014] В некоторых вариантах приведение в контакт происходит при комнатной температуре или выше.

[015] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с R<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>5</sup>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> с образованием соединения формулы (V) или его соли:



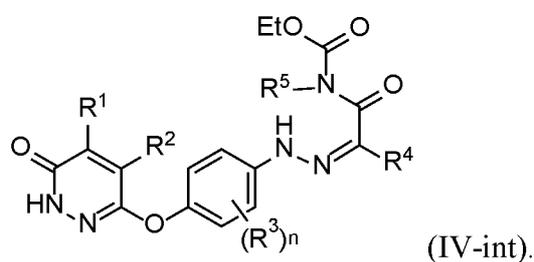
при этом:

R<sup>4</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом; и

R<sup>5</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

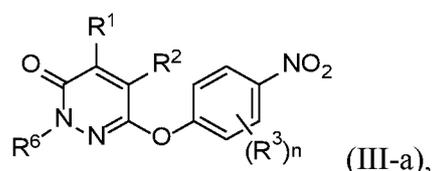
[016] В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с R<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>5</sup>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> в присутствии окислителя и кислоты с образованием соединения формулы (IV-int) или его соли:



[017] В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой нитрит натрия (NaNO<sub>2</sub>) или нитрит калия (KNO<sub>2</sub>). В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлороводородную кислоту (HCl) или уксусную кислоту (AcOH).

[018] В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение в контакт соединения формулы (IV-int) с основанием с образованием соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ацетат натрия (NaOAc) или ацетат калия (KOAc).

[019] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли с R<sup>6</sup>X с образованием соединения формулы (III-a) или его соли:



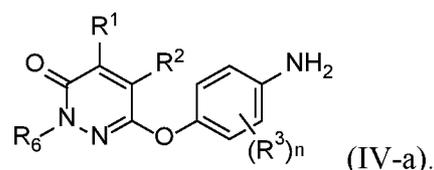
при этом:

R<sup>6</sup> представляет собой -CN, -OH, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом; и

X соответствует определению, приведенному в настоящем документе для формулы (II).

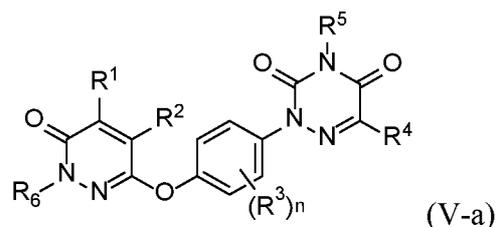
[020] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (III-a) или его соли со вторым органическим растворителем и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV-a) или его соли:



[021] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент содержит газообразный H<sub>2</sub> и Pd/C, газообразный H<sub>2</sub> и никель Raney®, газообразный H<sub>2</sub> и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова.

[022] В некоторых вариантах приведение в контакт происходит при комнатной температуре или выше.

[023] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (IV-a) или его соли с R<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>5</sup>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> с образованием соединения формулы (V-a) или его соли:

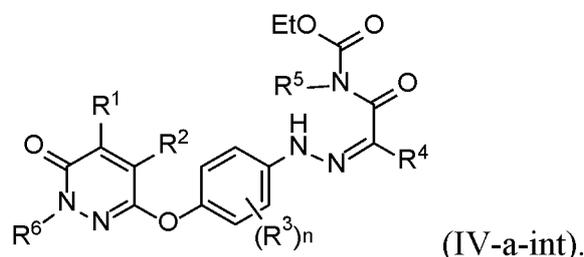


при этом:

$R^4$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминокалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом; и

$R^5$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминокалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$ .

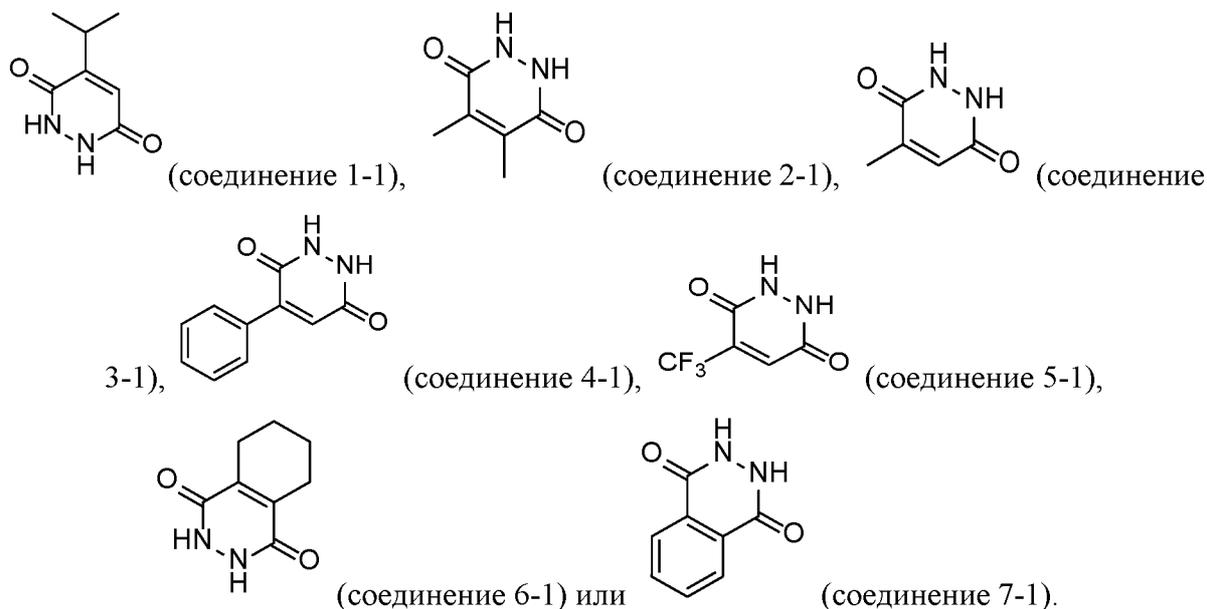
[024] В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение в контакт соединения формулы (IV-a) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  в присутствии окислителя и кислоты с образованием соединения формулы (IV-a-int) или его соли:



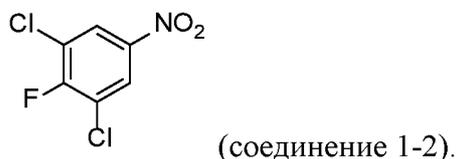
[025] В некоторых вариантах осуществления окислительный агент представляет собой  $NaNO_2$  или  $KNO_2$ . В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой  $HCl$  или  $AcOH$ .

[026] В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение соединения формулы (IV-a-int) в контакт с основанием с образованием соединения формулы (V-a). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой NaOAc или KOAc.

[027] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой 4-изопропилпиридазин-3,6-диол (соединение 1-1), 4,5-диметил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (соединение 2-1), 4-метил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (соединение 3-1), 4-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (соединение 4-1), 4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (соединение 5-1), 2,3,5,6,7,8-гексагидрофталазин-1,4-дион (соединение 6-1) или 2,3-дигидрофталазин-1,4-дион (соединение 7-1):

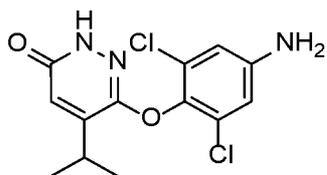


[028] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (соединение 1-2):

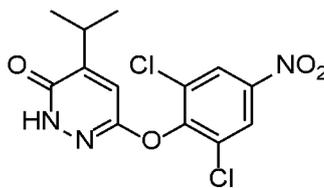


[029] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-изопропилпиридазин-3(2H)-он (соединение 1-3), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-изопропилпиридазин-3(2H)-он (соединение 1-4), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4,5-диметилпиридазин-3(2H)-он (соединение 2-2), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-метилпиридазин-

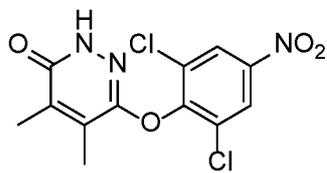
3(2H)-он (соединение 3-2), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метилпиридазин-3(2H)-он (соединение 3-3), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-фенилпиридазин-3(2H)-он (соединение 4-2), 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 5-2), 4-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1(2H)-он (соединение 6-2) или 4-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)фталазин-1(2H)-он (соединение 7-2):



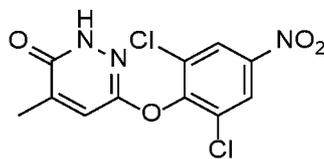
(соединение 1-3),



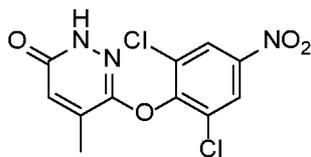
(соединение 1-4),



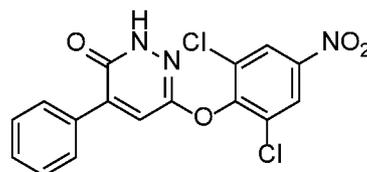
(соединение 2-2),



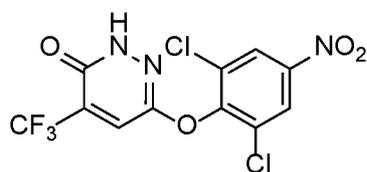
(соединение 3-2),



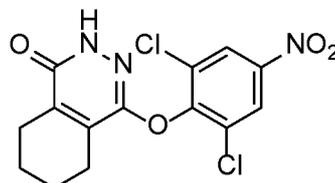
(соединение 3-3),



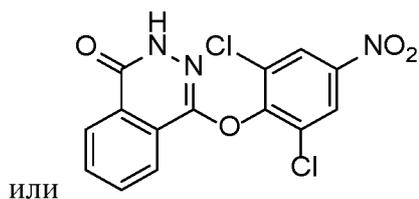
(соединение 4-2),



(соединение 5-2),



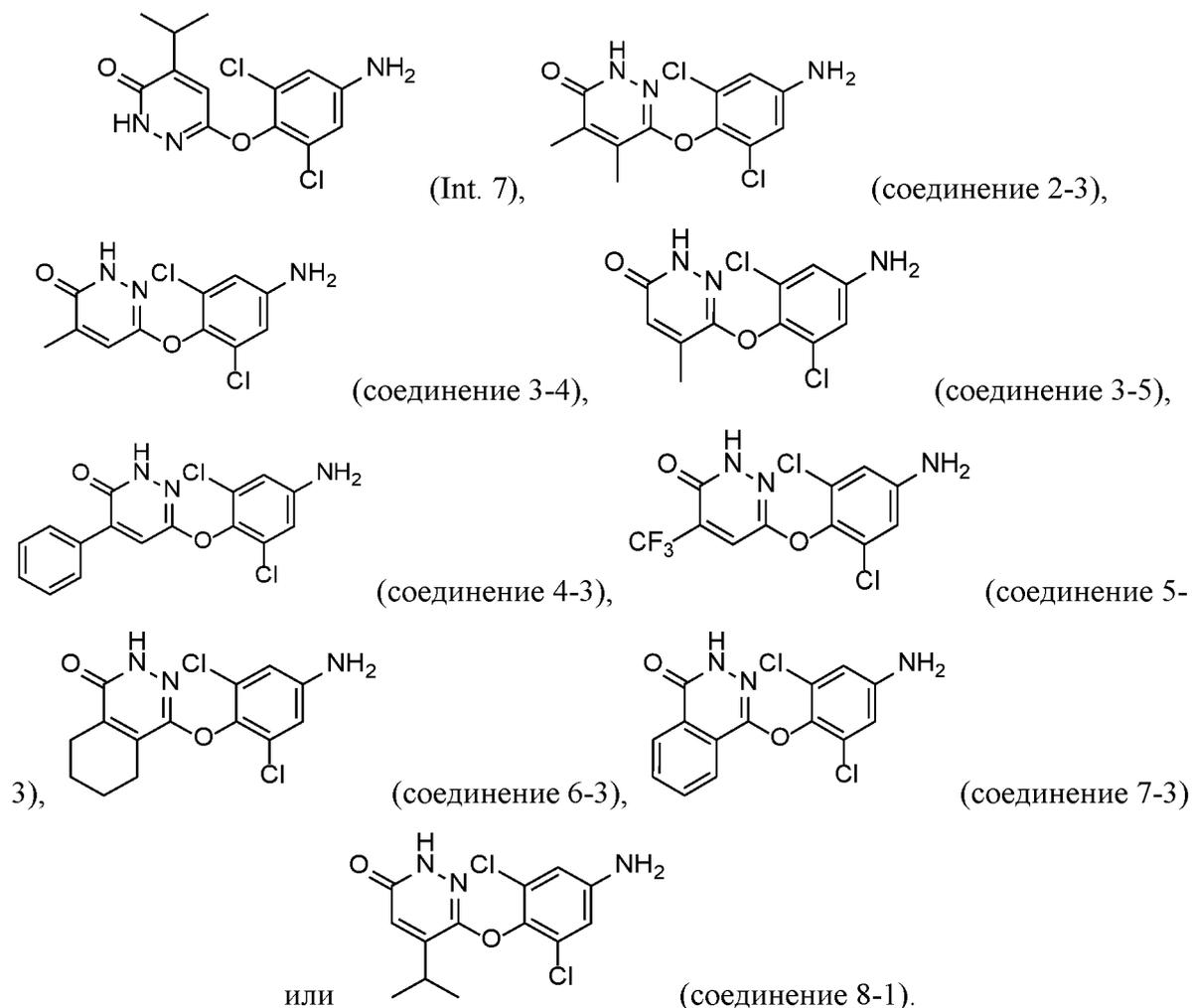
(соединение 6-2)



(соединение 7-2).

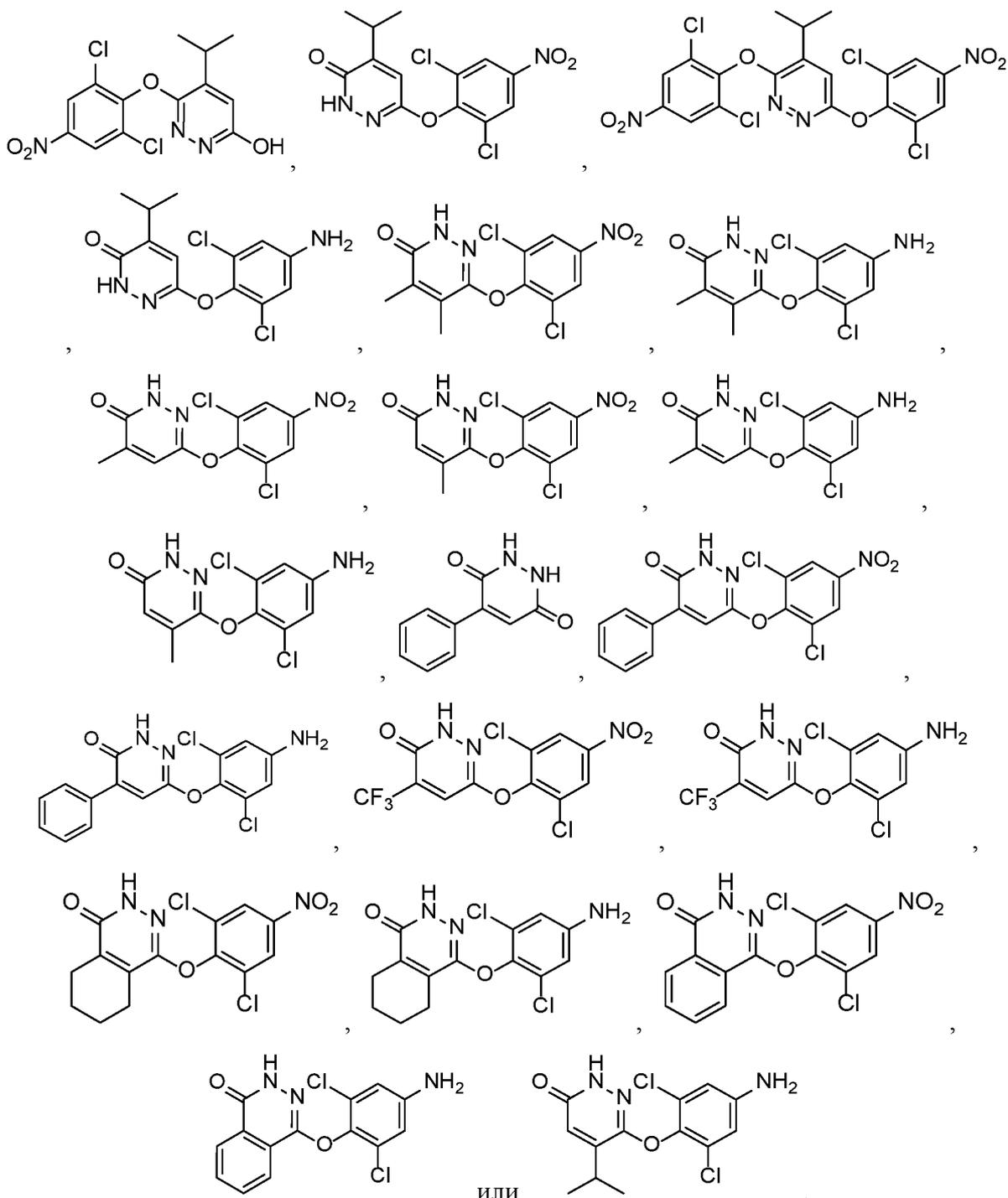
[030] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропилпиридазин-3(2H)-он (Int. 7), 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4,5-диметилпиридазин-3(2H)-он (соединение 2-3), 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-метилпиридазин-3(2H)-он (соединение 3-4), 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метилпиридазин-3(2H)-он (соединение 3-5), 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-фенилпиридазин-3(2H)-он

(соединение 4-3), 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (соединение 5-3), 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1(2H)-он (соединение 6-3), 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)фталазин-1(2H)-он (соединение 7-3) или 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-изопропилпиридазин-3(2H)-он (соединение 8-1):



[031] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (MGL-3196).

[032] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее структуру



### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[033] В настоящем изобретении предложены способы получения производных пиридазинона, отличные от способа Гриньяра. По сравнению со способами Гриньяра для получения производных пиридазинона, описанные в настоящем документе способы, отличные от способов Гриньяра, имеют преимущество, по крайней мере потому, что они не требуют использования опасных и дорогостоящих

реагентов Гриньяра для получения промежуточных продуктов для получения производных пиридазинона, таких как MGL-3196.

[034] Некоторые аспекты настоящего описания относятся к одной или более стадиям в схеме синтеза согласно схеме 1, схеме 2 или схеме 3 ниже:

Схема 1:

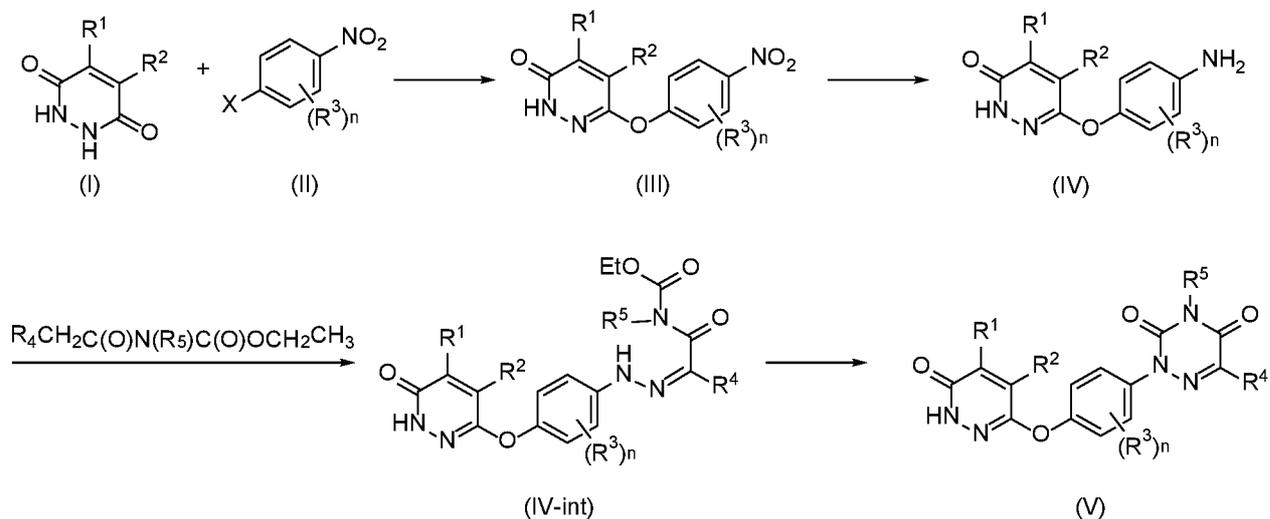
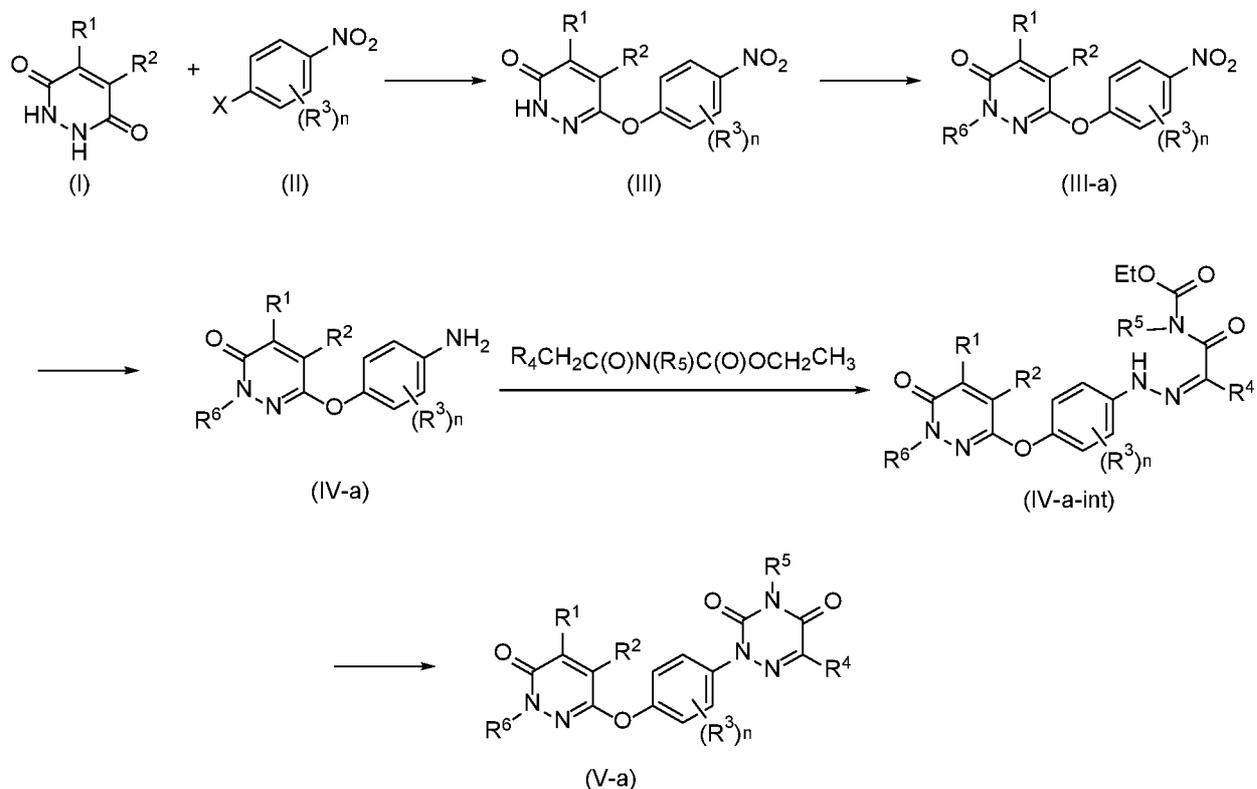
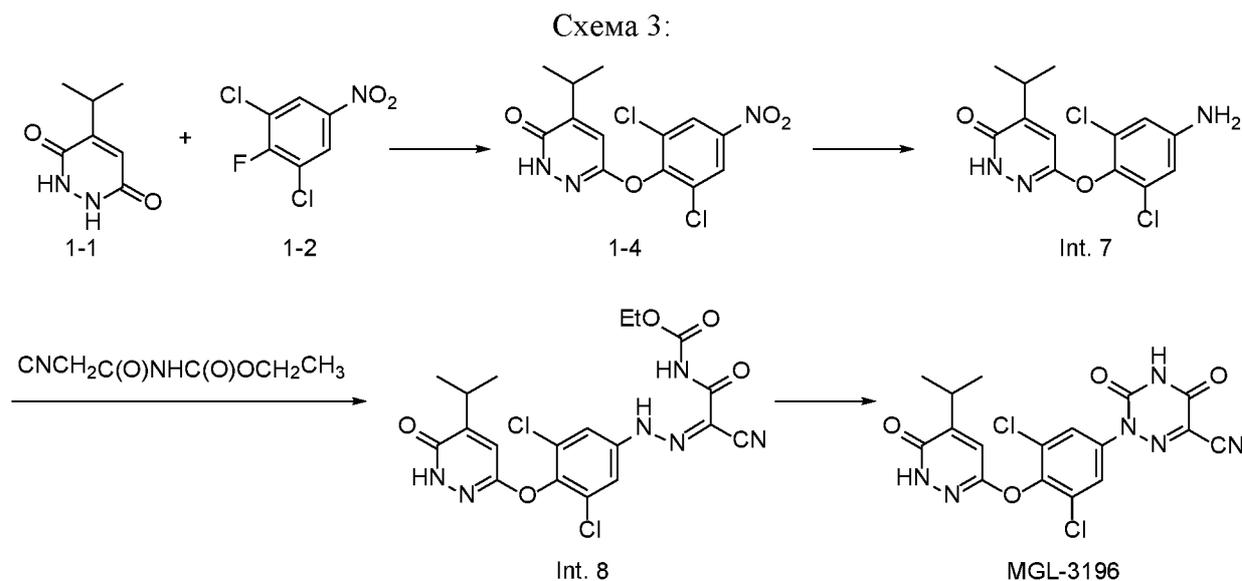
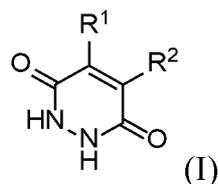


Схема 2:

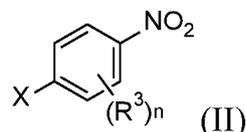




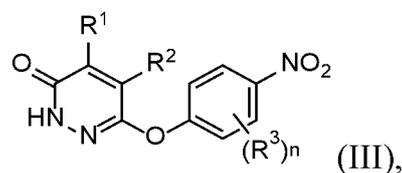
[035] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт соединения формулы (I), его таутомера или соли:



с соединением формулы (II) или его солью:



в первом органическом растворителе в присутствии основания с образованием соединения формулы (III) или его соли:



при этом:

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, дейтерий,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом;

X представляет собой галоген; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[036] В некоторых вариантах осуществления n равен 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 4.

[037] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в  $R^1$  независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[038] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород.

[039] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_4$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_4$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[040] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_4$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо

необязательно замещены одним или более оксо, дейтериум, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом.

[041] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; при этом каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещены одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил.

[042] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил.

[043] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой изопентил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой изогексил.

[044] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>4</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>5</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6</sub> алкенил.

[045] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_2$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_3$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_4$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_5$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_6$  алкинил.

[046] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в  $R^2$  независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[047] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$  представляет собой водород, дейтерий,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$  представляет собой дейтерий.

[048] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в  $R^3$  независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[049] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют арил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют гетероарил.

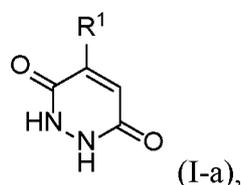
[050] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют 6-членный циклоалкил.

[051] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют арил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют 6-членный арил.

[052] В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, такой как галоген, фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>3</sup> представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой дейтерий, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой дейтерий или галоген.

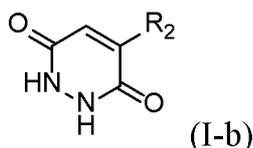
[053] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой йод.

[054] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



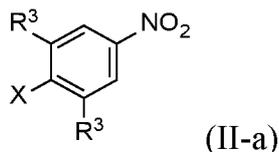
его таутомер или соль, где R<sup>1</sup> является таким, как описано в настоящем документе для формулы (I).

[055] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b):



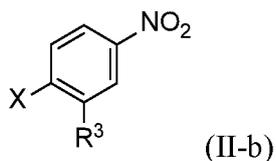
его таутомер или соль, где  $R^2$  является таким, как описано в настоящем документе для формулы (I).

[056] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-a):



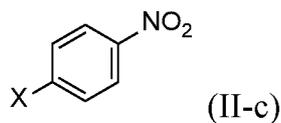
или его соль, где X и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (II).

[057] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-b):



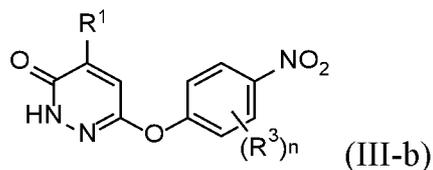
или его соль, где X и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (II).

[058] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-c):



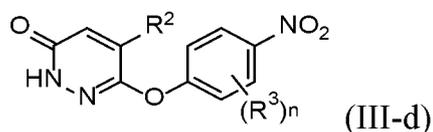
или его соль, где X является таким, как описано в настоящем документе для формулы (II).

[059] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-b):



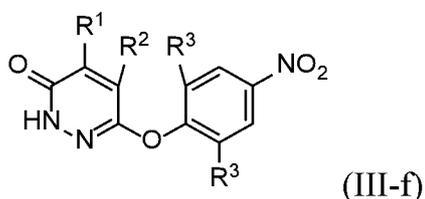
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III).

[060] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-d):



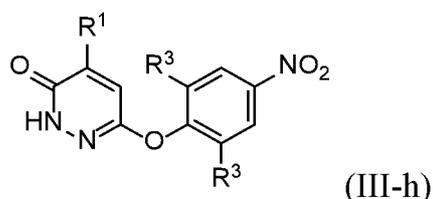
или его соль, где  $R^2$ ,  $R^3$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III).

[061] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-f):



или его соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III).

[062] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-h):

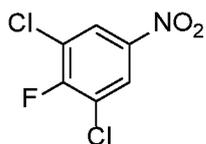


или его соль, где  $R^1$  и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III).

[063] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой 4-изопропилпиридазин-3,6-диол (соединение 1-1):

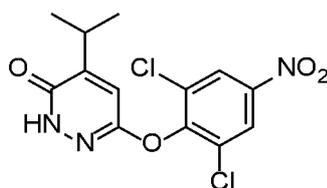


[064] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (соединение 1-2):



(соединение 1-2).

[065] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-изопропилпиридазин-3(2H)-он (соединение 1-4):

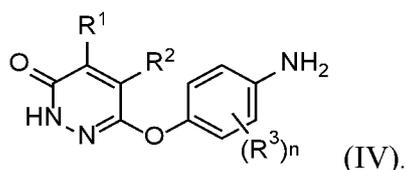


(соединение 1-4).

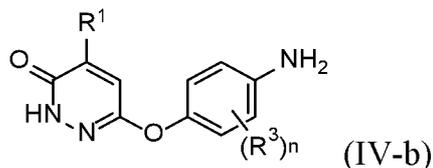
[066] Первый органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (III), может включать ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (III), представляет собой ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель включает ДМФА. В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель представляет собой ДМФА.

[067] Основание, используемое в синтезе соединения формулы (III), может содержать  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в синтезе соединения формулы (III), представляет собой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание добавляют в виде твердого вещества.

[068] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли со вторым органическим растворителем и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV) или его соли:

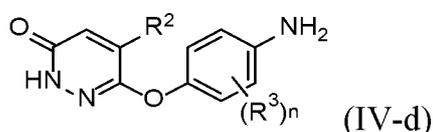


[069] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV-b):



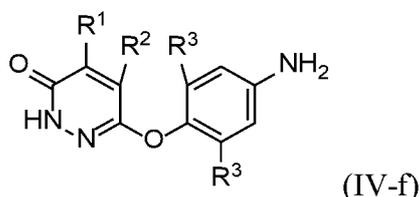
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV).

[070] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV-d):



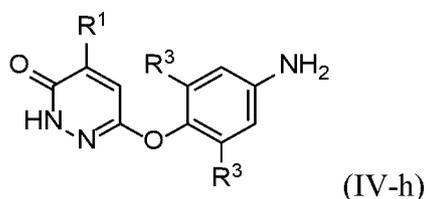
или его соль, где  $R^2$ ,  $R^3$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV).

[071] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV-f):



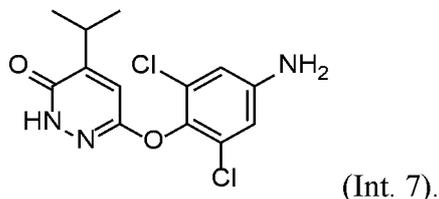
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV).

[072] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV-h):



или его соль, где  $R^1$  и  $R^3$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV).

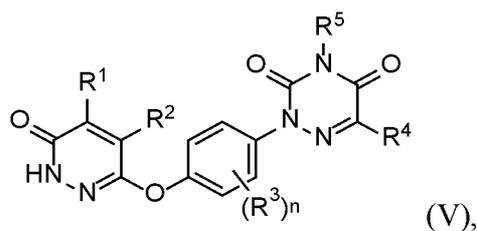
[073] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси) -4-изопропилпиридазин-3(2H)-он (Int. 7):



[074] Второй органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (IV), может включать ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. Второй органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (IV), представляет собой ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель представляет собой ТНФ.

[075] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV), может включать газообразный  $H_2$  и Pd/C, газообразный  $H_2$  и никель Raney®, газообразный  $H_2$  и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV), представляет собой газообразный  $H_2$  и Pd/C, газообразный  $H_2$  и никель Raney®, газообразный  $H_2$  и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент содержит газообразный  $H_2$  и Pd/C. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой газообразный  $H_2$  и Pd/C.

[076] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  с образованием соединения формулы (V) или его соли:



при этом:

$R^4$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом; и

$R^5$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$ .

[077] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в  $R^4$  независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[078] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой водород, дейтерий или галоген.

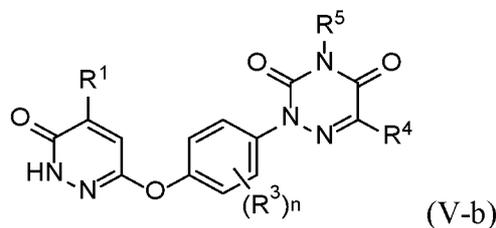
[079] В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-CN$ .

[080] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в  $R^5$  независимо необязательно замещен одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом.

[081] В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$  алкил.

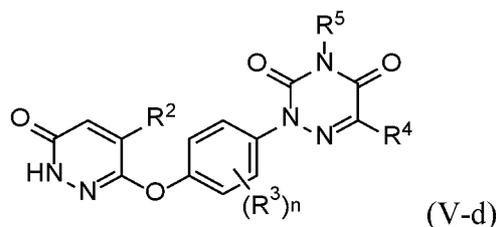
[082] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^5$  представляет собой водород.

[083] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-b):



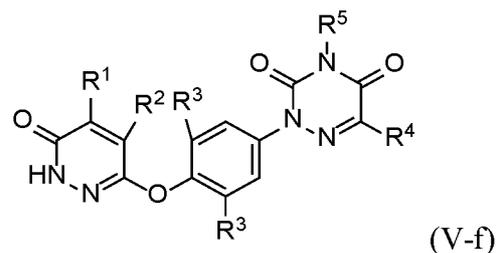
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III).

[084] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-d):



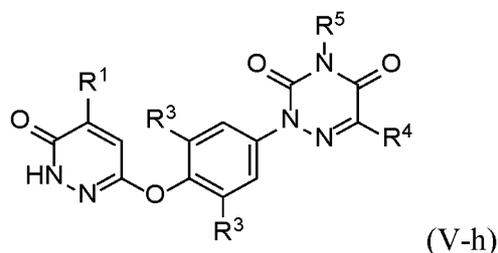
или его соль, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (V).

[085] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-f):



или его соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  описаны в настоящем документе для формулы (V).

[086] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (V-h):

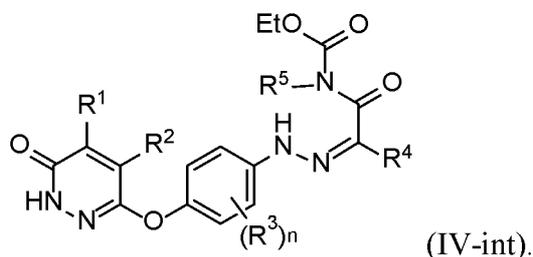


или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (V).

[087] В некоторых вариантах осуществления  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  представляет собой  $CNCH_2C(O)NHC(O)OCH_2CH_3$ .

[088] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) представляет собой 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (MGL-3196).

[089] В некоторых вариантах осуществления перед образованием соединения формулы (V) способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  как описано выше, в присутствии окислительного агента и кислоты с образованием соединения формулы (IV-int) или его соли:

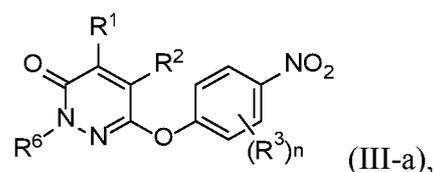


[090] В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-int), может содержать  $NaNO_2$ ,  $KNO_2$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-int), представляет собой  $NaNO_2$ ,  $KNO_2$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота,

используемая в синтезе соединения формулы (V-int), может включать HCl, AcOH или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота, используемая в синтезе соединения формулы (V-int), представляет собой HCl, AcOH или их комбинацию.

[091] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (IV-int) с основанием с образованием соединения формулы (V). В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в синтезе соединения формулы (V), может содержать ацетат натрия (NaOAc), ацетат калия (KOAc) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в синтезе соединения формулы (V), представляет собой NaOAc, KOAc или их комбинацию.

[092] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли с R<sup>6</sup>X с образованием соединения формулы (III-a) или его соли:



при этом:

R<sup>6</sup> представляет собой -CN, -OH, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом; и

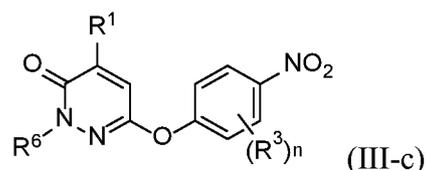
X соответствует определению, приведенному в настоящем документе для формулы (II).

[093] В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в R<sup>6</sup> независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -

$\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкилом или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкилом.

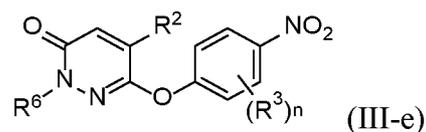
[094] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил.

[095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-a) представляет собой соединение формулы (III-c):



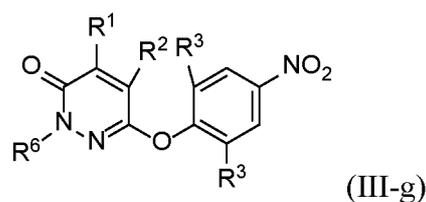
или его соль, где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III-a).

[096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-a) представляет собой соединение формулы (III-e):



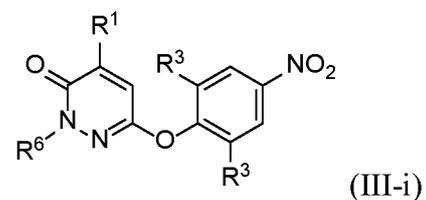
или его соль, где  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III-a).

[097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-a) представляет собой соединение формулы (III-g):



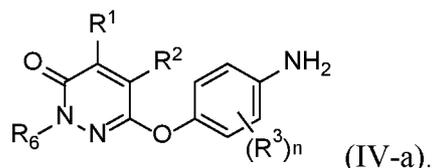
или его соль, где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^6$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III-a).

[098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III-a) представляет собой соединение формулы (III-i):



или его соль, где R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup> являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (III-a).

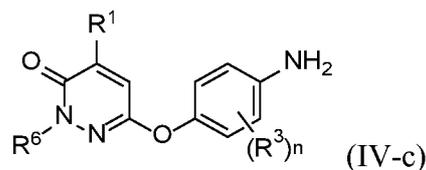
[099] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (III-a) или его соли со вторым органическим растворителем и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV-a) или его соли:



[0100] В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a), может включать ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a), представляет собой ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан, ацетон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель содержит ТГФ. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель представляет собой THF.

[0101] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a), может включать газообразный H<sub>2</sub> и Pd/C, газообразный H<sub>2</sub> и никель Raney®, газообразный H<sub>2</sub> и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a), представляет собой газообразный H<sub>2</sub> и Pd/C, газообразный H<sub>2</sub> и никель Raney®, газообразный H<sub>2</sub> и оксид платины (IV), хлорид двухвалентного железа или хлорид двухвалентного олова. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент содержит газообразный H<sub>2</sub> и Pd/C. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой газообразный H<sub>2</sub> и Pd/C.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV-a) представляет собой соединение формулы (IV-c):



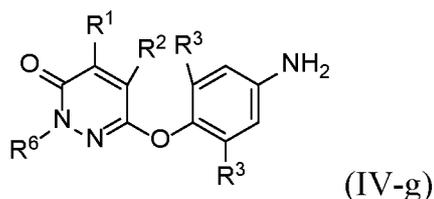
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV-a).

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV-a) представляет собой соединение формулы (IV-e):



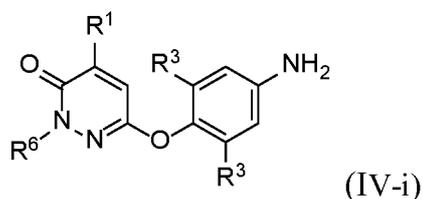
или его соль, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV-a).

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV-a) представляет собой соединение формулы (IV-g):



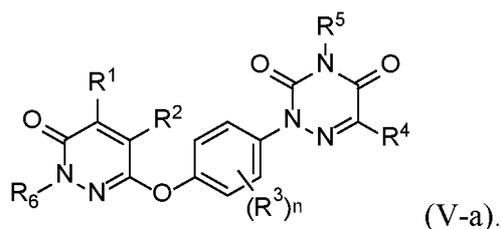
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^6$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV-a).

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV-a) представляет собой соединение формулы (IV-i):

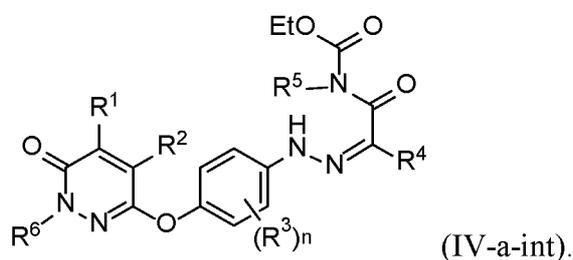


или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^6$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (IV-a).

[0106] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (IV-a) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$ , как описано выше, с образованием соединения формулы (V-a) или его соли:



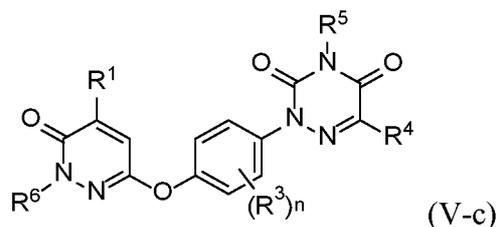
[0107] В некоторых вариантах осуществления перед образованием соединения формулы (V-a) способ включает приведение в контакт соединения формулы (IV-a) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  как описано выше, в присутствии окислительного агента и кислоты с образованием соединения формулы (IV-a-int) или его соли:



[0108] В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a-int), может содержать  $NaNO_2$ ,  $KNO_2$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в синтезе соединения формулы (IV-a-int), представляет собой  $NaNO_2$ ,  $KNO_2$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота, используемая в синтезе соединения формулы (IV-a-int), может включать  $HCl$ ,  $AcOH$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота, используемая в синтезе соединения формулы (IV-a-int), представляет собой  $HCl$ ,  $AcOH$  или их комбинацию.

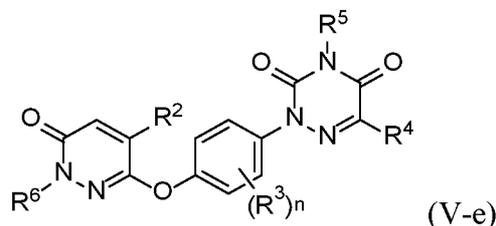
[0109] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения формулы (IV-a-int) с основанием с образованием соединения формулы (V-a). В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в синтезе соединения формулы (V-a), может содержать  $NaOAc$ ,  $KOAc$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в синтезе соединения формулы (V-a), представляет собой  $NaOAc$ ,  $KOAc$  или их комбинацию.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V-a) представляет собой соединение формулы (V-c):



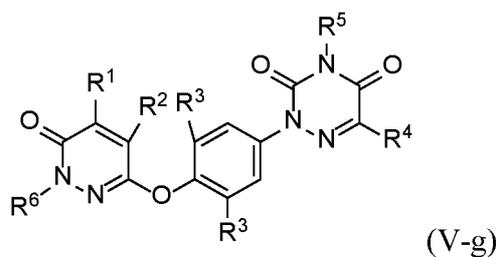
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (V-a).

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V-a) представляет собой соединение формулы (V-e):



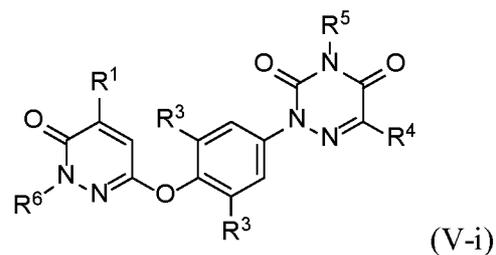
или его соль, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $n$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (V-a).

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V-a) представляет собой соединение формулы (V-g):



или его соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  являются такими, как описано в настоящем документе для формулы (V-a).

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V-a) представляет собой соединение формулы (V-i):

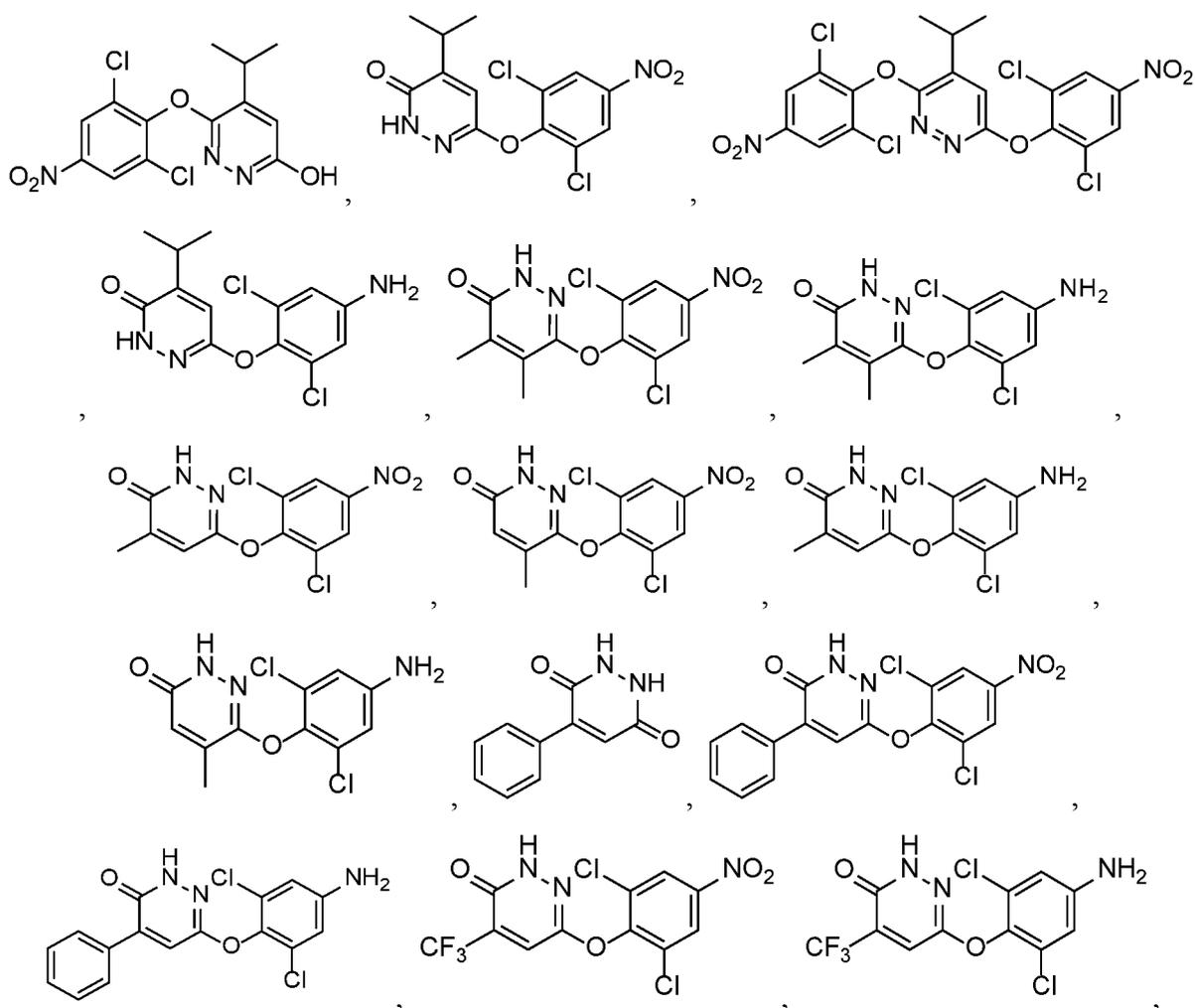


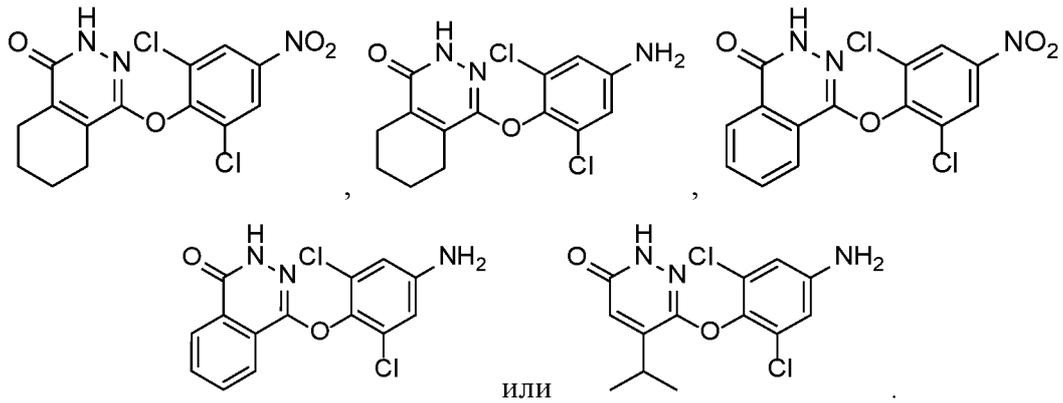
или его соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  описаны в настоящем документе для формулы (V-a).

[0114] Варианты соединений формулы (V) или (V-a) можно найти в WO 2019/240938, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения можно приводить в контакт при комнатной температуре, а также выше или ниже комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит при комнатной температуре.

[0116] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее структуру

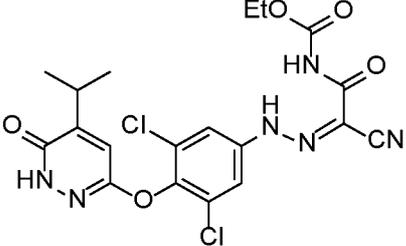
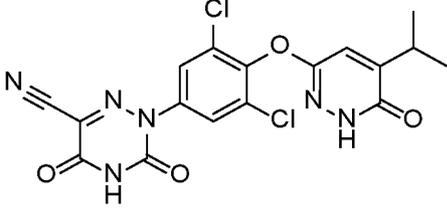
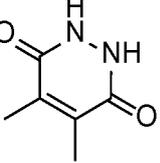
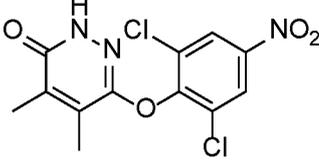
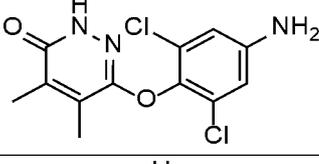
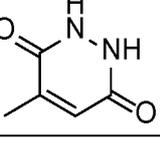
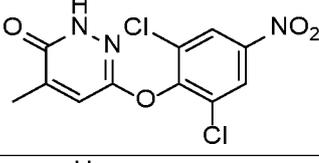
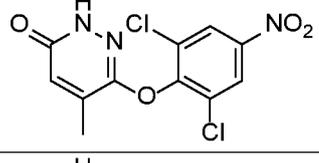
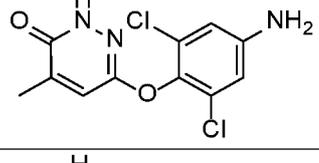
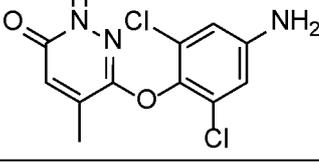


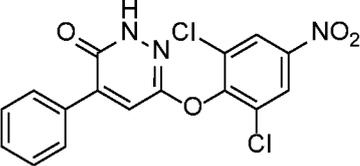
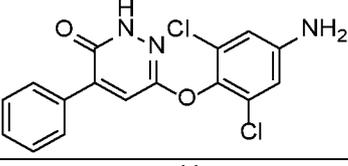
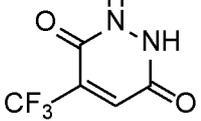
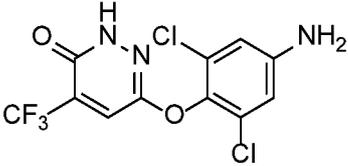
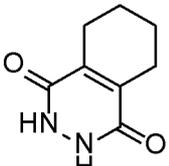
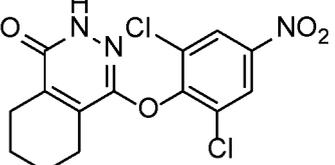
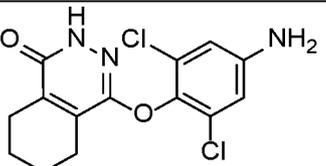
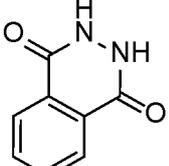


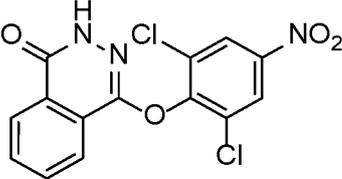
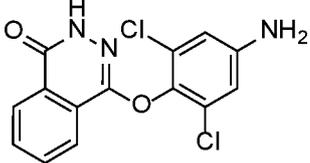
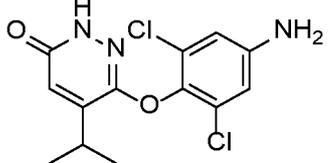
[0117] Примеры соединений по данному изобретению представлены ниже в таблице 1.

**Таблица 1. Соединения по настоящему изобретению**

| Номер соединения | Структура соединения |
|------------------|----------------------|
| 1-1              |                      |
| 1-2              |                      |
| 1-3              |                      |
| 1-4              |                      |
| 1-5              |                      |
| Int. 7           |                      |

|          |  |
|----------|--|
| Int. 8   |    |
| MGL-3196 |    |
| 2-1      |    |
| 2-2      |   |
| 2-3      |  |
| 3-1      |  |
| 3-2      |  |
| 3-3      |  |
| 3-4      |  |
| 3-5      |  |

|     |  |
|-----|--|
| 4-1 |    |
| 4-2 |    |
| 4-3 |    |
| 5-1 |    |
| 5-2 |   |
| 5-3 |  |
| 6-1 |  |
| 6-2 |  |
| 6-3 |  |
| 7-1 |  |

|     |  |
|-----|--|
| 7-2 |  |
| 7-3 |  |
| 8-1 |  |

### Фармацевтически приемлемые соли

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в качестве фармацевтических композиций.

[0119] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, имеют кислотные или основные группы и поэтому реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

[0120] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают те соли, которые получают реакцией соединений, описанных в настоящем документе, с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие как ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат,

бисульфит, бромид, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрогенфосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, g-гидроксibuтират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацинат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатундеконат и ксилолсульфонат.

[0121] Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных путем взаимодействия свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, без ограничений, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метафосфорная кислота, фосфорная кислота и т. п.; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоокислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоокислота, метансульфоокислота, этансульфоокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфооновая кислота, бензолсульфооновая кислота, 2-нафталинсульфооновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота,

трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

[0122] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения, которые содержат свободную кислотную группу, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типичные соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, а также соли алюминия и т. п. Примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия,  $N+(C1-4 \text{ алкил})_4$  и т. п.

[0123] Типичные органические амины, используемые для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. Следует понимать, что описанные в настоящем документе соединения также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления такой кватернизацией получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

### **Фармацевтические композиции и способы лечения**

[0124] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или соединения формулы (V) или (V-a) или их соль в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или соединения формулы (V) или (V-a), или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0125] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение или соединения

формулы (V) или (V-a) или их соль, полученные способом, описанным в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

[0126] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены общеизвестным способом, например, с помощью стандартных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены стандартным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Конечно, подходящая лекарственная форма зависит от выбранного пути введения.

[0127] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде геля.

[0128] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в форме таблетки.

[0129] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде пилюли.

[0130] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в капсуле.

[0131] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят в виде раствора.

[0132] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится, по крайней мере частично, к способу лечения заболевания или расстройства печени или липидного заболевания или нарушения путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (V) или (V-a) или его соли.

[0133] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство печени, которое лечат способами по изобретению, представляет собой жировую болезнь печени.

[0134] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство печени, которое лечат способами по изобретению, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство печени, которое лечат способами по изобретению, представляет собой НАСГ.

[0135] В некоторых вариантах осуществления липидное заболевание или нарушение, которое лечат способами по изобретению, выбирают из группы, состоящей из дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня ЛПВП и высокого уровня ЛПНП. В некоторых вариантах осуществления гиперхолестеринемия представляет собой гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (HeFH) или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию (HoFH).

[0136] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается риск развития описанного в настоящем документе заболевания или расстройства печени. В некоторых вариантах осуществления у субъекта существует риск развития липидного заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[0137] В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0138] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому рядовому специалисту в области, к которой относится настоящее описание. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема изобретения.

[0139] Когда предоставляется диапазон значений, подразумевается, что диапазон включает обе конечные точки с этим диапазоном, а также все промежуточные значения.

[0140] В англоязычной версии данного документа и прилагаемой формулы изобретения артикли «a» и «an» используются для обозначения одного или более (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта, если контекст явно не указывает на иное. Например, «сверхчистая форма» с указанным артиклем означает одну сверхчистую форму или более сверхчистых форм.

[0141] Фразу «и/или», используемая в настоящем документе и формуле изобретения, следует понимать как означающую «любой из двух или оба вместе». Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно указанных в предложении с фразой «и/или». Таким образом, неограничивающий пример использования фразы «А и/или В» в предложениях с расширяемой конструкцией, например, с фразой «содержащий», в одном варианте осуществления может относиться только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления — только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как А, так и В (необязательно включая другие элементы).

[0142] Если явно не указано иное, термины «приблизительно» и «около» являются синонимами. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «около» относятся к указанному количеству, значению, дозе или длительности  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$  или  $\pm 0,5\%$ . В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «около» относятся к указанному количеству, значению, дозе или длительности  $\pm 5\%$ . В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «около» относятся к указанному количеству, значению, дозе или длительности  $\pm 2\%$ . В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «около» относятся к указанному количеству, значению, дозе или длительности  $\pm 1\%$ .

[0143] Как используется в настоящем описании и в формуле изобретения, союз «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке союзы «или» или «и/или» должны интерпретироваться как включающие, т. е. включающие по крайней мере один элемент, но также включающие более одного из числа или списка элементов, и, при желании, дополнительные элементы, не включенные в список. Только фразы, явно указывающие на обратное, такие как «только один из»

или «ровно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению ровно одного элемента из числа или списка элементов. Как правило, союз «или», используемый в настоящем документе, следует интерпретировать только как обозначающий исключаящие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), когда ему предшествуют термины исключительности, такие как «любой», «один из», «только один из» или «ровно один из».

[0144] Используемый в настоящем документе термин «алкил», «C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> алкил» или «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил» включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> линейные насыщенные алифатические углеводородные группы и C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, s-пентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или меньше атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> для прямой цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет четыре или меньше атомов углерода.

[0145] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает в себя линейные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноенил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В определенных вариантах осуществления линейная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть или меньше атомов углерода в своей основной цепи (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для прямой цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной цепи). Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода; Термин «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода;

[0146] Используемый в настоящем документе термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает в себя алкинильные группы с прямой цепью (например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, ноинил, деинил) и разветвленные алкинильные группы. В определенных вариантах осуществления линейная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть или меньше атомов углерода в своей основной цепи (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> для прямой цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для разветвленной цепи). Термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода; термин «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода; используемый здесь термин «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленовый линкер» или «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкиниленовый линкер» включает двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> (с линейной или разветвленной цепью). Например, предполагается, что C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленовый линкер включает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкениленовые линкерные группы.

[0147] «Аминоалкил» означает алкильный фрагмент, как определено в настоящем документе, замещенный одной или более аминогруппами.

[0148] Используемый в настоящем документе термин «арил» включает группы, обладающие ароматичностью, в том числе «сопряженные» или полициклические системы с одним или более ароматическими кольцами и не содержат гетероатома в кольцевой структуре. Термин «арил» включает как одновалентные, так и двухвалентные виды. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил и т. п. Как правило, арил представляет собой фенил.

[0149] Используемый в настоящем документе термин «контакт» или «приведение в контакт» относится к действию, вызывающему близость двух или более реагентов, например, так, что два или более реагентов вступают в химическую реакцию. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает смешивание двух или более реагентов. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляется в условиях реакции, подходящих для образования требуемого продукта реакции из двух или более реагентов.

[0150] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к системе насыщенных или ненасыщенных неароматических углеводородов с моно- или мультикольцами (например, конденсированному, мостиковым или спиро-кольцам), содержащему от 3 до 30 атомов углерода (например, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил.

[0151] Термин «дейтероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкила заменены дейтерием.

[0152] Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[0153] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкила заменены галогеном.

[0154] Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической 3–8-членной моноциклической, 7–12-членной бициклической (конденсированной, мостиковой или спиро-кольцевой) или 11–14-членной трициклической кольцевой системе (конденсированные, мостиковые или спирокольца), имеющей один или более гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например 1 или 1–2 или 1–3, или 1–4, или 1–5 гетероатомов, или 1–6 гетероатомов, или например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пирозолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидропиридинил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-

азаспиро[4.5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п. В случае многоциклических неароматических колец только одно из колец должно быть неароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил или 2,3-дигидроиндол).

[0155] Используемый в данном документе термин «гетероарил» включает стабильное 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-или-12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1–2, или 1–3, или 1–4, или 1–5, или 1–6 гетероатомов, или например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е., п или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е. N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p = 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и т. п.

[0156] «Гидроксиалкил» означает алкильный фрагмент, определенный в данном документе, замещенный одной или более гидроксигруппами. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидоксибутил, 3-гидоксибутил, 4-гидоксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 3,4-дигидроксипропил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил.

[0157] Следует понимать, что термины «арил» и «гетероарил» включают в себя мультициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафтаген, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтрин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, индолизин.

[0158] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, в пределах обоснованного медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы либо осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

[0159] Используемый в настоящем документе термин «субъект» взаимозаменяем с термином «субъект, нуждающийся в этом», оба из которых относятся к субъекту, страдающему заболеванием или имеющему повышенный риск развития заболевания. Термин «субъект» включает млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, млекопитающим, являющимся человеком и не являющимся человеком, таким как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

[0160] В настоящем документе термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси набора таутомеров в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые взаимопревращаются в результате таутомеризации, называется таутомерией. Из различных возможных типов таутомерии как правило наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и

атома водорода. Таутомерия кольцевой цепи возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле цепи сахара с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле с приданием ей циклической (кольцеобразной) формы, как проявляется у глюкозы.

[0161] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть изображены как разные таутомеры. Также следует понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, предполагается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и название соединений не исключает какую-либо таутомерную форму. Понятно, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

[0162] Используемый в настоящем документе термин «лечение/обработка» или «лечить/обрабатывать» описывает ведение и лечение пациента с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, представленного в настоящем документе, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, либо для избавления от заболевания, состояния или расстройства. Термин «лечить/обрабатывать» также может включать обработку клетки *in vitro* или применение на животной модели.

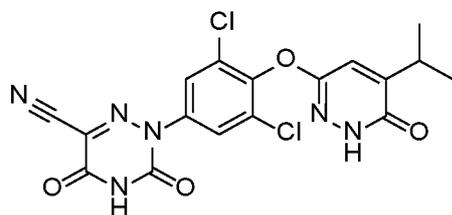
[0163] При применении в настоящем документе термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к производному соединений по настоящему изобретению, в котором исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничений, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочи или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают, без ограничений, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой,

бензойной, двухосновной карбоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоной, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидробамовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоной, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоной, напсилевой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, основной соли уксусной кислоты, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоной, а также часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и др. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоной кислоты, 2-нафталинсульфоной кислоты, 4-толуолсульфоной кислоты, камфорсульфоной кислоты, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, тримилуксусной кислоты, третичной бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т. п. Настоящее описание также охватывает соли, образованные при замене кислого протона в исходном соединении либо на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла, либо на ион алюминия; или координационные соединения с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин, N-метилглюкамин и т. п. Следует понимать, что в форме соли соотношение соединения с катионом или анионом соли может составлять 1 : 1, или любое соотношение, отличное от 1 : 1, например, 3 : 1, 2 : 1, 1 : 2 или 1 : 3. Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают продукты присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы) той же соли, как определено в настоящем документе.

[0164] Все проценты и соотношения, используемые в настоящем документе, вычислены по массе, если не указано иное. Другие признаки и преимущества

настоящего описания очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методики, подходящие для практического применения настоящего описания. Примеры никоим образом не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего описания специалист в данной области может идентифицировать и использовать другие компоненты и методики, полезные для практического применения настоящего описания.

[0165] Используемый в настоящем документе термин «MGL-3196» эквивалентен 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилу (т. е.



) или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

[0166] Все публикации и патентные документы включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ был конкретно и в отдельности указан как включенный в настоящий документ путем ссылки. Ссылки на публикации и патентные документы не предполагают признания того, что они относятся к предшествующему соответствующему уровню техники, а также не являются признанием их содержания или даты. Теперь, когда изобретение было описано посредством представления письменного описания, специалисты в данной области поймут, что изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах осуществления и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения представленной далее формулы изобретения.

## ПРИМЕРЫ

[0167] Если не указано иное, аналитические инструменты и параметры, используемые для соединений, описанных в примерах, являются следующими:

[0168] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker NEO 600 МГц, оснащенном 5-мм широкополосным зондом

для наблюдения. Для  $^1\text{H}$  ЯМР были добавлены 16 сканирований совместно с 90-градусным импульсом и задержкой рецикла 10 секунд. Для  $^{13}\text{C}$  ЯМР обнаружение  $^{13}\text{C}$  сопровождалось развязкой составного импульса  $^1\text{H}$ . Если не указано иное, для сбора данных ЯМР  $^{13}\text{C}$  было добавлено 256 сканирований. Химический сдвиг ( $\delta$ ) выражается в частях на миллион (ppm).

[0169] Хроматограммы и спектры ЖХ-МС были записаны с использованием сверхвысокоскоростного масс-спектрометра Shimadzu LCMS-2020, сопряженного с системой трехмерной жидкостной хроматографии Shimadzu LC-2040C.

[0170] Данные XRPD были собраны с использованием генератора рентгеновского излучения Rigaku: 30 кВ, 15 мА; длина волны: К альфа 1, гониометрия: гониометр MiniFlex, скорость сканирования:  $2,0000^\circ/\text{мин}$ , шаг сканирования:  $0,02^\circ$ , детектор: счетчик Miniflex, диапазон сканирования: 3,0000–45,0000

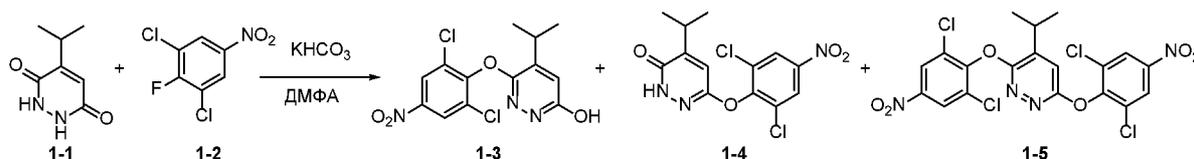
[0171] Температуры плавления определяли с использованием TA Instruments Inc. DSC Q200.

[0172] Сокращения:

|                 |  |
|-----------------|--|
| ACN и MeCN      | ацетонитрил                                |
| $\text{CDCl}_3$ | хлороформ- <i>d</i>                        |
| ДХМ             | дихлорметан                                |
| DMFA            | N,N-диметилформамид                        |
| г               | грамм (-ы)                                 |
| ВЭЖХ            | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| мл              | миллилитр (-ы)                             |
| МГц             | мегагерц                                   |
| ТГФ             | тетрагидрофуран                            |

### Пример 1. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она (Int. 7)

Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она (соединение 1-4)



[0173] К раствору соединений 3-1 (3,0 г, 19,5 ммоль) и 3-2 (2,9 г, 13,6 ммоль) в DMFA (60 мл) добавляли бикарбонат калия (2,34 г, 23,4 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, после чего реакцию гасили водой (180 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (60 мл) и сушили под вакуумом в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 1-4 (4,93 г), которое дополнительно очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 1-4 в виде твердого вещества почти белого цвета (3,51 г, 74,9% чистота). Соединение 1-3, региоизомер соединения 1-4, получали посредством колоночной хроматографии.

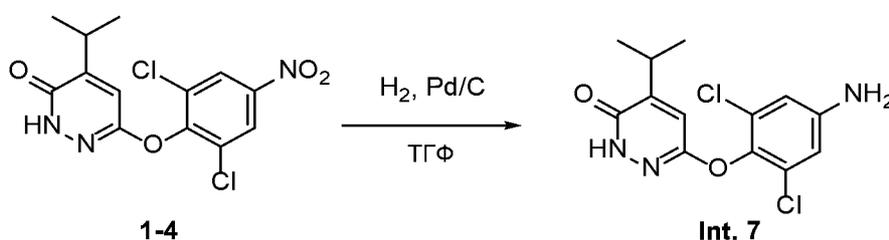
[0174] Соединение 1-4:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (с, 2H), 7,16 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 3,24 (м, 1H), 1,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,72, 154,89, 151,70, 150,85, 145,18, 130,55, 124,31, 119,65, 28,22, 20,75. МСНР для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 344$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^-]$   $m/z = 342$ . Кристаллическое твердое вещество соединения 1-4 получали перекристаллизацией в смеси растворителей ДХМ и ТГФ. Температура плавления 270,82 °С Пиковые значения XRPD соединения 1-4 перечислены ниже (ПИК: 21 точка/параболический фильтр, порог — 3,0, отсечка — 0,1%, BG — 3/0,6, пик-вершина — вершина).

| 2-тета | d(A)    |
|--------|---------|
| 3,82   | 23,1098 |
| 4,079  | 21,6467 |
| 11,06  | 7,9932  |
| 14,68  | 6,0292  |
| 18,941 | 4,6814  |
| 20,12  | 4,4096  |
| 21,559 | 4,1184  |
| 21,96  | 4,0443  |
| 22,699 | 3,9142  |
| 24     | 3,7049  |
| 24,48  | 3,6333  |
| 24,8   | 3,5871  |
| 25,481 | 3,4928  |
| 26,559 | 3,3533  |
| 29,179 | 3,0579  |
| 31,28  | 2,8572  |
| 31,661 | 2,8237  |
| 32,781 | 2,7297  |
| 33,08  | 2,7057  |
| 34,538 | 2,5947  |
| 34,959 | 2,5645  |
| 35,42  | 2,5322  |

|        |        |
|--------|--------|
| 38,101 | 2,3599 |
| 39,98  | 2,2532 |
| 40,36  | 2,2329 |
| 41,901 | 2,1543 |
| 44,501 | 2,0343 |

[0175] Соединение 1-3 (чистота по ВЭЖХ):  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H, NH), 8,27 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 3,16 (м, 1H), 1,34 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,98, 151,08, 150,64, 147,85, 145,42, 130,64, 128,36, 124,50, 28,63, 21,19. МСНР для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 344$ .

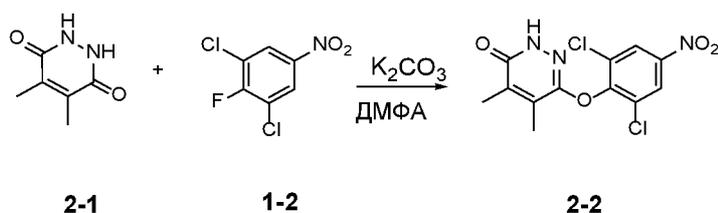
Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-тиридазин-3-она (Int. 7)



[0176] К раствору соединения 1-4 (0,5 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 50 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением Int. 7 в виде почти белого твердого вещества (473 мг, 103,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 3,18 (м, 1H), 1,24 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,53, 154,12, 152,89, 145,35, 137,15, 129,41, 120,44, 114,87, 28,29, 21,00. МСНР для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 312$ .

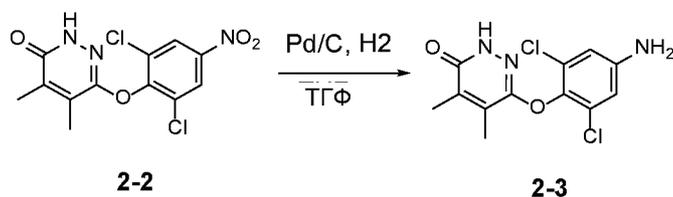
**Пример 2. 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4,5-диметилпиридазин-3(2H)-он (2-3)**

Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4,5-диметилтиридазин-3(2H)-она (2-2)



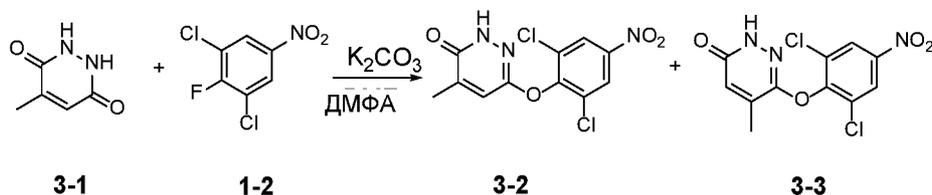
[0177] Карбонат калия (118 мг, 0,86 ммоль) добавляли к раствору 4,5-диметил-1,2-дигидропиридазин-3,6-диона (соединение 2-1, 80 мг, 0,57 ммоль) и соединению 1-2 (84 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили водой (6,0 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2,0 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 2-2 (114 мг), которое далее очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 2-2 в виде почти белого аморфного твердого вещества (93 мг, выход: 49,5%). Соединение 2-2:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,72 (с, 1H, NH), 8,31 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,71, 151,52, 151,27, 145,28, 140,78, 133,08, 130,66, 124,47, 13,36, 13,00. МСНР для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 330$ .

*Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4,5-диметилтиридазин-3(2H)-она (2-3)*



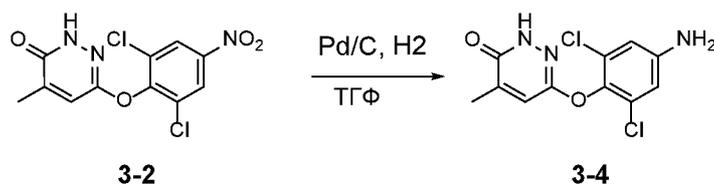
[0178] К раствору соединения 2-2 (30 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 3,0 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 2-3 в виде почти белого твердого вещества (32 мг, 116%). Соединение 2-3:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,69 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,28, 153,70, 148,80, 140,39, 137,37, 135,21, 130,01, 115,16, 13,25, 12,65. МСНР для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 300$ .

**Пример 3. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-метилпиридазин-3(2H)-она (3-4) и 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метилпиридазин-3(2H)-онин (3-5) 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-метилпиридазин-3(2H)-он (3-2) и 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5-метилпиридазин-3(2H)-онин (3-3)**



[0179] К раствору 4-метил-1,2-дигидропиридазин-3,6-диона (соединение 3-1, 200 мг, 1,59 ммоль) и соединению 1-2 (233 мг) добавляли карбонат калия (329 мг, 2,38 ммоль), 1,11 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили водой (12,0 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (4,0 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 3-2/3-3 (310 мг). Дальнейшая очистка с помощью колоночной хроматографии давала почти белое кристаллическое твердое соединение 3-2 (139 мг, выход: 27,8%) и почти белое аморфное твердое вещество 3-3 (74 мг, выход: 14,8%). Соединение 3-2:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,29 (с, 1H, NH), 8,51 (с, 2H), 7,60 (с, 1H), 2,14 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  160,50, 150,44, 150,12, 145,35, 145,33, 129,31, 124,67, 122,37, 16,24. МСНР для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]  $m/z$  = 316. Соединение 3-3:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (с, 1H, NH), 8,53 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 2,31 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  160,07, 150,45, 150,29, 145,36, 136,98, 131,82, 129,15, 124,67, 15,61. МСНР для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]  $m/z$  = 316.

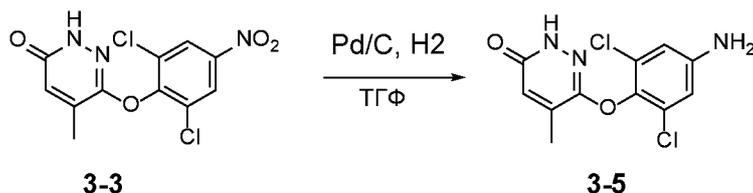
*Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-метилпиридазин-3(2H)-она (3-4)*



[0180] К раствору соединения 3-2 (25 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 2,5 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной

температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 3-4 в виде почти белого твердого вещества (21 мг, выход: 92,9%). Соединение 3-4:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,11 (с, 1H, NH), 7,40 (с, 1H), 6,66 (с, 2H), 2,09 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  160,56, 151,37, 147,96, 144,14, 133,78, 127,84, 122,72, 112,88, 16,11. МСНР для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 286$ .

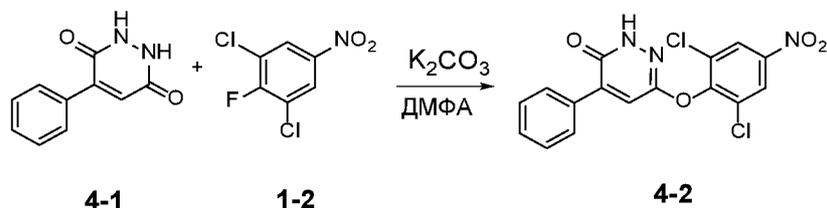
*Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5-метилтиридазин-3(2H)-она (3-5)*



[0181] К раствору соединения 3-3 (15 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 1,5 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 3-5 в виде почти белого твердого вещества (16 мг, выход: 107%). Соединение 3-5:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,89 (с, 1H), 6,70 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163,52, 154,04, 148,90, 140,86, 137,19, 131,34, 129,90, 115,13, 16,60. МСНР для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 286$ .

#### Пример 4. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-фенилпиридазин-3(2H)-она (4-3)

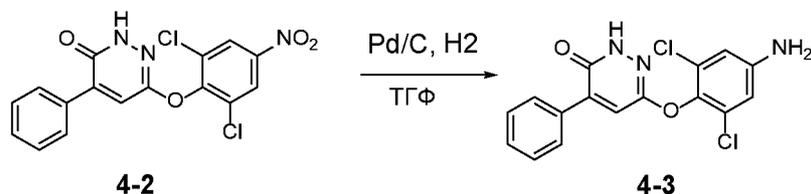
*Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-фенилтиридазин-3(2H)-она (4-2)*



[0182] К раствору 4-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-диона (соединение 4-1, 226 мг, 1,20 ммоль) и соединению 1-2 (177 мг) добавляли карбонат калия (249 мг, 1,80 ммоль), 0,84 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили водой (20 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (5,0 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 4-2 (177 мг), которое далее очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 4-2 в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества (110 мг, выход: 24,2%). Соединение 4-2:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,02 (с, 1H, NH), 8,27 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,48 (м 3H), 7,43 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,66, 152,04, 151,01, 145,45, 144,52, 132,91, 130,77, 128,94, 128,92, 128,82, 124,56, 122,07. МСНР для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 378$ .

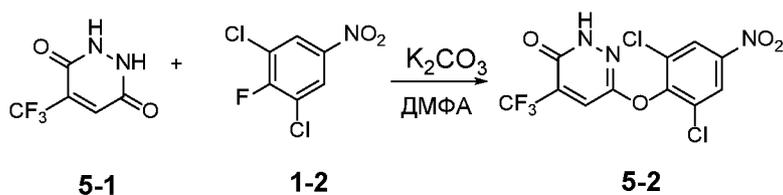
*Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-фенилпиридазин-3(2H)-она (4-3)*



[0183] К раствору соединения 4-2 (30 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 3,0 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 4-3 в виде светло-коричневого твердого вещества (23 мг, выход: 83,3%). Соединение 4-3:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,85–7,84 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,50–7,48 (м, 3H), 6,71 (с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  152,41, 145,26, 139,33, 135,14, 127,44, 125,18, 121,47, 120,54, 120,21, 119,99, 114,46, 105,52. МСНР для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 348$ .

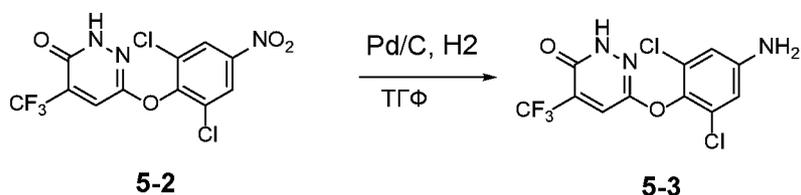
**Пример 5. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (5-3)**

*Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (5-2)*



[0184] Бикарбонат натрия (46,7 мг, 0,56 ммоль) добавляли к раствору 4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-диона (соединение 5-1, 100 мг, 0,56 ммоль) и соединения 1-2 (58,3 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) при температуре ниже 5,0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, после чего реакцию гасили водой (6,0 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2,0 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 5-2 (109 мг), которое далее очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 5-2 в виде почти белого твердого вещества (58 мг, выход: 28,3%). Соединение 5-2: <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,11 (с, 1Н, NH), 8,55 (с, 2Н), 8,38 (с, 1Н). МСНР для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] м/з = 370.

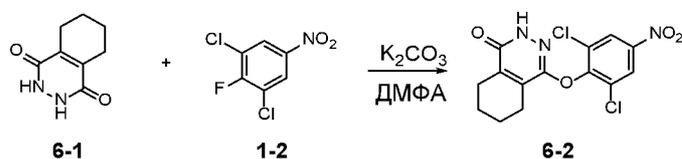
*Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-она (5-3)*



[0185] К раствору соединения 5-2 (15 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 1,5 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха. Соединение 5-3 получали в виде почти белого твердого вещества после очистки колоночной хроматографией (6,1 мг, выход: 44,3%). Соединение 5-3: <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (с, 1Н, NH), 7,60 (с, 1Н), 6,63 (с, 2Н). МСНР для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] м/з = 340.

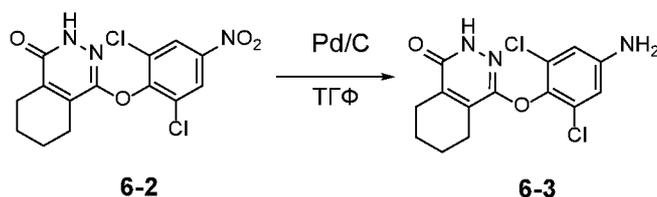
**Пример 6. Синтез 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1(2H)-она (6-3)**

*Синтез 4-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1(2H)-она (6-2)*



[0186] Карбонат калия (699 мг, 5,05 ммоль) добавляли к раствору 2,3,5,6,7,8-гексагидрофталазин-1,4-диона (соединение 6-1, 560 мг, 3,37 ммоль) и соединению 1-2 (495 мг, 2,36 ммоль) в ДМФА (5,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили водой (20 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (5,0 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 6-2 (821 мг), которое далее очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 6-2 в виде белого твердого вещества (722 мг, выход: 60,2%). Соединение 6-2:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,15 (с, 1H, NH), 8,51 (с, 2H), 2,65 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 2,44 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 1,81–1,70 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  159,90, 150,59, 160,66, 152,04, 149,67, 145,28, 141,37, 132,70, 129,28, 124,61, 23,03, 22,53, 20,26, 20,13. МСНР для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 356$ .

*Синтез 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1(2H)-она (6-3)*

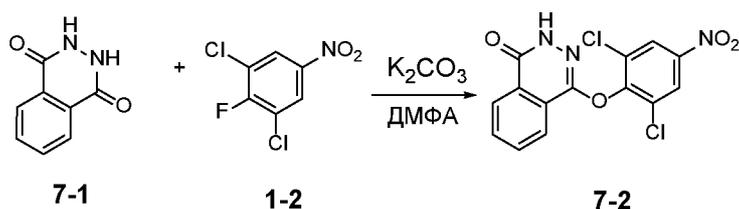


[0187] К раствору соединения 6-2 (25 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 2,5 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 6-3 в виде почти белого

твердого вещества (20 мг, выход: 87,3%). Соединение 6-3:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,70 (с, 2H), 2,73 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 2,54 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 1,88–1,78 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163,02, 153,43, 160,66, 152,04, 148,52, 141,45, 137,42, 136,55, 130,03, 115,30, 31,04, 24,38, 22,03, 21,91. МСНР для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 326$ .

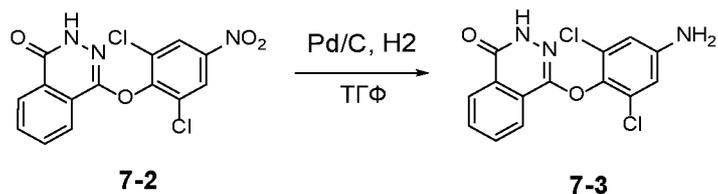
### Пример 7. Синтез 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)фталазин-1(2H)-она (7-3)

Синтез 4-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)фталазин-1(2H)-она (7-2)



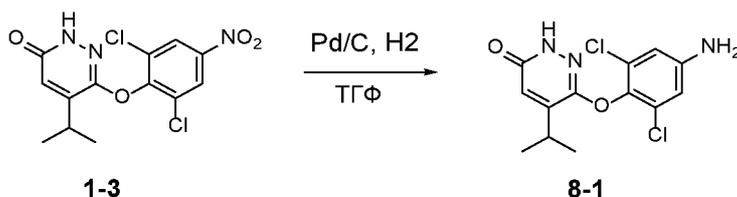
[0188] Карбонат калия (2,60 г, 18,50 ммоль) добавляли к раствору гидразида фталевой кислоты (соединение 7-1, 2,00 г, 12,33 ммоль) и соединение 1-2 (1,81 г, 8,63 ммоль) в ДМФА (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию гасили водой (60 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (20 мл) и сушили в вакууме в течение 24 часов с получением неочищенного соединения 7-2 (2,98 г), которое далее очищали путем суспендирования в этилацетате с получением соединения 7-2 в виде почти белого твердого вещества (2,2 г, выход: 50,7%). Соединение 7-2:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,09 (с, 1H, NH), 8,55 (с, 2H), 8,32 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,12–8,07 (м, 1H), 8,06–8,00 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  158,89, 150,39, 160,66, 152,04, 147,70, 145,43, 134,33, 133,40, 129,40, 129,09, 126,70, 124,63, 123,34, 122,77. МСНР для  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 352$ .

Синтез 4-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)фталазин-1(2H)-она (7-3)



[0189] К раствору соединения 7-2 (100 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 10 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 7-3 в виде светло-коричневого твердого вещества (98 мг, выход: 107%). Соединение 7-3:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,86 (с, 1H, NH), 8,28 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,05–8,01 (м, 1H), 8,00–7,95 (м, 1H), 6,71 (с, 2H), 5,64 (с, 2H, NH $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158,88, 148,48, 160,66, 152,04, 148,03, 134,00, 133,90, 132,85, 128,88, 127,90, 126,46, 123,40, 123,37, 112,92. МСНР для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 322$ .

**Пример 8. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она (8-1)**



[0190] К раствору соединения 1-3 (450 мг, 1,31 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (5%, 45 мг). Раствор дважды продували азотом и затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 8-1 в виде почти белого твердого вещества (410 мг, 99,8%). Соединение 8-1:  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,08 (с, NH), 6,79 (с, 1H), 6,68 (с, 2H), 3,05 (м, 1H), 1,27 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,92, 150,65, 148,46, 146,69, 134,17, 128,21, 128,02, 113,41, 28,24, 21,16. МСНР для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z = 314$ .

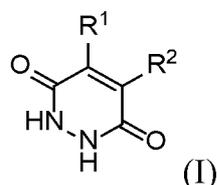
### ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0191] Изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления во всех отношениях следует

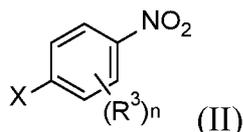
рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и предполагается, что все изменения, подпадающие под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, включены в нее.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

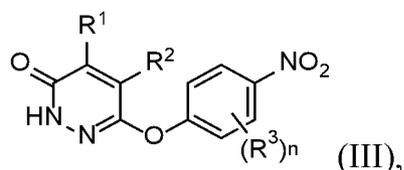
1. Способ, включающий приведение в контакт соединения формулы (I), его таутомером или солью:



с соединением формулы (II) или его солью:



в первом органическом растворителе в присутствии основания с образованием соединения формулы (III) или его соли:



при этом:

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе образуют циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериум, галогеном, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоксилалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериум, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоксилалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериум, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

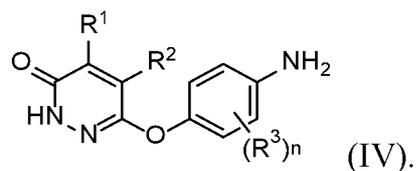
каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоксилалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериум, галогеном, -CN, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом;

X представляет собой галоген; и

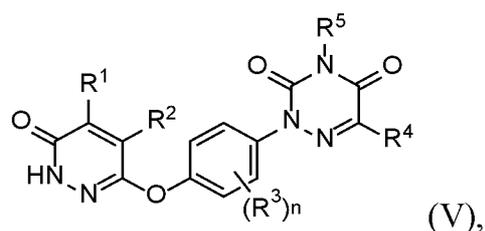
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли со вторым органическим растворителем

и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV) или его соли:



3. Способ по п. 2, дополнительно включающий приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  с образованием соединения формулы (V) или его соли:

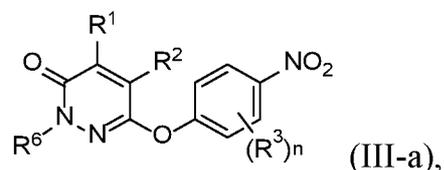


при этом:

$R^4$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериумом, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом; и

$R^5$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксилалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериумом, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$ .

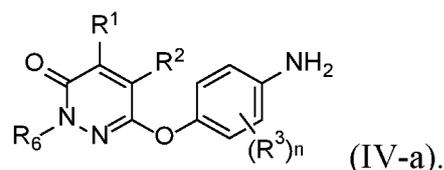
4. Способ по п. 1, дополнительно включающий приведение в контакт соединения формулы (III) или его соли с  $R^6X$  с образованием соединения формулы (III-a) или его соли:



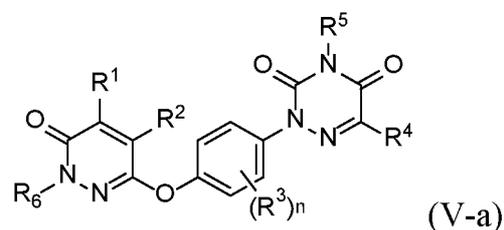
при этом:

$R^6$  представляет собой  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  гидроксилалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1-C_6$  алкилом или  $C_1-C_6$ .

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий приведение в контакт соединения формулы (III-a) или его соли со вторым органическим растворителем и восстанавливающим агентом с образованием соединения формулы (IV-a) или его соли:



6. Способ по п. 5, дополнительно включающий приведение в контакт соединения формулы (IV) или его соли с  $R^4CH_2C(O)N(R^5)C(O)OCH_2CH_3$  с образованием соединения формулы (V) или его соли:



при этом:

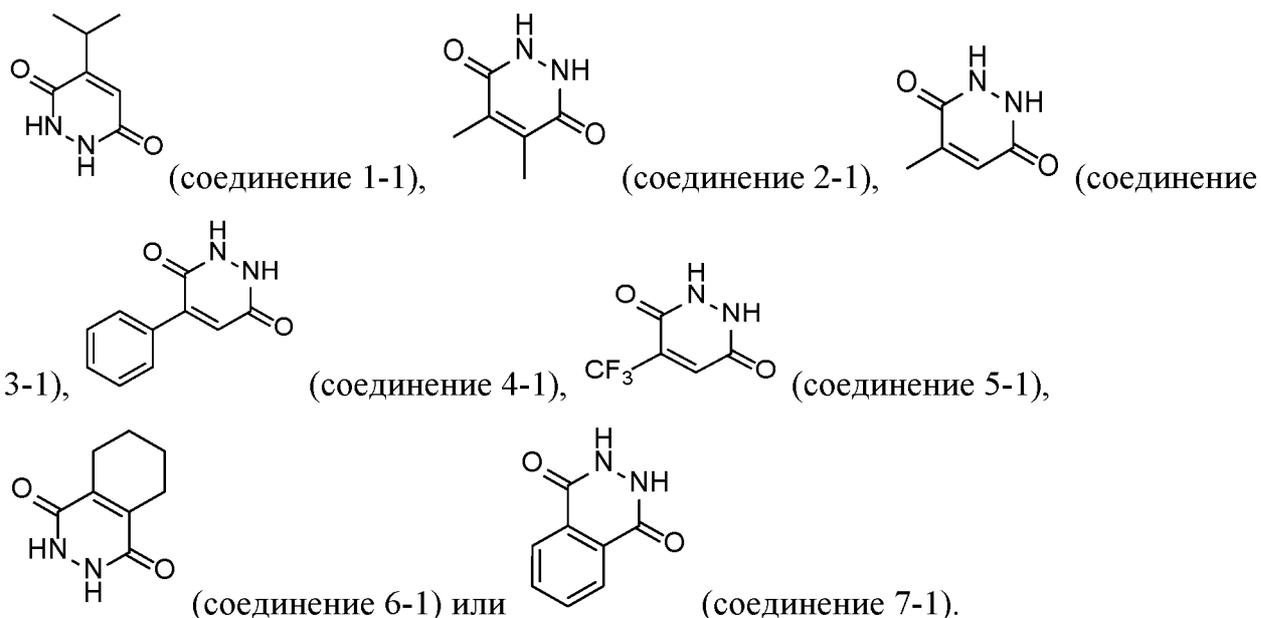
$R^4$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериумом, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилом; и

$R^5$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  дейтероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$  аминоалкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более оксо, дейтериумом, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_1$ - $C_6$ .

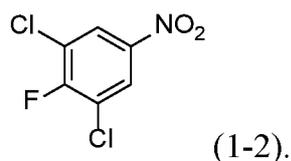
7. Способ по п. 1, в котором X представляет собой F.

8. Способ по п. 1, в котором  $R^3$  представляет собой Cl.

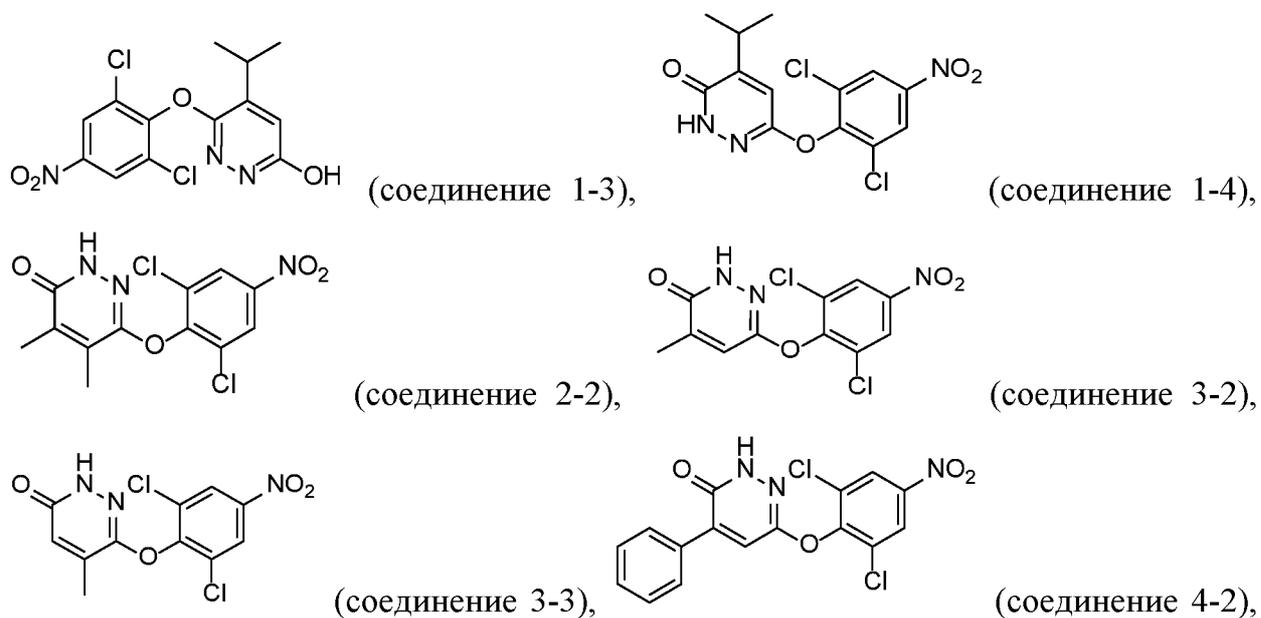
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение 1-1, соединение 2-1, соединение 3-1, соединение 4-1, соединение 5-1, соединение 6-1 или соединение 7-1:

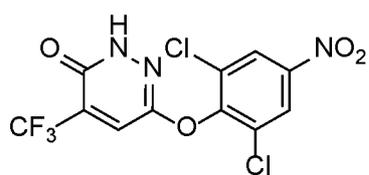


10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (II) представляет собой соединение 1-2:

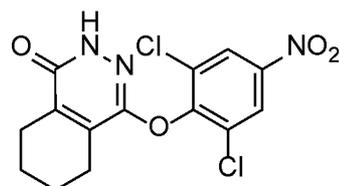


11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (III) представляет собой соединение 1-3, соединение 1-4, соединение 2-2, соединение 3-2, соединение 3-3, соединение 4-2, соединение 5-2, соединение 6-2 или соединение 7-2:

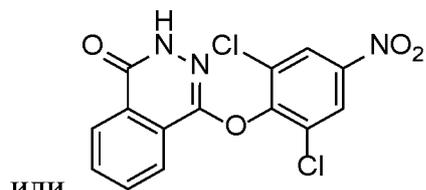




(соединение 5-2),



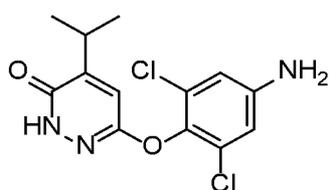
(соединение 6-2)



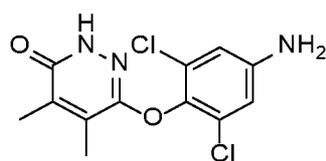
или

(соединение 7-2).

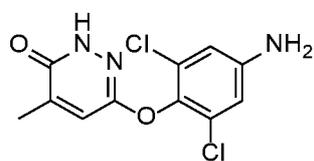
12. Способ по п. 2, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) или его соль представляет собой Int. 7, соединение 2-3, соединение 3-4, соединение 3-5, соединение 4-3, соединение 5-3, соединение 6-3, соединение 7-3 или соединение 8-1:



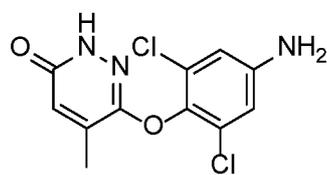
(Int. 7),



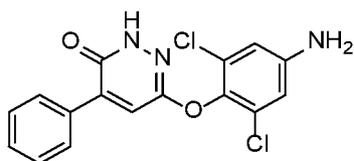
(соединение 2-3),



(соединение 3-4),



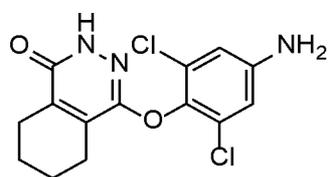
(соединение 3-5),



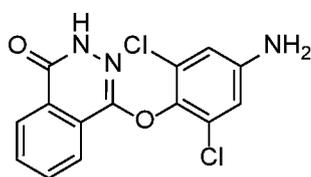
(соединение 4-3),



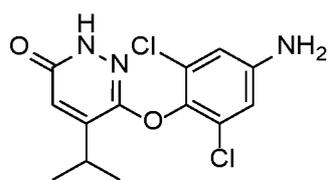
(соединение 5-3),



(соединение 6-3),



(соединение 7-3) или



(соединение 8-1).

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что первый органический растворитель включает ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан или ацетон.
14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что основание содержит  $\text{KHCO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .
15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что первый органический растворитель содержит ТГФ.
16. Способ по п. 2 или 5, в котором восстанавливающий агент содержит газообразный  $\text{H}_2$  и Pd/C, газообразный  $\text{H}_2$  и никель Raney®, газообразный  $\text{H}_2$  и оксид платины (IV), хлорид железа или хлорид олова.
17. Способ по п. 16, в котором восстанавливающий агент содержит газообразный  $\text{H}_2$  и Pd/C.
18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что приведение в контакт происходит при комнатной температуре.
19. Способ по п. 1, в котором приведение в контакт происходит при температуре выше комнатной.
20. Способ по п. 2 или 5, отличающийся тем, что приведение в контакт происходит при комнатной температуре.
21. Способ по п. 2 или 5, в котором приведение в контакт происходит при температуре выше комнатной.
22. Способ по п. 3, отличающийся тем, что соединение формулы (V) представляет собой 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (MGL-3196).

23. Способ по п. 5, отличающийся тем, что второй органический растворитель включает ДМФА, ДМАЦ, ДМСО, ацетонитрил, ТГФ, ДХМ, диоксан или ацетон.

24. Соединение, имеющее структуру

